

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION

par

Jérôme GRONDIN

Présentée et soutenue publiquement le 9 septembre 2021

Association entre infiltration intra-articulaire de genou et survenue d'une infection de prothèse, résultats d'une étude de cohorte prospective

Président : Madame le Professeur Brigitte PERROUIN-VERBE

Directeur de thèse : Dr Alban FOUASSON-CHAILLOUX

Remerciements

Merci aux membres du jury, Pr Perrouin-Verbe, Pr Le Goff, Pr Nich, d'avoir accepté d'être présents pour cette thèse et de lui apporter leur expertise. Merci au Dr Fouasson-Chailloux pour sa direction constante et sa tempérance tout au long des 4 années de son élaboration. Aux externes et aux internes qui ont aimablement participé au recueil de données.

Merci aux médecins, à l'université et au lit du malade, pendant ces longues études ils ont été nombreux à instiller le dynamisme, l'envie d'apprendre et l'ouverture d'esprit. A ceux qui ont encadré chaque semestre, leur bienveillance et leur patience m'ont permis de grandir en confiance et en compétence.

Merci à mes co internes, pour tous les bons moments passés à l'hôpital et hors de ses murs, et pour les quelques moments difficiles qu'ils ont permis d'alléger.

A Marc Dauty, Alban Fouasson-Chailloux, Pierre Menu : leur expertise du domaine locomoteur a constamment enrichi et renouvelé mon travail. Les discussions passionnées et amicales ont permis à cette thèse et aux autres travaux de recherche de dépasser le « passage obligé » et répondre ainsi à un véritable intérêt scientifique.

Un grand merci à tous les amis, ceux de toujours et les autres ; ils auraient mérité de délaissé ce travail pour les voir davantage.

A ma famille, évidemment, depuis toujours.

A Mélanie, l'essentiel et le meilleur.

Table des matières

I. Introduction	4
A. Préambule	4
B. Eléments de contexte	5
1. Epidémiologie arthroplasties totales de genou	5
2. Epidémiologie des infections de prothèse et leurs conséquences	5
3. Indications et risques des injections intra-articulaires	8
C. Infection de prothèse	9
1. Définitions	9
2. Classifications	13
3. Eléments de physiopathologie	14
4. Facteurs de risque d'infection de prothèse	18
D. Rôle des injections intra-articulaires	18
1. Etat des lieux de la littérature	18
2. Hypothèses physiopathologiques	21
3. Action des glucocorticoïdes	22
4. Action de l'acide hyaluronique	22
E. Justification de l'étude	23
II. Article de thèse	24
A. Cadre de l'étude	24
B. Article publié	25
III. Perspectives et conclusion	36
IV. Références	39
V. Liste des abréviations	43

Association entre infiltration intra-articulaire de genou et survenue d'une infection de prothèse, résultats d'une étude de cohorte prospective

I. Introduction

A. Préambule

Ce travail porte sur le thème de l'arthroplastie totale de genou, et plus précisément sur une de ses complications les plus redoutées : l'infection de prothèse. Il s'agit d'un sujet touchant l'orthopédie et la Médecine Physique et de Réadaptation, mais également la rhumatologie, l'infectiologie et la médecine générale, spécialités susceptibles de prendre en charge des patients ayant cette complication. Comme nous le verrons, l'importance de ce sujet est liée d'une part au nombre croissant d'arthroplasties totales de genou réalisées chaque année en France, et d'autre part aux conséquences graves auxquelles expose la survenue d'une infection de prothèse (en premier lieu une augmentation de la mortalité). A long terme, les séquelles potentielles sont importantes, responsables de limitations d'activité et de restrictions de participation.

Le patient bénéficie, tout au long de son parcours de soins, de nombreuses précautions visant à prévenir la survenue d'infection de prothèse. Cette thèse s'inscrit dans cette même démarche préventive : existe-t-il un lien entre la réalisation d'infiltrations intra-articulaires et la survenue d'infections de prothèse de genou ? Un potentiel changement des pratiques professionnelles est en jeu.

Le travail de recherche exposé ci-dessous repose sur une étude menée dans le service de MPR locomotrice du CHU de Nantes, et initiée par le Dr Alban Fouasson-Chailloux en 2016.

B. Eléments de contexte

1. Epidémiologie arthroplasties totales de genou

L'arthroplastie totale de genou (PTG) constitue un geste chirurgical fréquent, dont l'incidence est en nette augmentation depuis plusieurs années. D'après les données de la base nationale PMSI-MCO, en France en 2009, 77 485 séjours hospitaliers liés à la pose d'une PTG ont été recensés (à titre indicatif 146 313 liés à une prothèse se de hanche la même année). Puis en 2012 le nombre augmente à 92 408, jusqu'à 100 857 en 2018. Les différentes projections prévoient entre 130 000 et 280 000 arthroplasties totales de genou en 2050 (1).

Cette augmentation importante est rapportée à un niveau mondial :

- Le National Joint Registry (NJR) est un registre compilant les procédures chirurgicales orthopédiques réalisées en Angleterre, au Pays de Galles, en Irlande du Nord et dans l'Ile de Man. En 2013, 85 756 primo-implantations y sont répertoriées, puis 102 944 en 2018. Dans la même période, le nombre de reprises chirurgicales est passé de 5 765 à 6 596. Concernant plus spécifiquement les infections de prothèse, le nombre de reprises liées à une infection a été multiplié par 2,8 entre 2005 et 2013 (2).

- Aux Etats-Unis, 719 000 arthroplasties totales de genou ont été réalisées en 2010 (3), et les prévisions pour 2030 évaluent une augmentation à 3,48 millions par an (4).

2. Epidémiologie des infections de prothèse et leurs conséquences

Les différentes études présentent des taux d'infections de prothèse variant entre 0,5 et 2,18 %. La variabilité des mesures dépend principalement de la durée de suivi des patients (de

3 mois post-opératoires à 5 ans). Les 2 premières années constituent la période la plus à risque : 60 à 70% des infections surviennent pendant cette période (3).

En voici le détail :

- En France, la réduction d'incidence des infections du site opératoire (ISO) est l'un des objectifs du programme national de lutte contre les infections nosocomiales. La coordination inter-régionale est menée par le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN). En 2017, l'incidence d'ISO suite à une arthroplastie totale de genou était de 0,75 % pour les primo-implantations, et de 2,89 % pour les reprises (5).

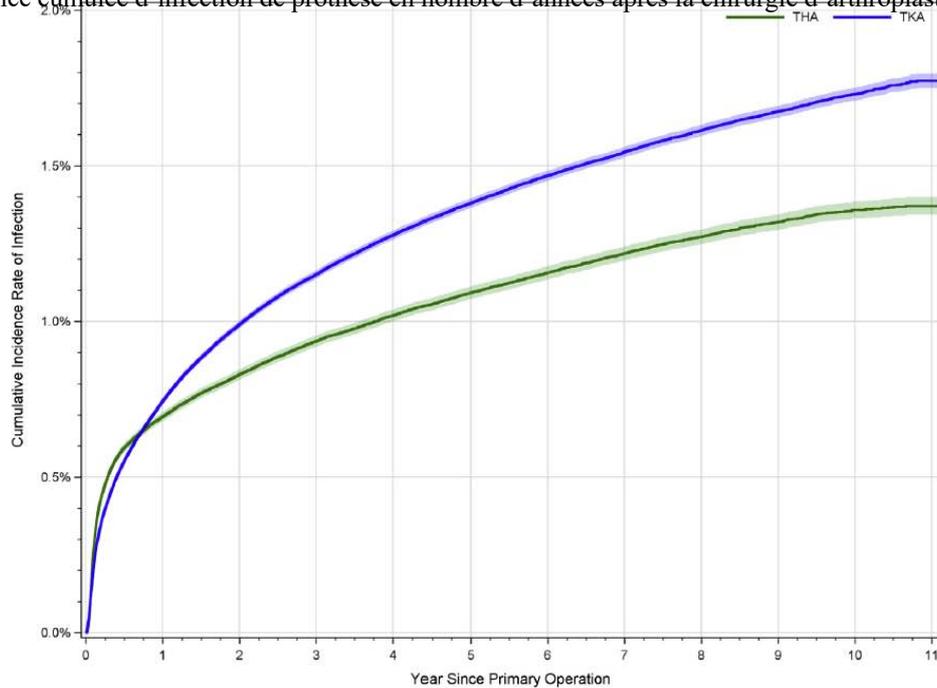
- « The European Center for Disease Prevention and Control », dans son rapport annuel de 2017, publie un pourcentage de 0,5 % d'ISO pour 100 arthroplasties de genou en Europe, et 0,8 % en France (6). Ce taux européen semble plus faible que les autres données présentées, et s'explique notamment par un suivi réduit à 91 jours après l'implantation.

- L'incidence annuelle des infections de prothèses aux Etats-Unis a augmenté de 2,05 à 2,18 % entre 2001 et 2009 (7).

- Dans une étude réalisée sur plusieurs populations (Etats-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, Suède, Angleterre, Pays-de-Galle), les chirurgies de révision sur infection de prothèse correspondaient à 1,03 % du nombre total d'arthroplasties réalisées (entre 0,88 % et 1,28%). Ce chiffre, calculé chaque année, semble augmenter entre 2010 et 2015 : de 0,88 à 1,03 (8).

Comme modélisé ci-dessous (en bleu), dans une population américaine, l'incidence cumulée de l'infection de prothèse de genou est de 0.74% à 1 an, environ 1% à 2 ans, et 1.4% à 5 ans (9). En vert est modélisée l'incidence cumulée pour les prothèses de hanche, légèrement inférieure.

Figure 1 Incidence cumulée d'infection de prothèse en nombre d'années après la chirurgie d'arthroplastie, d'après Kurtz et al 2018



Après une arthroplastie totale de genou, une minorité de patients nécessitera une reprise chirurgicale, pour différentes raisons :

- Non septiques : fracture péri-prothétique, malposition des implants, descellement aseptique de prothèse, fracture du matériel prothétique, luxations/instabilités (3).
- Septiques : infections de prothèse (3), cause principale des reprises chirurgicales (10).

Ces patients sont donc exposés aux risques spécifiques d'une nouvelle prise en charge chirurgicale, ainsi qu'aux risques secondaires à l'infection.

En terme de mortalité, la survie à 1 et 5 ans après le diagnostic d'infection de prothèse est évaluée à 91,7 et 71,7 % (9). Elle est ainsi légèrement inférieure à la survie à 5 ans des femmes après un diagnostic de cancer du sein (73%) et des hommes après un diagnostic de cancer de la prostate (79%) (9). La durée moyenne d'hospitalisation augmente de 3,9 à 8,8 jours du fait de l'infection de prothèse (11).

Les patients ayant eu une infection de prothèse rapportent une qualité de vie nettement inférieure comparativement à la population générale et aux patients n'ayant pas eu d'ISO, y compris à long terme (12,13). Il en va de même pour les limitations d'activité, la douleur et la raideur du genou (12).

3. Indications et risques des injections intra-articulaires

L'arthrose de genou est une pathologie fréquente et invalidante en France et dans le monde (302 millions de personnes affectées (14)), qui constitue l'une des principales causes de handicap (14). L'âge médian au diagnostic est de 55 ans, et le patient vivra environ 30 ans avec sa maladie (15). S'il n'existe pas de traitement curatif, les pratiques actuelles visent une diminution des douleurs et une amélioration fonctionnelle. La prise en charge médicale de la gonarthrose est multimodale, et s'articule autour d'un axe central : éducation thérapeutique, programmes d'activité physique adaptée, prise en charge diététique et contrôle du poids (d'après la société « Osteoarthritis Research Society International » en 2019 (16)). En parallèle peuvent être envisagés des traitements médicamenteux topiques ou systémiques, et notamment des injections intra-articulaires. En cas de gonarthrose évoluée et d'échec du traitement médical, l'arthroplastie totale de genou permet une amélioration des douleurs et de la fonction, mais expose à des complications potentiellement graves (15).

L'utilisation des injections intra-articulaires dans l'arthrose de genou (glucocorticoïdes et acide hyaluronique principalement) fait l'objet de nombreuses études, et de recommandations :

- Les injections de corticostéroïdes sont fortement recommandées par l' « American College of Rheumatology » (ACR) (14), et recommandées de façon conditionnelle (balance bénéfices/risques à évaluer pour chaque patient) par l' « Osteoarthritis Research Society International » (OARSI) (16). Elles ont en effet montré une efficacité à court terme (2

semaines) et moyen terme (16-24 semaines) dans l'amélioration des symptômes de gonarthrose (17).

- L'utilisation de l'acide hyaluronique est débattue, et les recommandations quant à son utilisation sont contradictoires (14,16). Selon l'ACR en 2019, les études ayant le plus haut niveau de preuve n'ont pas montré de bénéfice lié aux injections d'acide hyaluronique.

L'évaluation du rapport bénéfices/risques nécessite de prendre en compte les complications du geste, notamment infectieuses qui sont les plus redoutées. L'arthrite septique est rare, avec une incidence très variable, entre 1/3000 et 1/50 000 (18). L'infection de prothèse est une complication fréquemment citée et potentiellement dévastatrice. Mais existe-t-il réellement un sur-risque lié à une injection intra-articulaire préalable ? (cf infra « Etat des lieux de la littérature »)

Si la place des injections intra-articulaires dans la prise en charge de l'arthrose n'est pas consensuelle, elles sont en pratique fréquemment utilisées (19). Parmi les patients ayant finalement eu une arthroplastie totale de genou, 22 à 39 % d'entre eux ont préalablement reçu des injections intra-articulaires de corticostéroïdes (20). Il est donc cliniquement pertinent d'explorer l'association éventuelle entre ces injections et l'infection de prothèse.

C. Infection de prothèse

1. Définitions

L'infection de prothèse est un sujet largement débattu dans la littérature (environ 9000 entrées répertoriées sur Pubmed). La terminologie utilisée peut différer d'un article à l'autre, et perturber notre compréhension des résultats exposés. Il est donc nécessaire d'exposer ces quelques définitions, pour ensuite pouvoir appréhender correctement l'état des lieux des connaissances actuelles.

Dans la littérature internationale, les infections de prothèse sont désignées par les termes « Prosthetic joint infection » ou « Periprosthetic joint infection » (PJI). Voici la définition qu'en donne un consensus international en 2018 (« The International Consensus Meeting on Orthopedic Infection » (21)) :

Tableau 1 Definition of Prosthetic Joint Infection, The International Consensus Meeting on Orthopedic Infections

Major criteria (at least one of the following)			Decision
Two positive growth of the same organism using standard culture methods			Infected
Sinus tract with evidence of communication to the joint or visualization of the prosthesis			

Minor Criteria	Threshold		Score	Decision
	Acute [§]	Chronic		
Serum CRP (mg/L) <i>or</i> D-Dimer (ug/L)	100 Unknown	10 860	2	Combined preoperative and postoperative score: ≥6 Infected 3-5 Inconclusive* <3 Not Infected
Elevated Serum ESR (mm/hr)	No role	30	1	
Elevated Synovial WBC (cells/μL) <i>or</i> Leukocyte Esterase	10,000 ++	3,000 ++	3	
<i>or</i> Positive Alpha-defensin (signal/cutoff)	1.0	1.0		
Elevated Synovial PMN (%)	90	70	2	
Single Positive Culture			2	
Positive Histology			3	
Positive Intraoperative Purulence [‡]			3	

Par souci de comparabilité de nos résultats, nous avons utilisé cette définition dans notre étude.

Les infections de prothèse font également partie du cadre plus général des Infections de Site Opératoire (en anglais « Surgical Site Infections »), et peuvent donc être référées par ces termes (ISO et SSI). La réduction des ISO est l'un des objectifs du programme national de lutte contre les infections nosocomiales. La définition française des ISO actuellement utilisée date de 1995 (22), et reprend la définition originelle publiée par le CDC en 1992. Les ISO y sont définies selon trois niveaux : superficiel, profond, organe ou espace :

Infection de la partie superficielle de l'incision

Infection

1. qui survient dans les 30 jours suivant l'intervention (90 jours pour les interventions avec implant et les ostéosynthèses),

ET 2. qui touche la peau et le tissu cellulaire sous-cutané,

ET 3. pour laquelle on constate au moins un des signes suivants :

- Cas n°1 : du pus provenant de la partie superficielle de l'incision ;
- Cas n°2 : un germe isolé à partir d'une culture d'un liquide ou d'un tissu prélevé aseptiquement et provenant de la partie superficielle de l'incision ;
- Cas n°3 : un signe d'infection (douleur, sensibilité, rougeur, chaleur...) associé à l'ouverture délibérée de la partie superficielle de l'incision par le chirurgien sauf si la culture est négative ;
- Cas n°4 : le diagnostic d'infection de la partie superficielle de l'incision est porté par le chirurgien (ou le praticien en charge du patient).

N.B. : l'inflammation minime confinée aux points de pénétration des sutures ne doit pas être considérée comme infection. La notion de pus est avant tout clinique et peut être éventuellement confirmée par un examen cytologique.

Infection de la partie profonde de l'incision

Infection

1. qui survient dans les 30 jours suivant l'intervention (90 jours pour les interventions avec implant et les ostéosynthèses),

ET 2. qui semble liée à l'intervention,

ET 3. qui touche les tissus mous profonds (fascia, muscles),

ET 4. pour laquelle on constate au moins un des signes suivants :

- Cas n°1 : du pus provenant de la partie profonde de l'incision ;
- Cas n°2 : la partie profonde de l'incision ouverte spontanément ou délibérément par le chirurgien quand le patient présente un des signes suivants : fièvre > 38°C, douleur ou sensibilité localisées, sauf si la culture est négative ;
- Cas n°3 : un abcès ou un autre signe évident d'infection de la partie profonde de l'incision est retrouvé à l'examen macroscopique pendant la ré-intervention ou par examen radiologique, ou histo-pathologique ;
- Cas n°4 : le diagnostic d'infection de la partie profonde de l'incision est porté par le chirurgien (ou le praticien en charge du patient).

Infection de l'organe / espace concerné par l'intervention

Infection

1. qui survient dans les 30 jours suivant l'intervention (90 jours pour les interventions avec implant et les ostéosynthèses),

ET 2. qui semble liée à l'intervention,

ET 3. qui touche l'organe ou l'espace du site opératoire (toute partie anatomique, autre que l'incision, ouverte ou manipulée pendant l'intervention),

ET 4. pour laquelle on constate au moins un des signes suivants :

- Cas n°1 : du pus provenant d'un drain placé dans l'organe ou l'espace ;
- Cas n°2 : un germe isolé à partir d'une culture d'un liquide ou d'un tissu prélevé aseptiquement et provenant de l'organe ou de l'espace ;
- Cas n°3 : un abcès ou un autre signe évident d'infection de l'organe ou de l'espace est retrouvé à l'examen macroscopique pendant la ré-intervention ou par un examen radiologique ou histo-pathologique ;
- Cas n°4 : le diagnostic d'infection de l'organe ou de l'espace est porté par le chirurgien (ou le praticien en charge du patient).

2. Classifications

Plusieurs classifications existent, basées sur la pathogénèse et le délai d'apparition des manifestations cliniques.

- Pathogénèse : les infections sont classées exogènes (contamination per-opératoire) ou hématogènes (contamination secondaire à distance) (10). Cependant, dans 57,5% des cas d'infections dites « hématogènes », il n'y avait pas de signe de bactériémie ni de l'infection originelle lors des manifestations cliniques, rendant difficile l'identification de la source infectieuse (10).

- Délai d'apparition relativement à la chirurgie initiale

« Early » : dans les 3 premiers mois

« Delayed » : de 3 à 24 mois après la première chirurgie

« Late onset » : plus de 24 mois après la première chirurgie (23)

« Silent » : mise en évidence d'une culture positive sur des prélèvements réalisés de façon systématique lors d'une chirurgie de révision de prothèse (10).

Ces classifications sont liées : les infections exogènes sont principalement dues à une contamination per-opératoire, et surviennent principalement dans un délai < 2 ans (« early » and « delayed » infections). Les infections de début tardif (> 2 ans) sont principalement d'origine hématogène, mais peuvent également être d'origine exogène si une bactérie très indolente est en cause (3). Les infections « silencieuses » sont fréquemment dues à des bactéries peu virulentes, telles que les staphylocoques à coagulase négative ou les *Propionibacterium acnes* (10).

3. Eléments de physiopathologie

a. Augmentation du risque infectieux comparativement à une articulation native

L'arthroplastie totale de genou expose à un risque infectieux nettement plus important (environ 2%) qu'une infiltration intra-articulaire sur articulation native (entre 1/3000 et 1/50 000, (18)). La majorité des PJI surviennent dans les 24 premiers mois, et dans la première année elles sont liées principalement à une contamination per-opératoire, exogène (3). Cette sensibilité particulière a été explorée en laboratoire sur un modèle animal (lapin) : un inoculum < 10^2 UFC *Staphylococcus aureus* est nécessaire pour entraîner une infection de prothèse de hanche, contre 10^4 sur articulation native (3). Il existe donc un sur-risque infectieux lié à une contamination exogène en cas de présence de matériel prothétique.

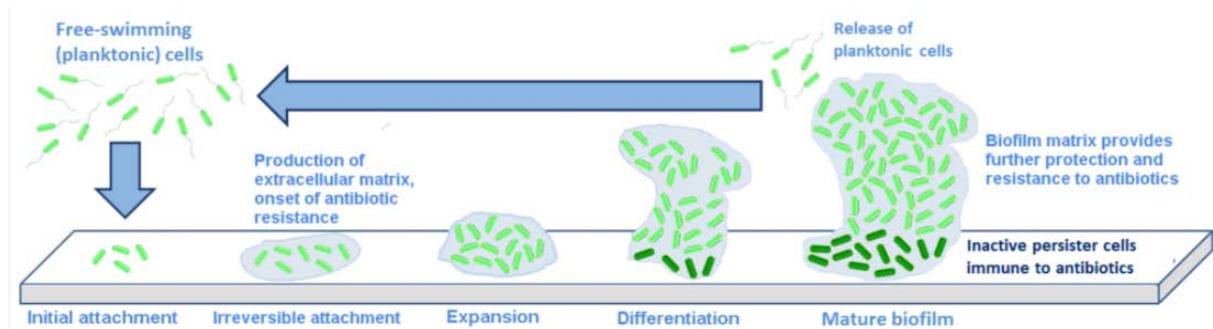
De la même façon, les patients ayant eu une arthroplastie présentent une sensibilité accrue aux contaminations hématogènes : en effet en cas de bactériémie à *Staphylococcus aureus* par exemple, le risque d'infection de prothèse hématogène s'élève jusqu'à 30-40%, nettement supérieur aux 3 à 10% d'infections sur articulation native (3).

b. Rôle du biofilm

Le biofilm est une structure évolutive, inhomogène, constituée d'agrégats cellulaires au sein d'une matrice sécrétée en partie par les cellules qui le composent. Les organismes présents dans le biofilm peuvent être eucaryotes et procaryotes, avec des colonies bactériennes différentes (24). La matrice extracellulaire est quant à elle composée de polysaccharides, de protéines et d'ADN (3,24,25). La capacité de formation du biofilm sur des surfaces non organiques est présente chez certaines bactéries et certains fungi, ce qui explique que des bactéries habituellement non pathogènes le deviennent en présence de matériel prothétique (*Propionibacterium acnes*) (3).

Les bactéries présentes au sein du biofilm ont une résistance importante aux agents anti-infectieux, requérant des niveaux d'activité jusqu'à 1 000 fois supérieurs à ceux requis pour être efficaces sur les bactéries non incluses dans le biofilm (26). Les mécanismes impliqués dans cette résistance sont multiples, et ne peuvent être réduits uniquement à une relative imperméabilité de la matrice aux antibiotiques comme la tobramycine (24,27). Il existe au sein du biofilm plusieurs niveaux d'organisation, avec des colonies bactériennes en phase de croissance, et d'autres en phase quiescente (24). Ainsi, il est aujourd'hui reconnu qu'une part importante de la résistance aux traitements est liée à la présence de cellules quiescentes, résistantes à certains antibiotiques comme les beta-lactamines (28). L'ofloxacine a quant à elle montré une efficacité antibiotique en cas de présence de biofilm, y compris sur les cellules en phase « quiescente », d'où son utilisation fréquente en cas d'infection de prothèse (28).

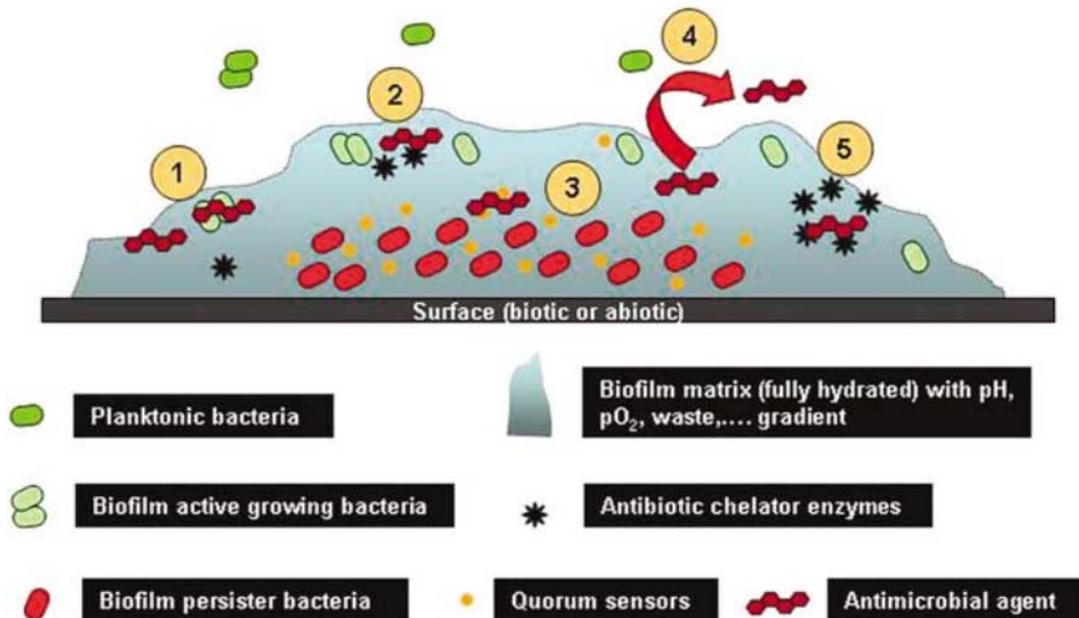
Figure 2 Le cycle de vie bactérien dans le biofilm, d'après Harper et al., 2014



L'équilibre entre ces populations microbiennes (en phase de croissance ou quiescentes) est permis par un phénomène appelé « Quorum sensing », qui désigne une forme de communication existant au sein d'une population bactérienne, par l'intermédiaire de la libération de petites molécules signal au sein de la matrice extracellulaire (29). Cette communication de cellule à cellule permet une certaine coopération au sein de la population, utile pour leur nutrition ou leur défense face aux agents extérieurs, et est également impliquée dans les phénomènes de résistance à l'antibiothérapie.

Ci-dessous un schéma représentant les différents mécanismes impliqués dans la résistance du biofilm aux antibiotiques (30) :

Figure 3 Mécanismes de résistance associés au biofilm, d'après Del Pozo et al., 2007



(1) Antimicrobial agents may fail to penetrate beyond the surface layers of the biofilm. Outer layers of biofilm cells absorb damage. Antimicrobial agents action may be impaired in areas of waste accumulation or altered environment (pH, pCO₂, pO₂, etc). (2) Antimicrobial agents may be trapped and destroyed by enzymes in the biofilm matrix. (3) Altered growth rate inside the biofilm. Antimicrobial agents may not be active against nongrowing microorganisms (persister cells). (4) Expression of biofilm-specific resistance genes (e.g., efflux pumps). (5) Stress response to hostile environmental conditions (e.g., leading to an overexpression of antimicrobial agent-destroying enzymes).

c. Déficit qualitatif en granulocytes

L'interaction entre le corps étranger de la prothèse et les neutrophiles peut entraîner un déficit local en granulocytes, diminuant ainsi les défenses immunitaires (25). Il a en effet été mis en évidence un déficit qualitatif des granulocytes au contact du matériel prothétique comparativement aux granulocytes circulants, avec une diminution de la génération de superoxydes et diminution de la capacité de phagocytose (31).

4. Facteurs de risque d'infection de prothèse (32)

Les facteurs de risque d'infection de prothèse peuvent être séparés en 3 catégories : liés au patient, à la chirurgie, et au système de santé.

- Liés au patient : sexe masculin, âge < 60 ans, ASA \geq 3, IMC > 25kg/m² (OR 1.9 si IMC > 30 vs patient non obèse (33)), diabète, maladie pulmonaire chronique, maladie hépatique, connectivite et rhumatisme inflammatoire, atteinte vasculaire périphérique.

- Liés à la chirurgie : indication liée à un traumatisme, antécédent d'arthrite septique, chirurgie de révision de prothèse, arthropathie inflammatoire, anesthésie générale, nécessité d'une greffe osseuse tibiale, interface métal-métal (vs métal-polyéthylène (34)), complications post-opératoires (hématome, ISO superficielle, écoulement, déhiscence de la cicatrice), infection péri-opératoire distante du site opératoire (3).

- Liés au système de santé : procédures réalisées sur fonds publics, hôpital ayant une quantité importante de chirurgies d'arthroplasties de genou (>440 PTG/an).

D. Rôle des injections intra-articulaires

1. Etat des lieux de la littérature

Voici un tableau récapitulatif des études originales s'intéressant aux infections de prothèse de genou et aux infiltrations intra-articulaires :

Tableau 2 Etat des lieux de la littérature : infection de prothèse et injections intra-articulaires de genou, extrait et traduit de « Supplementary material S1 » de l'article publié

	Study Design	Patients, n	Results
Papavasiliou et al, 2006(35)	Etude rétrospective - 54 patients avec injections intra-articulaires de corticostéroïdes et 90 patients sans injection	144	Association significative entre l'administration de corticostéroïdes dans les 11 mois avant la chirurgie et la survenue d'une infection profonde
Joshy et al, 2006(36)	Etude rétrospective - 32 patients avec une infection profonde avérée et 32 patients sans signe évocateur d'infection	64	Pas de différence significative du nombre de patients ayant reçu une injection intra-articulaire de corticostéroïdes dans les 2 groupes
Horne et al, 2008(37)	Etude rétrospective - 38 patients avec une infection de prothèse et 352 patients sans signe d'infection	390	Pas de différence significative de la proportion de patients ayant reçu une injection intra-articulaire de corticostéroïdes dans les 2 groupes
Desai et al, 2009(38)	Etude rétrospective - 90 patients ayant reçu une injection intra-articulaire avant arthroplastie et 180 patients n'en ayant pas reçu	270	Pas de différence significative dans l'incidence de survenue d'infection de prothèse
Amin et al, 2016(39)	Etude rétrospective - 783 patients ayant reçu une injection intra-articulaire avant arthroplastie et 845 patients n'en ayant pas reçu	1 628	Pas de différence significative dans l'incidence de survenue d'infection de prothèse
Cancienne et al, 2015(20)	Etude rétrospective basée sur base de données nationale américaine- 5313 patients avec arthroplastie totale dans les 3 mois après injection intra-articulaire, 8919 entre 3 et 6 mois, 8008 entre 6 et 12 mois, 13650 sans injection préalable	35 890	Augmentation significative des infections chez les patients ayant reçu une injection intra-articulaire de corticostéroïdes dans les 3 mois avant arthroplastie comparativement aux patients n'en ayant pas reçu
Bedard et al, 2017(40)	Etude rétrospective basée sur base de données - 29 603 patients avec injection intra-articulaire avant arthroplastie, 54 081 sans injection préalable	83 684	Augmentation significative des infections chez les patients ayant reçu une injection intra-articulaire comparativement aux patients n'en ayant pas reçu. L'incidence d'infection était supérieure dans le groupe « injecté » dans un délai jusqu'à 6 mois entre injection et arthroplastie
Richardson et al, 2019(41)	Etude rétrospective basée sur base de données d'assurance - 3249 patients ayant reçu une injection d'acide hyaluronique, 16 656 ayant reçu une injection de corticostéroïdes, 38 432 patients n'ayant pas reçu d'injection avant arthroplastie	58 337	Risque de survenue d'infection de prothèse significativement augmenté chez les patients ayant reçu une injection de corticostéroïdes ou d'acide hyaluronique dans les 3 mois avant arthroplastie

L'étude de Papavasiliou et al. en 2006 (35), en mettant en évidence une association significative entre injections intra-articulaires et ISO au niveau du genou, a montré l'importance de réévaluer le rapport bénéfice/risque des injections intra-articulaires, et la nécessité de pousser les recherches dans ce sens. Depuis, plusieurs études rétrospectives n'ont pas montré d'association significative, largement limitées par leur faible effectif. En revanche, 3 études ont inclus un effectif nettement plus important, en se fondant sur des bases de données d'assurance (20,40,41), et ont toutes mis en évidence une association entre injections intra-articulaires et survenue d'infections de prothèse. Cette association était significative si l'injection avait été réalisée dans les 3 mois avant l'arthroplastie pour deux d'entre elles (20,41), et dans les 6 mois pour l'autre (40). De plus, l'étude de Richardson et al. s'est intéressée séparément aux infiltrations de glucocorticoïdes et d'acide hyaluronique, qui ont toutes les deux montré un sur-risque dans les 3 mois pré-opératoires (OR respectivement à 1,21 et 1,55) (41).

Cette question a également été soulevée concernant la hanche : plusieurs études rétrospectives (42,43) ne mettent pas en évidence d'association significative. Une étude regroupant un effectif nettement plus important de patients (37 536), également fondée sur une base de données d'assurance canadienne, a montré un risque d'infection de prothèse significativement augmenté si une injection intra-articulaire avait été réalisée dans les 6 mois avant la chirurgie (44).

Plusieurs méta-analyses ont été menées sur les prothèses de genou ou de hanche (19,45–47), avec des résultats contradictoires : augmentation du risque infectieux (46), ou au contraire absence d'association statistique établie (45,47). Toutes ces méta-analyses mettaient en avant le faible niveau de preuve des études réalisées, et la nécessité de réaliser une étude prospective et randomisée.

L'enjeu important lié aux infections de prothèses a fait l'objet de conférences de consensus et de recommandations d'organisations internationales (« International Consensus Meeting on orthopedic infections » 2013 et 2018 (48), « World Health Organization » 2017, « The Center for Disease Control and Prevention » 2017). Ces documents présentent une liste de mesures pré-, péri-, intra- et post-opératoires, comme la préparation cutanée, l'antibioprophylaxie per-opératoire ou la gestion des traitements immunosuppresseurs. Cependant, pour l'OMS et pour le CDC, le problème du risque de contamination articulaire lors d'une injection, et l'infection pouvant en découler, reste non résolu (10). La dernière conférence de consensus sur les infections orthopédiques (21) a quant à elle statué, et recommande de différer la chirurgie au-delà de 3 mois après la réalisation d'injections intra-articulaires.

Ces différentes recommandations mettaient également en avant le faible niveau de preuve des études, et l'intérêt d'études prospectives à large effectif, contrôlées et randomisées.

2. Hypothèses physiopathologiques

La responsabilité des injections intra-articulaires dans la survenue des infections de prothèse n'est donc pas démontrée (20), avec des études aux résultats contradictoires et de faible niveau de preuve. Cependant, plusieurs hypothèses explorant le rôle des injections intra-articulaires ont été avancées dans la littérature :

- Dissolution incomplète des molécules de corticostéroïdes, qui restent « bloquées » dans les tissus mous du genou et les zones kystiques dégénératives, et peuvent être libérées lors de la chirurgie d'arthroplastie (35,49). Cette hypothèse concerne donc l'action propre des glucocorticoïdes.

- Réalisation des injections intra-articulaires dans de mauvaises conditions d'asepsie (35), responsable d'une contamination bactérienne. Cette hypothèse concerne donc à la fois les glucocorticoïdes et l'acide hyaluronique.

3. Action des glucocorticoïdes

Cliniquement, il a été montré que l'injection intra-articulaire de glucocorticoïdes entraîne une diminution de la rougeur, de la chaleur, de l'épanchement et de la sensibilité de l'articulation enflammée (50), permettant l'amélioration globale de la douleur. Les glucocorticoïdes ont un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur, dont le mode d'action complexe conduit à une diminution du volume de la membrane synoviale (50,51). Des biopsies de membrane synoviales réalisées avant et après injection de glucocorticoïdes montrent en effet (51):

- Diminution du volume synovial
- Diminution du nombre de lymphocytes T synoviaux.
- Augmentation de la viscosité du liquide articulaire et de la concentration en acide hyaluronique
- Diminution de l'expression synoviale du TNF-alpha, de l'IL-1beta et du VEGF.

4. Action de l'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est une molécule présente intrinsèquement dans l'articulation du genou, où elle supporte les propriétés visco-élastiques du liquide synovial. En cas de gonarthrose, l'acide hyaluronique est présent en plus faible concentration et a un poids moléculaire moindre que dans un liquide synovial sain (52).

Injecté en intra-articulaire, il a pour effet direct de compenser la baisse de concentration en acide hyaluronique, et de restaurer les propriétés visco-élastiques du liquide synovial, responsables de sa résistance à la compression et de son effet lubrifiant (53).

Cependant, cette action directe ne peut expliquer d'éventuels effets à long-terme, étant donné qu'il a été prouvé que l'acide hyaluronique exogène est éliminé de l'articulation en quelques jours (53). Plusieurs mécanismes à plus long-terme sont avancés : chondroprotection (diminution de l'apoptose des chondrocytes et stimulation de leur prolifération), augmentation de la synthèse des protéoglycanes et glycosaminoglycanes, action anti-inflammatoire (voie IL-1beta), action analgésique, action sur l'os sous-chondral (54).

E. Justification de l'étude

Les conséquences des infections de prothèses sont potentiellement dévastatrices pour le patient. Il apparaît donc très important de déterminer une éventuelle association entre injections intra-articulaires et infections de prothèses. Comme nous l'avons vu, la plupart des études réalisées manquent de puissance (faibles effectifs), et leur caractère rétrospectif expose au biais de mémorisation (20). En effet, les patients ayant eu une infection de prothèse risquent de mieux se souvenir d'injections préalables que les patients n'ayant pas eu de complication grave.

Les études disponibles ayant réussi à inclure un grand nombre de patients ont été réalisées rétrospectivement à partir de bases de données administratives (« PearlDriver », « Medicare »), exposant à des biais propres (20) :

- Erreurs de codage : certaines données peuvent avoir été enregistrées sur d'autres événements médicaux/chirurgicaux que la prothèse de genou, et donc ne pas avoir été prises en compte dans le recueil.

- Pas d'analyse multivariée possible (sur le sexe, l'âge et les comorbidités). Cet élément est particulièrement important, car en pratique clinique la prise en charge des patients est largement influencée par leurs comorbidités. Ainsi, un patient ayant un diabète, un

tabagisme, une obésité morbide, ou une maladie vasculaire par exemple, sera identifié par le médecin comme plus à risque d'infection de prothèse et d'autres complications péri-opératoires. Il sera donc potentiellement orienté vers une injection intra-articulaire pour tenter d'éviter un geste chirurgical plus risqué (40). L'étude rétrospective de Richardson et al. en 2019 (41) a finalement apporté des éléments de réponse sur ce point : elle présente une analyse multivariée sur le sexe, l'âge, le poids et les comorbidités, dont les résultats restent significatifs dans le cas d'une infiltration dans les 3 mois pré-opératoires. Cependant, certains facteurs potentiellement confondants n'ont pu être pris en compte, tels qu'une arthrose post-traumatique ainsi qu'un rhumatisme inflammatoire.

C'est dans ce contexte que l'étude « ProPTG » a été initiée : un recueil prospectif de la survenue de l'infection de prothèse, avec un suivi post-opératoire assuré pendant 2 années. Les patients sont inclus lors de leur prise en charge rééducative post-opératoire, et les antécédents d'injection intra-articulaire sont alors recueillis. Leur âge, leur sexe et leurs comorbidités principales sont également relevés, pour permettre une analyse multivariée.

II. Article de thèse

A. Cadre de l'étude

L'étude a été initiée à l'hôpital Saint Jacques au CHU de Nantes en janvier 2016, sous la direction du Dr Fouasson-Chailloux. Il s'agit d'une étude de recherche non interventionnelle (RNI), dite « de soins courants » au vu du cadre législatif en vigueur à son début. Aujourd'hui, cette étude serait une étude de recherche non interventionnelle « Hors loi Jardé ». Une fiche de recensement a été adressée à la Direction de la Recherche Clinique, qui

a donné son autorisation à débiter les inclusions en RNI en date du 01/02/2016, et a accompli les démarches auprès de la CNIL. La base de données informatiques a été anonymisée. Tous les patients inclus ont donné leur accord oral et ont reçu une lettre d'information.

Les patients ont été transférés depuis plusieurs services de chirurgie orthopédique : Hôtel-Dieu (CHU Nantes), Polyclinique de l'Atlantique, Hôpital Privé du Confluent, Clinique Jules Verne. L'inclusion a été réalisée lors de leur arrivée en MPR locomotrice pour rééducation post-opératoire.

B. Article publié

Article

Intra-Articular Injections Prior to Total Knee Arthroplasty Do Not Increase the Risk of Periprosthetic Joint Infection: A Prospective Cohort Study

Jérôme Grondin ^{1,2}, Pierre Menu ^{1,2,3,4}, Benoit Métayer ⁵, Vincent Crenn ^{6,7}, Marc Dauty ^{1,2,3,4}
and Alban Fouasson-Chailloux ^{1,2,3,4,*} 

- ¹ CHU Nantes, Service de Médecine Physique et de Réadaptation Locomotrice, University Hospital of Nantes, 44093 Nantes, France; jerome.grondin@chu-nantes.fr (J.G.); pierre.menu@chu-nantes.fr (P.M.); marc.dauty@chu-nantes.fr (M.D.)
 - ² CHU Nantes, Service de Médecine du Sport, University Hospital of Nantes, 44093 Nantes, France
 - ³ INSERM UMR U1229/RMeS, Regenerative Medicine and Skeleton, Nantes University, 44000 Nantes, France
 - ⁴ IRMS, Institut Régional de Médecine du Sport, Hôpital Saint Jacques, 44093 Nantes, France
 - ⁵ CHU Nantes, Service de Rhumatologie, University Hospital of Nantes, 44093 Nantes, France; benoit.metayer@chu-nantes.fr
 - ⁶ CHU de Nantes, Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique, Hôtel-Dieu, 44093 Nantes, France; vincent.crenn@chu-nantes.fr
 - ⁷ Physos, Inserm UMR 1238, Nantes University, 44000 Nantes, France
- * Correspondence: alban.fouassonchailloux@chu-nantes.fr; Tel.: +33-240-846-211
† Current address: MPR Locomotrice et Respiratoire, CHU de Nantes, Hôpital St Jacques, 85 rue Saint Jacques, 44093 Nantes, France.



Citation: Grondin, J.; Menu, P.; Métayer, B.; Crenn, V.; Dauty, M.; Fouasson-Chailloux, A.

Intra-Articular Injections Prior to Total Knee Arthroplasty Do Not Increase the Risk of Periprosthetic Joint Infection: A Prospective Cohort Study. *Antibiotics* **2021**, *10*, 330. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030330>

Academic Editor: Jaime Esteban

Received: 3 March 2021

Accepted: 19 March 2021

Published: 21 March 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Periprosthetic joint infections (PJI) occur in 0.5 to 2.8% of total knee arthroplasties (TKA) and expose them to an increase of morbidity and mortality. TKA are mainly performed after failure of non-surgical management of knee osteoarthritis, which frequently includes intra-articular injections of corticosteroids or hyaluronic acid. Concerning the potential impact of intra-articular injections on TKA infection, literature provides a low level of evidence because of the retrospective design of the studies and their contradictory results. In this prospective cohort study, we included patients after a total knee arthroplasty, at the time of their admission in a rehabilitation center, and we excluded patients with any prior knee surgery. 304 patients were included. Mean follow-up was 24.9 months, and incidence proportion of PJI was 2.6%. After multivariate logistic regression, male was the only significant risk factor of PJI (OR = 19.6; $p = 0.006$). The incidence of PJI did not differ between patients who received prior intra-articular injections and others, especially regarding injections in the last 6 months before surgery. The use of intra-articular injection remains a valid therapeutic option in the management of knee osteoarthritis, and a TKA could still be discussed.

Keywords: knee; total knee arthroplasty; infection; intra-articular injection

1. Introduction

Periprosthetic Joint Infection (PJI) constitutes one of the most feared complications after total knee arthroplasties (TKA) [1]. PJI increases mortality, with a 71.7% overall survival five years after PJI diagnosis [2] and exposes them to the complications of challenging surgical and medical treatments [3–5]. It also reduces physical function and impairs quality of life [6,7]. Its incidence ranges from 0.5 to 2.8% according to the studies [8–10]. TKA is a frequent surgical procedure, increasing in number every year [11]. There is a great concern about prevention of PJI, and different recommendations have been published [12,13]. Yet, despite these recommendations, the rate of PJI apparently does not decrease over time [2].

TKA improves primary outcomes of knee osteoarthritis (KOA) such as pain and function [14], and is mainly performed after failure of medical treatment. Intra-articular

injection remains an usual treatment of non-surgical KOA in the absence of absolute contraindications such as infectious arthritis and drug hypersensitivity [15], but guidelines are contradictory regarding its efficiency and safety [16,17]. During the procedure of intra-articular injections, a contamination of the joint may happen and potentially induce a PJI if an arthroplasty is secondarily performed [1]. In 2017, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) broached the topic, but the issue was considered unresolved, and no recommendation was made [13]. In clinical practice, intra-articular infiltrations of corticosteroids (CS) or hyaluronic acid (HA) are frequently performed [18], and around 30% of the patients who underwent TKA had previously had an intra-articular steroid injection [19]. In this context, many studies have been performed, but have provided a low level of evidence because of their retrospective design and contradictory results [10,19–25] (Supplementary Materials Table S1). Among them, three studies based on large databases have highlighted an increased risk of PJI if prior intra-articular injections had been performed in the few months preceding the surgery [10,19,20], but they were exposed to common limitations with large database studies. A few meta-analyses were performed on PJI after TKA or Total Hip Arthroplasty (THA) [18,26–28], also with contradictory results, and emphasizing the low level of evidence of available studies and the need for prospective trials.

Thus, we aimed to prospectively assess the impact of prior intra-articular injections on the occurrence of periprosthetic joint infection after TKA.

2. Results

Between January 2016 and May 2019, 304 patients were included, and 279 (91.8%) eventually followed, while 25 patients (8.2%) were lost to follow-up (Figure 1). Mean follow-up was 24.9 months \pm 3.8.

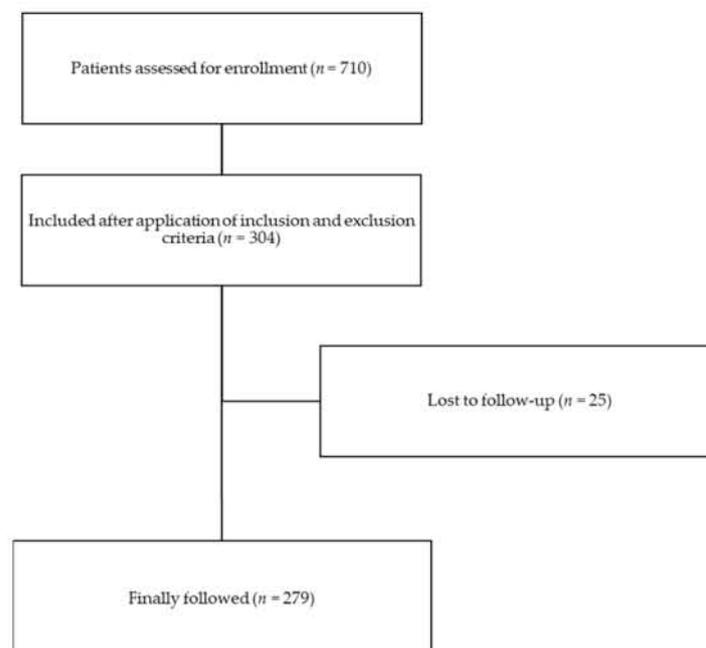


Figure 1. Flow-chart.

Most of the patients were females (72.4%; $n = 220$), and mean age was 71.8 years \pm 8.9. Mean body mass index (BMI) was 30.9 kg/m² \pm 5.3 and 85.5% ($n = 260$) of the patients were overweight (BMI > 25) or obese (BMI > 30) at the time of the surgery (35.8% overweight ($n = 109$), 49.7% obese ($n = 151$)) (Table 1). Mean American Society of Anesthesiologists (ASA) score was 2.3 \pm 0.6. Two patients were deceased 5 and 7 months after the arthroplasty (1 heart failure due to myocardial ischemia, and 1 cerebral stroke). 68.1% ($n = 207$) of the

patients received infiltration before surgery, 48.8% ($n = 101$) of them with hyaluronic acid alone, 15.5% ($n = 32$) with corticosteroids, and 24.6% ($n = 51$) received both.

Table 1. Demographic characteristics.

Characteristics	Patients ($n = 304$)
Mean age, years \pm SD [min–max]	71.8 \pm 8.9 [31–91]
Sex:	
-Female, n (%)	220 (72.4)
-Male, n (%)	84 (27.6)
Mean weight, kg \pm SD [min–max]	82.0 \pm 16.3 [46–149]
Mean height, cm \pm SD [min–max]	162.9 \pm 9.3 [136–190]
Mean BMI, kg/m ² \pm SD [min–max]	30.9 \pm 5.3 [19.4–47.6]
Diabetes mellitus:	
-Type 1, n (%)	7 (2.3)
-Type 2, n (%)	43 (14.1)
-None, n (%)	254 (83.6)
Smoking:	
-Active, n (%)	14 (4.6)
-Cessation, n (%)	49 (16.1)
-None, n (%)	241 (79.3)
Alcoholism:	
-Active, n (%)	23 (7.5)
-Cessation, n (%)	5 (1.7)
-None, n (%)	276 (90.8)
Mean ASA Score, mean \pm SD [min–max]	2.3 \pm 0.6 [1–4]
Prior IA injection, n (%):	207 (68.1)
-CS	32 (15.5)
-HA	101 (48.8)
-CS+HA	51 (24.6)
-Unknown	23 (11.1)
No prior IA injection, n (%)	97 (31.9)

SD: Standard-deviation; BMI: Body mass index; ASA: American society of anesthesiologists; IA: Intra-articular; CS: Corticosteroids; HA: Hyaluronic acid.

Table 2 summarizes the cases of PJI, mainly males (6 out of 8). Most of the infections (7/8) occurred in the first 6 weeks following arthroplasty and were caused by *Staphylococcus aureus* (6/8) or *Staphylococcus capitis* (1/8). The remaining case concerns a patient who initially received a surgery consisting of irrigation and debridement in a context of infectious endocarditis due to a persistent PJI, and a one-stage exchange was secondly performed. One patient died from myocardial ischemia 5 months after diagnosis of PJI. Other surgical and medical strategies performed were all considered successful, and no additional surgery was necessary.

The overall incidence of infection was 2.6% (8/304). Comparisons of incidence of PJI were completed with Fisher's exact test depending on the "injection" status. Incidence was 2.1% (2/97) in patients without prior injection, and 2.9% (6/207) if any prior intra-articular injection had been performed, OR = 1.42 (CI 95% = 0.28–7.16; $p = 0.67$). It increased to 7.1% (3/42) if injection had been performed within 6 months before surgery, OR = 3.95, but without statistical significance (CI 95% 0.91–17.21; $p = 0.08$).

In univariate regression, the "sex" variable was the only one to be significantly associated with PJI, with an increased risk of infection in males. A trend was found concerning "injection < 6 months" with an OR of 3.46 ($p = 0.09$) (Table 3). Based on these findings, we have investigated potential differences between males and females that could explain the increased risk of PJI in males (Table 4). Therefore, we have highlighted significant differences between the two groups: Smoking, diabetes, alcoholism, and ASA score were significantly higher in males than in females.

Table 3. Univariate logistic regression according to patients' characteristics.

Independent Variables	Odds-Ratio	CI 95%	<i>p</i>
Age	1.03	0.94–1.12	0.48
Sex	0.05	0.006–0.41	0.005
BMI	0.93	0.8–1.08	0.35
Smoking	2.36	0.54–10.1	0.24
Diabetes mellitus	0.72	0.08–5.98	0.76
Alcoholism	1.77	0.2–15.1	0.59
ASA	2.12	0.6–7.43	0.23
Injection < 6 months	3.46	0.79–15	0.09

CI: Confidence interval; BMI: Body mass index; ASA: American society of anesthesiologists.

Table 4. Comparison between males and females.

Characteristics	Males <i>n</i> = 84	Females <i>n</i> = 220	<i>p</i>
Mean age, years \pm SD	70.5 \pm 8.8	72.3 \pm 8.9	0.12 ^a
Mean BMI, kg/m ² \pm SD	30.6 \pm 5.2	30.9 \pm 5.4	0.71 ^a
Smoking (Active or cessation), <i>n</i>	35	28	0.001 ^b
Diabetes mellitus, <i>n</i>	21	29	0.01 ^b
Active alcoholism, <i>n</i>	19	4	0.0001 ^b
ASA \geq 3, <i>n</i>	37	60	0.01 ^b
Injection < 6 months, <i>n</i>	12	30	0.88 ^b

^a *t*-test; ^b χ^2 -test. SD: Standard-deviation; BMI: Body mass index; ASA: American society of anesthesiologists.

Multivariate logistic regressions were performed considering differences between males and females. In the total population, only sex was significantly associated with occurrence of infection (OR = 19.6; CI95%: 2.4–164; $p = 0.006$). Knowing existing differences between males and females in our population, we performed multivariate logistic regressions analyzing these 2 groups separately: No factor was significantly associated with PJI occurrence.

3. Discussion

In this study, the risk of PJI did not significantly increase between patients who had previously received knee infiltration and patients who had not [OR = 1.42 (CI 95% = 0.28–7.16; $p = 0.67$)]. Many studies have been performed concerning the safety of intra-articular infiltrations in the pre-operative period, with a retrospective design and conflicting results [10,19–25]. Four of these studies did not bring out significant associations. However, 3 studies based on large retrospective databases suggested an increased risk of PJI in patients who had received an infiltration in the 3 months preceding surgery [10,19] or even in the preceding 7 months [20]. These findings explain why we compared the oc-

currence of infection between patients who had received an infiltration in the 6 months preceding surgery to the others. There was no significant difference, but a trend toward an increased risk in patients who had received an infiltration in the 6 months preceding surgery (OR = 3.95; CI 95% 0.91–17.21; $p = 0.08$). As discussed below, this trend requires further investigation with larger cohorts in prospective studies. Thus, special attention should be paid to the benefit/risk assessment of a knee infiltration if a surgery is to be scheduled in the next months.

In previous retrospective studies based on large prospective databases, confounding factors such as male sex, BMI, tobacco smoking, prior surgery, and inflammatory arthritis may have been involved in the significant association reported between PJI and prior intra-articular injections [10,19,20]. As recommended in previous systematic reviews [28], we clearly excluded patients with major risk factors of infection: Any prior surgery or septic arthritis of the knee, history of rheumatoid arthritis or hemophilia, and immunosuppressive or immunomodulatory drugs. We also adjusted the results on potential confounding factors previously reported: Male sex, age < 60 years, BMI > 25 kg/m², diabetes, previous or current tobacco smoking, ASA ≥ 3 [29–32]. In our cohort, male sex was the unique risk factor associated with infection. Smoking, diabetes, alcoholism, and ASA score were significantly higher for males than females. In multivariate logistic regression, excluding male sex, no factor was significantly associated with PJI. Further analysis focusing on male population did not bring out significant results, especially regarding prior intra-articular injection in the 6 months preceding surgery.

Thus, despite conflicting evidence regarding the potential association between PJI and pre-operative joint injection, some pathophysiological hypotheses were suggested: An infectious risk due to the prolonged immunosuppressive effect of glucocorticoids injected [10,24,33], or direct inoculation from the infiltration procedure due to insufficient sterile precautions [10,24]. To investigate these hypotheses, we planned a 24 month-follow-up. Indeed, the first 2 years are the greatest risk period and represent 60 to 70% of PJI [11,34], and studies with shorter follow-ups have reported lower incidence of infection [8]. Furthermore, early (<3 months) and delayed infections (between 3 and 24 months after surgery) are often exogenous, early infections caused by more virulent organisms than delayed ones; whereas late-onset infections (>24 months) are frequently due to hematogenous infection [1,11], except in cases of very indolent infections due to very low-virulent bacteria [11]. These pathophysiological hypotheses are unlikely to explain late-onset hematogenous infections, which is why we did not follow patients for more than 2 years. In our cohort, every infection occurred within 6 months after surgery, most of them within 6 weeks, consistent with the hypotheses of exogenous pathogenesis.

We selected a telephone follow-up, for it produces higher response rates than postal survey or mail/internet surveys [35–37]. However, the telephone mode brings more positive responses to subjective items than other modes [37], but this bias does not apply in our case, since the interview was closed-ended to detect the occurrence of PJI. A memorization bias may be suggested in principle, but patients would unlikely forget a Periprosthetic Joint Infection with its devastating consequences, revision surgeries, and extended antibiotic therapy.

This study has limitations. Indeed, our cohort was formed with patients admitted in a Physical and Rehabilitation Medicine Hospital, which are usually different from those discharged home directly after surgery: They are usually older, with a higher BMI, and are more frequently females [38]. In our cohort as well, patients were mostly females (72.4%) with a mean BMI of 30.9. Periprosthetic joint infections are usually estimated between 1 and 2% after TKA [30], but may range over 2% [9,10]. In this study, the incidence proportion was 2.6%, which seems consistent with literature knowing that we included more fragile patients. The main limitation was the size of the cohort (around 300 patients), which may have reduced its ability to detect a statistically significant association between intra-articular infiltrations and PJI. However, at the beginning of the study, we calculated that 276 patients were required to detect a doubling of the incidence of infection. Therefore,

we included 304 patients and eventually followed 279 of them, but our initial projection may be challenged. The number of patients needed to improve the power and allowing recommendations depends on the incidence of PJI in the population, on the difference in incidence proportion that we aimed to detect, and on the pre-specified power (usually 80%). Further prospective studies should be performed in larger cohorts to clearly establish the safety of intra-articular injections before total knee arthroplasty, in order to improve sensitivity and power. Yet, a single institution is unlikely to sustain such a study. A multicentric study proves to be necessary [28], but exposes us to specific bias of multicentric designs, such as unrecognized heterogeneity across centers [39].

Another limitation is the diagnosis and classification of PJI which are challenging and not consensual [40]. In this study, we used the definition of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection, and every case fulfilled at least one of the two major criteria of PJI [41,42]. Different classifications exist, mainly based on timing of clinical presentation leading to different surgical strategies [40,43], and therefore decreasing comparability between studies.

Finally, the telephone follow-up might have failed to detect some PJI signs, especially in case of indolent infections due to low-virulent bacteria, which usually provide few clinical manifestations. Indeed, clinical, radiological, and biological parameters may have been more sensitive.

4. Materials and Methods

4.1. Participants

Patients were included in the few days following the arthroplasty (2 to 7 days), at the time of their admission in the rehabilitation center. Surgery was performed in the University Hospital of Nantes or in other clinics of Nantes' region, France. Inclusion criteria were: Age > 18 years old, patients hospitalized for rehabilitation after TKA. Exclusion criteria were: Any prior ipsilateral knee surgery, any prior infectious arthritis of the knee, history of rheumatoid arthritis or hemophilia, and immunosuppressive or immunomodulatory drugs.

At the time of the inclusion, we systematically collected the following data: Age, sex, weight, height, BMI, diabetes, tobacco smoking, alcoholism, ASA Score, other significant medical and surgical antecedents, date and place of surgery, prior intra-articular infiltration of the knee: Number, date, and type of medication injected.

4.2. Outcome

The primary outcome was the incidence of PJI. Every case of infection was reviewed and defined as a PJI if it fulfilled the definition provided by the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection (at least one of the two major criteria: Two positive growths of the same organism using standard culture methods, or sinus tract with evidence of communication to the joint or visualization of the prosthesis) [41,42]. First, we compared incidences of infection between patients who had received prior intra-articular injections and others, and then we focused on patients who had had an intra-articular injection in the 6 months preceding surgery.

4.3. Follow-Up

Follow-up was performed at 24 months after surgery. A phone call was performed, and occurrences of an infection or an additional surgery were checked based on following questions: "Do you feel any persistent knee pain, erythema and oedema?", "Have you noticed any wound drainage?", "Has a diagnosis of prosthetic infection or any infection of your knee been established? "Have you got any additional surgery?". If any of these occurred, medical, surgical, and bacteriological reports were gathered. If a patient was not able to answer these questions, his general practitioner was called.

4.4. Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using software SPSS 23.0 IBM Corp, Armonk, NY, USA. Comparisons of incidence proportions of PJI were performed with a Fisher's exact test. Logistic regressions were performed with PJI as dichotomous dependent variable, and independent variables were sex, age, BMI, ASA, diabetes, smoking, alcoholism, prior infiltration (Yes/No), infiltration < 6 months (Yes/No). First, we analyzed the association between dependent and independent variables in univariate regression, and then we performed a multivariate logistic regression with forward selection (Wald). We compared demographic characteristics between males and females using *t*-test. $p < 0.05$ was considered significant. To evaluate the number of subjects required, we defined a power of 80%, an alpha risk of 5%, a theoretical incidence of PJI of 2.8% [10], and aimed to detect a doubling of the incidence. We calculated that 276 patients were required.

4.5. Ethics

This research was conducted in our institution from January 2016 to June 2019. Due to the non-interventional nature of the study, no ethics committee was necessary at the time of the beginning of the study. Yet, necessary processes were performed with the "Direction de la Recherche Clinique" (DRC) of the University Hospital of Nantes, France, and the "Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés" (CNIL); the study was registered under the number RC16_0039. The database was anonymized, and all the patients provided their verbal consent and got an information document.

5. Conclusions

This study showed no evidence of the causality of prior intra-articular injections in Periprosthetic Joint Infection occurrence, even in the 6 months preceding surgery. In clinical practice, wise use of intra-articular injection remains a valid therapeutic option in the management of knee osteoarthritis, and a total knee replacement could still be discussed.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/3/330/s1>, Table S1: Literature review of the impact of intraarticular injection before surgery on the occurrence of infection.

Author Contributions: Conceptualization, A.F.-C., M.D.; methodology, J.G., A.F.-C. and M.D.; Formal analysis, J.G., A.F.-C. and M.D.; data curation, J.G., A.F.-C., P.M., B.M., V.C. and M.D.; investigation, J.G., A.F.-C., P.M., B.M., V.C. and M.D.; writing—original draft preparation, J.G., A.F.-C. and M.D.; writing—review and editing, J.G., A.F.-C., P.M., B.M., V.C. and M.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and due to the non-interventional nature of the study, no ethics committee was necessary at the time of the beginning of the study. The study was declared to the "Direction de la Recherche Clinique" (DRC) of the University Hospital of Nantes, France, and was registered under the number RC16_0039. Necessary processes were performed with the "Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés" (CNIL).

Informed Consent Statement: All the patients gave their oral consent and got an information document. All data were anonymized.

Data Availability Statement: The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgments: We would like to thank Annie Chailloux for proofreading the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Parvizi, J.; Shohat, N.; Gehrke, T. Prevention of Periprosthetic Joint Infection: New Guidelines. *Bone Jt. J.* **2017**, *99-B*, 3–10. [CrossRef]
2. Kurtz, S.M.; Lau, E.C.; Son, M.-S.; Chang, E.T.; Zimmerli, W.; Parvizi, J. Are We Winning or Losing the Battle With Periprosthetic Joint Infection: Trends in Periprosthetic Joint Infection and Mortality Risk for the Medicare Population. *J. Arthroplast.* **2018**, *33*, 3238–3245. [CrossRef] [PubMed]
3. Hartzler, M.A.; Li, K.; Geary, M.B.; Odum, S.M.; Springer, B.D. Complications in the Treatment of Prosthetic Joint Infection. *Bone Jt. J.* **2020**, *102-B*, 145–150. [CrossRef] [PubMed]
4. Perez, S.; Dauchy, F.-A.; Salvo, F.; Quéroué, M.; Durox, H.; Delobel, P.; Chambault, R.; Ade, M.; Cazanave, C.; Desclaux, A.; et al. Severe Adverse Events during Medical and Surgical Treatment of Hip and Knee Prosthetic Joint Infections. *Med. Mal. Infect.* **2020**. [CrossRef] [PubMed]
5. Lemaignen, A.; Bernard, L.; Marmor, S.; Ferry, T.; Grammatico-Guillon, L.; Astagneau, P. Epidemiology of Complex Bone and Joint Infections in France Using a National Registry: The CRIOAc Network. *J. Infect.* **2021**, *82*, 199–206. [CrossRef] [PubMed]
6. Cahill, J.; Shadbolt, B.; Scarvell, J.; Smith, P. Quality of Life after Infection in Total Joint Replacement. *J. Orthop. Surg.* **2008**, *16*, 58–65. [CrossRef] [PubMed]
7. Mur, I.; Jordán, M.; Rivera, A.; Pomar, V.; González, J.C.; López-Contreras, J.; Crusi, X.; Navarro, F.; Gurguí, M.; Benito, N. Do Prosthetic Joint Infections Worsen the Functional Ambulatory Outcome of Patients with Joint Replacements? A Retrospective Matched Cohort Study. *Antibiotics* **2020**, *9*, 872. [CrossRef]
8. Healthcare-Associated Infections: Surgical Site Infections—Annual Epidemiological Report for 2017. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-surgical-site-infections-annual-1> (accessed on 29 January 2021).
9. Kurtz, S.M.; Lau, E.; Watson, H.; Schmier, J.K.; Parvizi, J. Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection in the United States. *J. Arthroplast.* **2012**, *27*, 61–65.e1. [CrossRef]
10. Richardson, S.S.; Schairer, W.W.; Sculco, T.P.; Sculco, P.K. Comparison of Infection Risk with Corticosteroid or Hyaluronic Acid Injection Prior to Total Knee Arthroplasty. *J. Bone Jt. Surg. Am.* **2019**, *101*, 112–118. [CrossRef]
11. Tande, A.J.; Patel, R. Prosthetic Joint Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* **2014**, *27*, 302. [CrossRef] [PubMed]
12. WHO. Global Guidelines on the Prevention of Surgical Site Infection. Available online: <http://www.who.int/gpsc/ssi-prevention-guidelines/en/> (accessed on 31 January 2021).
13. Berríos-Torres, S.I.; Umscheid, C.A.; Bratzler, D.W.; Leas, B.; Stone, E.C.; Kelz, R.R.; Reinke, C.E.; Morgan, S.; Solomkin, J.S.; Mazuski, J.E.; et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* **2017**, *152*, 784. [CrossRef]
14. Charlesworth, J.; Fitzpatrick, J.; Perera, N.K.P.; Orchard, J. Osteoarthritis—a Systematic Review of Long-Term Safety Implications for Osteoarthritis of the Knee. *BMC Musculoskelet. Disord.* **2019**, *20*. [CrossRef]
15. Caldwell, J.R. Intra-Articular Corticosteroids. Guide to Selection and Indications for Use. *Drugs* **1996**, *52*, 507–514. [CrossRef]
16. Bannuru, R.R.; Osani, M.C.; Vaysbrot, E.E.; Arden, N.K.; Bennell, K.; Bierma-Zeinstra, S.M.A.; Kraus, V.B.; Lohmander, L.S.; Abbott, J.H.; Bhandari, M.; et al. OARSI Guidelines for the Non-Surgical Management of Knee, Hip, and Polyarticular Osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* **2019**, *27*, 1578–1589. [CrossRef]
17. Kolasinski, S.L.; Neogi, T.; Hochberg, M.C.; Oatis, C.; Guyatt, G.; Block, J.; Callahan, L.; Copenhaver, C.; Dodge, C.; Felson, D.; et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res.* **2020**, *72*, 149–162. [CrossRef] [PubMed]
18. Marsland, D.; Mumith, A.; Barlow, I.W. Systematic Review: The Safety of Intra-Articular Corticosteroid Injection Prior to Total Knee Arthroplasty. *Knee* **2014**, *21*, 6–11. [CrossRef] [PubMed]
19. Cancienne, J.M.; Werner, B.C.; Luetkemeyer, L.M.; Browne, J.A. Does Timing of Previous Intra-Articular Steroid Injection Affect the Post-Operative Rate of Infection in Total Knee Arthroplasty? *J. Arthroplast.* **2015**, *30*, 1879–1882. [CrossRef]
20. Bedard, N.A.; Pugely, A.J.; Elkins, J.M.; Duchman, K.R.; Westermann, R.W.; Liu, S.S.; Gao, Y.; Callaghan, J.J. The John N. Insall Award: Do Intraarticular Injections Increase the Risk of Infection After TKA? *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2017**, *475*, 45–52. [CrossRef] [PubMed]
21. Joshy, S.; Thomas, B.; Gogi, N.; Modi, A.; Singh, B.K. Effect of Intra-Articular Steroids on Deep Infections Following Total Knee Arthroplasty. *Int. Orthop.* **2006**, *30*, 91–93. [CrossRef] [PubMed]
22. Desai, A.; Ramankutty, S.; Board, T.; Raut, V. Does Intraarticular Steroid Infiltration Increase the Rate of Infection in Subsequent Total Knee Replacements? *Knee* **2009**, *16*, 262–264. [CrossRef] [PubMed]
23. Horne, G.; Devane, P.; Davidson, A.; Adams, K.; Purdie, G. The Influence of Steroid Injections on the Incidence of Infection Following Total Knee Arthroplasty. *N. Z. Med. J.* **2008**, *121*, U2896. [PubMed]
24. Papavasiliou, A.V.; Isaac, D.L.; Marimuthu, R.; Skyrme, A.; Armitage, A. Infection in Knee Replacements after Previous Injection of Intra-Articular Steroid. *J. Bone Jt. Surg. Br.* **2006**, *88*, 321–323. [CrossRef]
25. Amin, N.H.; Omiyi, D.; Kuczynski, B.; Cushner, F.D.; Scuderi, G.R. The Risk of a Deep Infection Associated With Intraarticular Injections Before a Total Knee Arthroplasty. *J. Arthroplast.* **2016**, *31*, 240–244. [CrossRef] [PubMed]
26. Wang, Q.; Jiang, X.; Tian, W. Does Previous Intra-Articular Steroid Injection Increase the Risk of Joint Infection Following Total Hip Arthroplasty or Total Knee Arthroplasty? A Meta-Analysis. *Med. Sci. Monit.* **2014**, *20*, 1878–1883. [CrossRef]

27. Xing, D.; Yang, Y.; Ma, X.; Ma, J.; Ma, B.; Chen, Y. Dose Intraarticular Steroid Injection Increase the Rate of Infection in Subsequent Arthroplasty: Grading the Evidence through a Meta-Analysis. *J. Orthop. Surg. Res.* **2014**, *9*. [[CrossRef](#)]
28. Pereira, L.C.; Kerr, J.; Jolles, B.M. Intra-Articular Steroid Injection for Osteoarthritis of the Hip Prior to Total Hip Arthroplasty: Is It Safe? A Systematic Review. *Bone Jt. J.* **2016**, *98-B*, 1027–1035. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Lenguerrand, E.; Whitehouse, M.R.; Beswick, A.D.; Kunutsor, S.K.; Foguet, P.; Porter, M.; Blom, A.W. Risk Factors Associated with Revision for Prosthetic Joint Infection Following Knee Replacement: An Observational Cohort Study from England and Wales. *Lancet Infect. Dis.* **2019**, *19*, 589–600. [[CrossRef](#)]
30. Kapadia, B.H.; Berg, R.A.; Daley, J.A.; Fritz, J.; Bhav, A.; Mont, M.A. Periprosthetic Joint Infection. *Lancet* **2016**, *387*, 386–394. [[CrossRef](#)]
31. Sadr Azodi, O.; Bellocco, R.; Eriksson, K.; Adami, J. The Impact of Tobacco Use and Body Mass Index on the Length of Stay in Hospital and the Risk of Post-Operative Complications among Patients Undergoing Total Hip Replacement. *J. Bone Jt. Surg. Br.* **2006**, *88*, 1316–1320. [[CrossRef](#)]
32. Cizmic, Z.; Feng, J.E.; Huang, R.; Iorio, R.; Komnos, G.; Kunutsor, S.K.; Metwaly, R.G.; Saleh, U.H.; Sheth, N.; Sloan, M. Hip and Knee Section, Prevention, Host Related: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J. Arthroplast.* **2019**, *34*, S255–S270. [[CrossRef](#)]
33. Kaspar, S.; de V de Beer, J. Infection in Hip Arthroplasty after Previous Injection of Steroid. *J. Bone Jt. Surg. Br.* **2005**, *87*, 454–457. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Kurtz, S.M.; Ong, K.L.; Lau, E.; Bozic, K.J.; Berry, D.; Parvizi, J. Prosthetic Joint Infection Risk after TKA in the Medicare Population. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2010**, *468*, 52–56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Hox, J.J.; De Leeuw, E.D. A Comparison of Nonresponse in Mail, Telephone, and Face-to-Face Surveys. *Qual. Quant.* **1994**, *28*, 329–344. [[CrossRef](#)]
36. Sinclair, M.; O’Toole, J.; Malawaraarachchi, M.; Leder, K. Comparison of Response Rates and Cost-Effectiveness for a Community-Based Survey: Postal, Internet and Telephone Modes with Generic or Personalised Recruitment Approaches. *BMC Med. Res. Methodol.* **2012**, *12*, 132. [[CrossRef](#)]
37. Feveile, H.; Olsen, O.; Hogh, A. A Randomized Trial of Mailed Questionnaires versus Telephone Interviews: Response Patterns in a Survey. *BMC Med. Res. Methodol.* **2007**, *7*, 27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Gwam, C.U.; Mohamed, N.S.; Dávila Castrodad, I.M.; George, N.E.; Remily, E.A.; Wilkie, W.A.; Barg, V.; Gbadamosi, W.A.; Delanois, R.E. Factors Associated with Non-Home Discharge after Total Knee Arthroplasty: Potential for Cost Savings? *Knee* **2020**, *27*, 1176–1181. [[CrossRef](#)]
39. Localio, A.R.; Berlin, J.A.; Ten Have, T.R.; Kimmel, S.E. Adjustments for Center in Multicenter Studies: An Overview. *Ann. Intern. Med.* **2001**, *135*, 112–123. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Pellegrini, A.; Legnani, C.; Meani, E. A New Perspective on Current Prosthetic Joint Infection Classifications: Introducing Topography as a Key Factor Affecting Treatment Strategy. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* **2019**, *139*, 317–322. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Parvizi, J.; Gehrke, T.; Chen, A.F. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Jt. J.* **2013**, *95-B*, 1450–1452. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Shohat, N.; Bauer, T.; Buttarò, M.; Budhiparama, N.; Cashman, J.; Della Valle, C.J.; Drago, L.; Gehrke, T.; Marcelino Gomes, L.S.; Goswami, K.; et al. Hip and Knee Section, What Is the Definition of a Periprosthetic Joint Infection (PJI) of the Knee and the Hip? Can the Same Criteria Be Used for Both Joints?: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J. Arthroplast.* **2019**, *34*, S325–S327. [[CrossRef](#)]
43. Zimmerli, W.; Trampuz, A.; Ochsner, P.E. Prosthetic-Joint Infections. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 1645–1654. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

III. Perspectives et conclusion

L'élaboration et la conduite de cette étude ont été alimentées par une problématique régulièrement rencontrée en pratique clinique : la question de l'innocuité des infiltrations intra-articulaires de genou, mise en balance avec leur efficacité. En consultation, un tableau fréquemment rencontré est celui d'un patient gêné par des douleurs mécaniques de genou, dont nous savons qu'il vivra en moyenne 30 ans avec sa maladie (15). La prise en charge de première intention non invasive (centrée sur le contrôle du poids et la mise en œuvre d'une activité physique adaptée (16)), si elle a démontré son efficacité (55), est difficile à mettre en œuvre et est souvent mise en échec. Ce patient est alors adressé en consultation de MPR, de rhumatologie, ou d'orthopédie, avec une certaine connaissance et des croyances sur l'intérêt des infiltrations et leurs risques infectieux éventuels. Nous devons alors lui apporter des réponses scientifiquement fondées, et éventuellement poser l'indication à une infiltration.

La deuxième problématique clinique survient en hospitalisation, lorsqu'un patient ayant subi une infection de prothèse s'interroge sur les causes expliquant la survenue de l'infection, et questionne le praticien sur l'imputabilité de l'infiltration. La réponse est délicate à lui apporter, dans un contexte de défiance à l'encontre du système de soins. En effet l'infection subie, souvent précoce et nosocomiale, a un impact psychologique non négligeable : elle engendre un sentiment d'impuissance et de manque de contrôle, qui diminue la capacité du patient à « surmonter » la maladie (56). Impliquer une infiltration préalable dans la genèse de l'infection risque de majorer ce sentiment. Le vécu psychologique de manque de contrôle et d'incertitude est connu pour influencer sur le pronostic de la maladie (57), justifiant l'intérêt de pouvoir répondre au mieux aux questionnements des patients.

Ainsi, pour répondre à ces problématiques cliniques, nous avons mené ce travail dont l'originalité principale réside dans le suivi prospectif des patients ayant eu une arthroplastie totale de genou. Ce caractère prospectif nous a permis de réaliser une analyse multivariée avec les comorbidités des patients, contrairement à un certain nombre d'études rétrospectives sur bases de données. Cet élément associé à l'exclusion des patients ayant un facteur de risque majeur d'infection de prothèse nous ont permis de limiter au maximum le biais de confusion.

Dans notre population d'étude, il n'y avait pas d'augmentation significative de l'incidence des infections de prothèse chez les patients infiltrés, sachant que le nombre de sujets nécessaire avait été défini a priori pour montrer un doublement de l'incidence. Malgré cela, la question de la puissance de notre étude persiste, car sa sensibilité n'est pas suffisante pour détecter une augmentation du risque infectieux inférieure à celle que nous avons estimée. Certaines études rétrospectives à larges effectifs préalablement citées semblent aller dans ce sens. Etudier la survenue d'un évènement rare comme l'infection de prothèse en choisissant un suivi prospectif nécessite d'inclure un nombre important de patients, et nous avons eu au total seulement 8 cas d'infections malgré l'inclusion de plus de 300 patients.

De nombreuses études, ainsi que les recommandations de l' « International Consensus Meeting on Orthopedic Infections » évoquent la nécessité d'études prospectives, contrôlées et randomisées, de plus grande envergure. De fait, les perspectives de recherche sur le sujet s'orientent bien vers un travail prospectif avec un plus grand effectif, qui permettra également d'étudier séparément les différents produits injectés, mais qui nécessitera probablement un recueil multicentrique avec les limites et biais qui lui sont propres. En revanche, concevoir une étude contrôlée et randomisée nous semble éthiquement difficile. Il n'est en effet pas licite d'exposer délibérément des patients à un potentiel facteur de risque d'infection uniquement dans le but d'évaluer la survenue de l'évènement. Il doit donc exister une indication médicale justifiant la réalisation du geste, mais dans ce cas il n'est pas possible de

prédire quels seront les patients qui nécessiteront par la suite une arthroplastie totale de genou, ni dans quel délai.

Pour conclure, en réponse aux deux problématiques cliniques exposées au début de cette section :

La réalisation d'injections intra-articulaires dans la prise en charge médicale de l'arthrose reste une pratique valable au regard du risque infectieux, sachant que tous les patients infiltrés ne requerront pas de chirurgie prothétique ultérieure. Si une indication chirurgicale est posée, les recommandations de l' « International Consensus Meeting on Orthopedic Infections », qui consistent à ne pas réaliser d'arthroplastie totale de genou dans les 3 mois après une injection intra-articulaire, restent prudentes et cohérentes, sachant que notre étude n'était pas assez sensible pour étudier spécifiquement la population des patients infiltrés dans les 3 ou 6 mois.

Pour les patients ayant subi une infection de prothèse, le faible niveau de preuve existant dans la littérature antérieure, ainsi que notre étude, ne permettent pas d'établir de lien de causalité avéré entre infection de prothèse et injection intra-articulaire préalable. Une infiltration antérieure ne doit donc pas être identifiée comme « cause » de l'infection, et ne diminuera pas le contrôle perçu sur la maladie.

IV. Références

1. Erivan R, Tardieu A, Villatte G, Ollivier M, Jacquet C, Descamps S, et al. Évolution et projection de la chirurgie du genou en France de 2008 à 2070 : étude épidémiologique avec analyse de tendance et projection. *Rev Chir Orthopédique Traumatol.* 1 sept 2020;106(5):508-17.
2. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Toms AD, Porter ML, Blom AW. Description of the rates, trends and surgical burden associated with revision for prosthetic joint infection following primary and revision knee replacements in England and Wales: an analysis of the National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man. *BMJ Open* [Internet]. 10 juill 2017 [cité 8 mai 2020];7(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5541502/>
3. Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. *Clin Microbiol Rev.* avr 2014;27(2):302-45.
4. 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.* avr 2007;89(4):780-5.
5. Réseau ISO-RAISIN SPF. Surveillance des Infections du Site Opératoire dans les établissements de santé. 2017.
6. Healthcare-associated infections: surgical site infections - Annual Epidemiological Report for 2017 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2019 [cité 29 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-surgical-site-infections-annual-1>
7. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty.* sept 2012;27(8 Suppl):61-65.e1.
8. Springer BD, Cahue S, Etkin CD, Lewallen DG, McGrory BJ. Infection burden in total hip and knee arthroplasties: an international registry-based perspective. *Arthroplasty Today.* 1 juin 2017;3(2):137-40.
9. Kurtz SM, Lau EC, Son M-S, Chang ET, Zimmerli W, Parvizi J. Are We Winning or Losing the Battle With Periprosthetic Joint Infection: Trends in Periprosthetic Joint Infection and Mortality Risk for the Medicare Population. *J Arthroplasty.* 1 oct 2018;33(10):3238-45.
10. Parvizi J, Shohat N, Gehrke T. Prevention of periprosthetic joint infection: new guidelines. *Bone Jt J* [Internet]. avr 2017 [cité 4 juill 2021];99-B(4 Supple B). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28363888/>
11. Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection Burden for Hip and Knee Arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty.* oct 2008;23(7):984-91.
12. Cahill J, Shadbolt B, Scarvell J, Smith P. Quality of Life after Infection in Total Joint Replacement. *J Orthop Surg.* avr 2008;16(1):58-65.
13. Walter N, Rupp M, Hierl K, Koch M, Kerschbaum M, Worlicek M, et al. Long-Term Patient-Related Quality of Life after Knee Periprosthetic Joint Infection. *J Clin Med.* janv 2021;10(5):907.
14. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res.* févr 2020;72(2):149-62.
15. Charlesworth J, Fitzpatrick J, Perera NKP, Orchard J. Osteoarthritis- a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 9 avr 2019 [cité 21 juin 2020];20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454763/>
16. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA,

- et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 nov 2019;27(11):1578-89.
17. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ*. 8 avr 2004;328(7444):869.
 18. McGarry JG, Daruwalla ZJ. The efficacy, accuracy and complications of corticosteroid injections of the knee joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. oct 2011;19(10):1649-54.
 19. Marsland D, Mumith A, Barlow IW. Systematic review: The safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee*. 1 janv 2014;21(1):6-11.
 20. Cancienne JM, Werner BC, Luetkemeyer LM, Browne JA. Does Timing of Previous Intra-Articular Steroid Injection Affect the Post-Operative Rate of Infection in Total Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty*. nov 2015;30(11):1879-82.
 21. Cizmic Z, Feng JE, Huang R, Iorio R, Komnos G, Kunutsor SK, et al. Hip and Knee Section, Prevention, Host Related: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. févr 2019;34(2S):S255-70.
 22. C.CLIN Paris-Nord. Guide de définition des infections nosocomiales. Editions Frison-Roche. Paris; 1995. 78 p.
 23. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med*. 14 oct 2004;351(16):1645-54.
 24. Harper DR, Parracho HMRT, Walker J, Sharp R, Hughes G, Werthén M, et al. Bacteriophages and Biofilms. *Antibiotics*. sept 2014;3(3):270-84.
 25. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhave A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *Lancet Lond Engl*. 23 janv 2016;387(10016):386-94.
 26. Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: New Technology for Rapid Determination of Antibiotic Susceptibilities of Bacterial Biofilms. *J Clin Microbiol*. 1 juin 1999;37(6):1771-6.
 27. Mah T-F, Pitts B, Pellock B, Walker GC, Stewart PS, O'Toole GA. A genetic basis for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm antibiotic resistance. *Nature*. nov 2003;426(6964):306-10.
 28. Spoering AL, Lewis K. Biofilms and Planktonic Cells of *Pseudomonas aeruginosa* Have Similar Resistance to Killing by Antimicrobials. *J Bacteriol*. 1 déc 2001;183(23):6746-51.
 29. Quorum Sensing - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/quorum-sensing>
 30. del Pozo JL, Patel R. The challenge of treating biofilm-associated bacterial infections. *Clin Pharmacol Ther*. août 2007;82(2):204-9.
 31. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest*. avr 1984;73(4):1191-200.
 32. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Kunutsor SK, Foguet P, Porter M, et al. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection following knee replacement: an observational cohort study from England and Wales. *Lancet Infect Dis*. juin 2019;19(6):589-600.
 33. Kerkhoffs GMMJ, Servien E, Dunn W, Dahm D, Bramer JAM, Haverkamp D. The Influence of Obesity on the Complication Rate and Outcome of Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 17 oct 2012;94(20):1839-44.
 34. Poss R, Thornhill TS, Ewald FC, Thomas WH, Batte NJ, Sledge CB. Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. *Clin Orthop*. févr 1984;(182):117-26.
 35. Papavasiliou AV, Isaac DL, Marimuthu R, Skyrme A, Armitage A. Infection in knee

- replacements after previous injection of intra-articular steroid. *J Bone Joint Surg Br.* mars 2006;88(3):321-3.
36. Joshy S, Thomas B, Gogi N, Modi A, Singh BK. Effect of intra-articular steroids on deep infections following total knee arthroplasty. *Int Orthop.* avr 2006;30(2):91-3.
 37. Horne G, Devane P, Davidson A, Adams K, Purdie G. The influence of steroid injections on the incidence of infection following total knee arthroplasty. *N Z Med J.* 25 janv 2008;121(1268):U2896.
 38. Desai A, Ramankutty S, Board T, Raut V. Does intraarticular steroid infiltration increase the rate of infection in subsequent total knee replacements? *The Knee.* août 2009;16(4):262-4.
 39. Amin NH, Omiyi D, Kuczynski B, Cushner FD, Scuderi GR. The Risk of a Deep Infection Associated With Intraarticular Injections Before a Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* janv 2016;31(1):240-4.
 40. Bedard NA, Pugely AJ, Elkins JM, Duchman KR, Westermann RW, Liu SS, et al. The John N. Insall Award: Do Intraarticular Injections Increase the Risk of Infection After TKA? *Clin Orthop.* janv 2017;475(1):45-52.
 41. Richardson SS, Schairer WW, Sculco TP, Sculco PK. Comparison of Infection Risk with Corticosteroid or Hyaluronic Acid Injection Prior to Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 16 janv 2019;101(2):112-8.
 42. Meermans G, Corten K, Simon J-P. Is the Infection Rate in Primary THA Increased After Steroid Injection? *Clin Orthop.* nov 2012;470(11):3213-9.
 43. McIntosh AL, Hanssen AD, Wenger DE, Osmon DR. Recent intraarticular steroid injection may increase infection rates in primary THA. *Clin Orthop.* oct 2006;451:50-4.
 44. Ravi B, Croxford R, Hollands S, Hawker GA. The relationship between pre-surgical intra-articular injection and risk for early revision and infection following total hip arthroplasty. *Osteoarthritis Cartilage.* 1 avr 2013;21:S10.
 45. Wang Q, Jiang X, Tian W. Does Previous Intra-Articular Steroid Injection Increase the Risk of Joint Infection Following Total Hip Arthroplasty or Total Knee Arthroplasty? A Meta-Analysis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 9 oct 2014;20:1878-83.
 46. Xing D, Yang Y, Ma X, Ma J, Ma B, Chen Y. Dose intraarticular steroid injection increase the rate of infection in subsequent arthroplasty: grading the evidence through a meta-analysis. *J Orthop Surg [Internet].* 13 nov 2014 [cité 21 juin 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4245809/>
 47. Pereira LC, Kerr J, Jolles BM. Intra-articular steroid injection for osteoarthritis of the hip prior to total hip arthroplasty : is it safe? a systematic review. *Bone Jt J.* août 2016;98-B(8):1027-35.
 48. Parvizi J, Gehrke T, Mont MA, Callaghan JJ. Introduction: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty.* 1 févr 2019;34(2):S1-2.
 49. Kaspar S, de V de Beer J. Infection in hip arthroplasty after previous injection of steroid. *J Bone Joint Surg Br.* avr 2005;87(4):454-7.
 50. Pekarek B, Osher L, Buck S, Bowen M. Intra-articular corticosteroid injections: a critical literature review with up-to-date findings. *Foot Edinb Scotl.* juin 2011;21(2):66-70.
 51. Klint E af, Grundtman C, Engström M, Catrina AI, Makrygiannakis D, Klareskog L, et al. Intraarticular glucocorticoid treatment reduces inflammation in synovial cell infiltrations more efficiently than in synovial blood vessels. *Arthritis Rheum.* 2005;52(12):3880-9.
 52. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(2):54-67.
 53. Cooper C, Rannou F, Richette P, Bruyère O, Al-Daghri N, Altman RD, et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis Care Res.* sept 2017;69(9):1287-96.

54. Altman R, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disord* [Internet]. 26 oct 2015 [cité 23 août 2020];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4621876/>
55. Ghroubi S, Elleuch H, Kaffel N, Echikh T, Abid M, Elleuch MH. [Contribution of exercise and diet in the management of knee osteoarthritis in the obese]. *Ann Readaptation Med Phys Rev Sci Soc Francaise Reeduction Fonct Readaptation Med Phys*. nov 2008;51(8):663-70.
56. Donaldson AD, Jalaludin BB, Chan RC. Patient perceptions of osteomyelitis, septic arthritis and prosthetic joint infection: the psychological influence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Intern Med J*. août 2007;37(8):536-42.
57. Mondloch MV, Cole DC, Frank JW. Does how you do depend on how you think you'll do? A systematic review of the evidence for a relation between patients' recovery expectations and health outcomes. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 24 juill 2001;165(2):174-9.

V. Liste des abbréviations

ACR : American College of Rheumatology

ASA : American Society of Anesthesiologists

CDC : Center for Disease Control and prevention

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés`

IL-1 : Interleukine-1

IMC : Indice de Masse Corporelle

ISO : infections du Site Opératoire

MPR : Médecine Physique et de Réadaptation

NJR : National Joint Registry

OARSI : Osteoarthritis Research Society International

OMS : Organisation Mondiale de la Santé / World Health Organization

OR : Odds-Ratio

PJI : Periprosthetic Joint Infection

PMSI-MCO : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information - Médecine
Chirurgie Obstétrique

PTG : Prothèse Totale de Genou/Arthroplastie Totale de Genou

RAISIN : Réseau d'Alerte d'Investigation et de surveillance des Infections Nosocomiales

RNI : Recherche Non Interventionnelle

RR : Risque Relatif

SSI : Surgical Site Infections

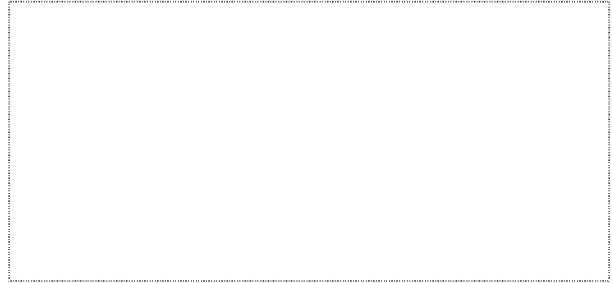
TNF-alpha : Tumor Necrosis Factor-alpha

UFC : Unités Formant Colonies

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Vu, le Président du Jury,

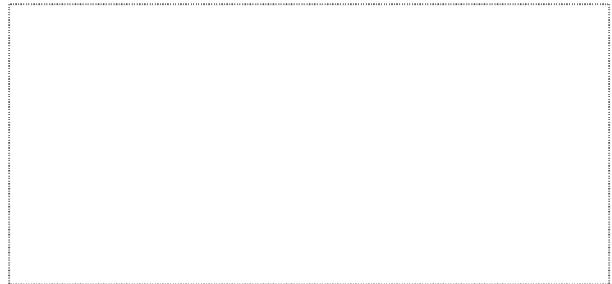
(tampon et signature)



Professeur Brigitte PERROUIN-VERBE

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)



Docteur Alban FOUASSON-CHAILLOUX

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : GRONDIN

PRENOM : Jérôme

Titre de Thèse : Association entre infiltration intra-articulaire de genou et survenue d'une infection de prothèse, résultats d'une étude de cohorte prospective

RESUME (10 lignes)

- Les infections de prothèses surviennent dans 0.5 à 2.8% des arthroplasties totales de genou, et exposent les patients à une mortalité et une morbidité élevées. La littérature scientifique apporte un faible niveau de preuve quant à l'impact potentiel des injections intra-articulaires préalables dans la survenue des infections de prothèses. Ce travail rapporte les résultats d'une étude de cohorte menée au CHU de Nantes, qui a inclus 304 patients au moment de leur admission en centre de rééducation, avec un suivi moyen de 24.9 mois, et une incidence globale d'infection de prothèse de 2.6%. L'incidence des infections de prothèses ne différait pas significativement entre les patients ayant eu une injection intra-articulaire et les autres. L'utilisation des injections intra-articulaires reste une option thérapeutique valide dans la prise en charge médicale de la gonarthrose.

MOTS-CLES

knee; total knee arthroplasty; periprosthetic joint infection; intra-articular injection

genou ; arthroplastie totale de genou ; infection de prothèse ; injection intra-articulaire