



**DIU Infections ostéo-articulaires
Lyon, 27 novembre 2018**

Apport des modèles animaux dans les IOA

Dr. Florent Valour

florent.valour@chu-lyon.fr

Maladies infectieuses et tropicales
Centre de Référence inter-régional pour la prise en charge des IOA complexes
Hospices Civils de Lyon

INSERM U1111 – Centre International de Recherche en Infectiologie
Université Claude Bernard Lyon 1

IOA : Pourquoi des modèles animaux ?

Modèles animaux et IOA : rationnel

Epidémiologie

- 5% de mortalité
- 40% de séquelles
- 75 000 euros / épisode de PJI

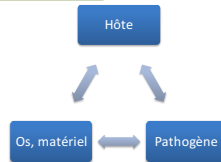
Modèles animaux et IOA : rationnel

Epidémiologie

- 5% de mortalité
- 40% de séquelles
- 75 000 euros / épisode de PJI

Physiopathologie peu connue

- Virulence
- Persistance
- Interaction hôte / pathogène



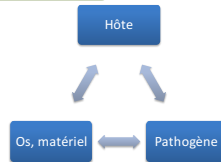
Modèles animaux et IOA : rationnel

Epidémiologie

- 5% de mortalité
- 40% de séquelles
- 75 000 euros / épisode de PJI

Physiopathologie peu connue

- Virulence
- Persistance
- Interaction hôte / pathogène



Nécessité d'améliorer les PEC actuelles

- Avis d'experts et hypothèses microbiologiques *in vitro*
- 20% d'échec (au mieux)
- Nombreuses stratégies évaluables : nouveaux ATB, nouvelles associations, thérapeutiques ciblées (immunothérapie, phages, ...), ATB locaux ...

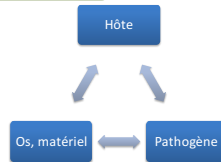
Modèles animaux et IOA : rationnel

Epidémiologie

- 5% de mortalité
- 40% de séquelles
- 75 000 euros / épisode de PJI

Physiopathologie peu connue

- Virulence
- Persistance
- Interaction hôte / pathogène



Nécessité d'améliorer les PEC actuelles

- Avis d'experts et hypothèses microbiologiques *in vitro*
- 20% d'échec (au mieux)
- Nombreuses stratégies évaluables : nouveaux ATB, nouvelles associations, thérapeutiques ciblées (immunothérapie, phages, ...), ATB locaux ...

Etudes cliniques difficiles

- Infection relativement rare
- Très peu d'essais cliniques randomisés, faible effectif
- Grande hétérogénéité des formes cliniques +++ influençant l'évolution :
 - patient
 - agent étiologique : espèce, souche, facteurs de virulence/persistance
 - chronologie,
 - localisation,
 - présence et type de matériel
 - stratégies chirurgicales et médicales
- Modèle(s) pertinent(s) → simplification du développement clinique des nouvelles molécules (FDA)

Pertinence clinique : problématiques

1. Quel animal ?

Système squelettique

	Densité minérale	Système haversien	Remodelage	Mécanique
Souris / rats	—	—	+++	+/-
Lapins	+++	+/-	rapide	+/-
Gros animaux	+++	+++	+++	+++

Système immunitaire

Ex : résistance au LPS (souris/rat)

Considérations pratiques

- Taille / chirurgie
- Coût
- Ethique

1. Quel animal ?

Système squelettique

	Densité minérale	Système haversien	Remodelage	Mécanique
Souris / rats	—	—	+++	+/-
Lapins	+++	+/-	rapide	+/-
Gros animaux	+++	+++	+++	+++

Système immunitaire

Ex : résistance au LPS (souris/rat)

Considérations pratiques

- Taille / chirurgie
- Coût
- Ethique

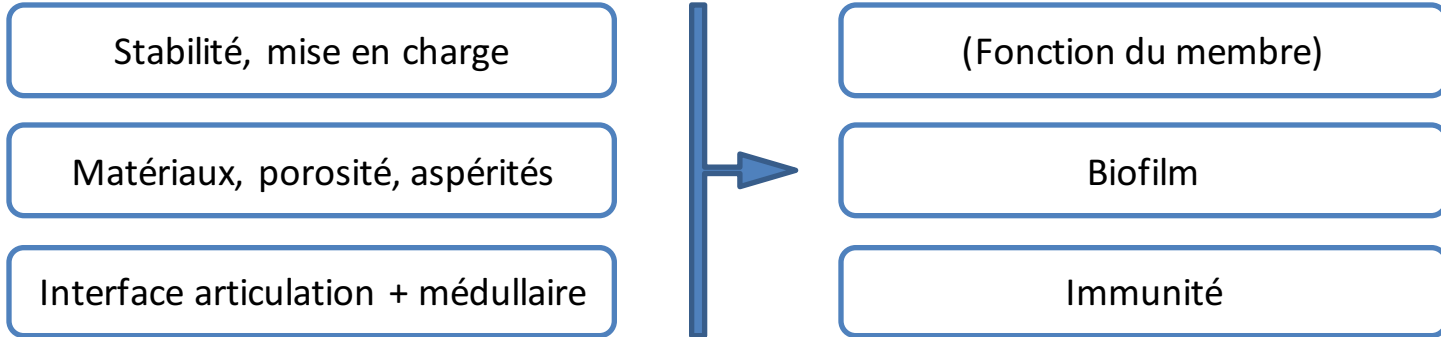


LAPIN +++

- Susceptibilité à l'infection
- Réponse à l'infection
- Faisabilité chirurgie
- Coût acceptable

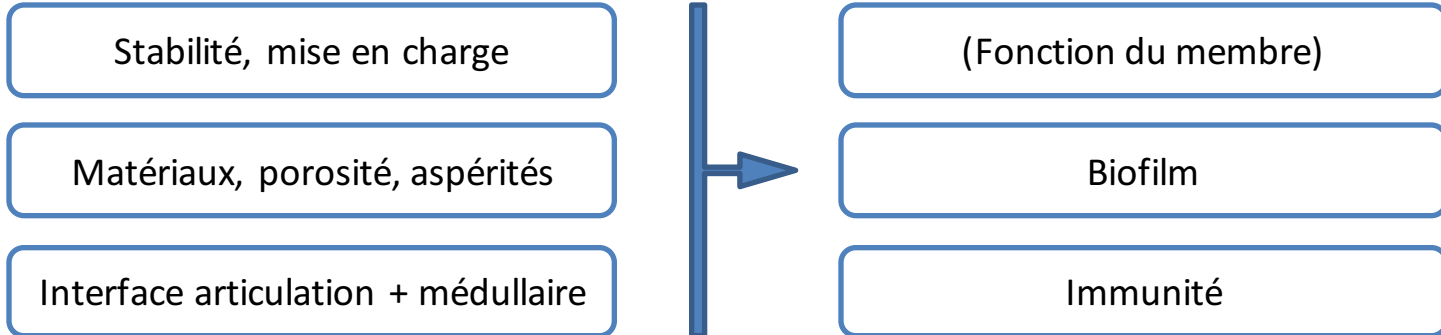
2. Un implant ? Quel implant ?

REPRODUCTION DE L'ENVIRONNEMENT PERI-PROTHETIQUE

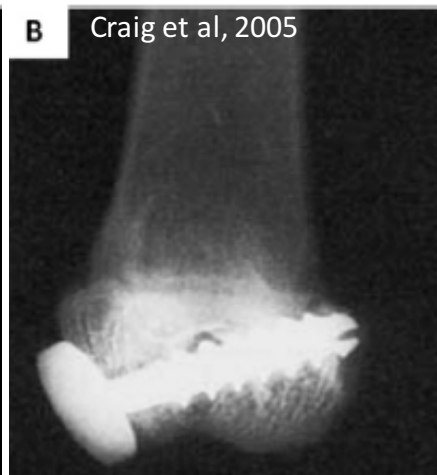


2. Un implant ? Quel implant ?

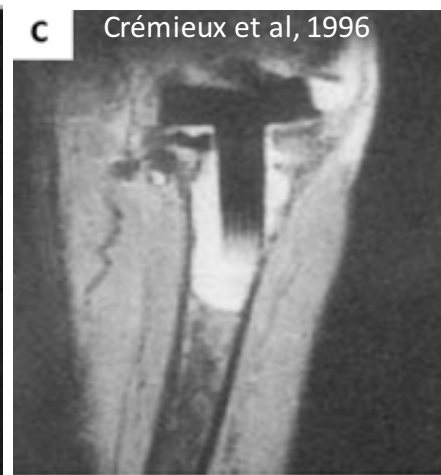
REPRODUCTION DE L'ENVIRONNEMENT PERI-PROTHETIQUE



Souris / Fémur
Broche Kirschner +/- ciment
SA / Evaluation coating
Lâche, pas de charge,
uniquement médullaire



Lapin / Fémur
Vis acier +/- ciment
SA / Evaluation ATB
Pas de charge, pas de
composant médullaire



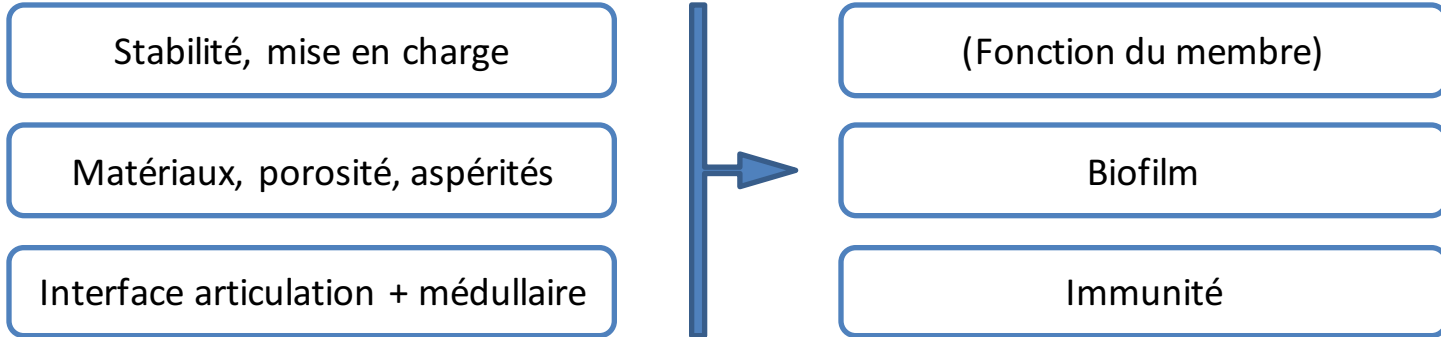
Lapin / Fémur
Orteil H silicone + ciment
SA / Evaluation ATB
Matériau non pertinent



Souris / Tibia
Implant imprimé 3D
Titanium-Vanadium-Aluminium
+++

2. Un implant ? Quel implant ?

REPRODUCTION DE L'ENVIRONNEMENT PERI-PROTHETIQUE



castorama



3. Etablissement de l'infection

Quelle(s) bactérie(s) ?

QUELLE ESPECE ?

QUELLE(s) SOUCHE(s) ?

SOUCHE CLINIQUE

- Pertinence +++
- Mécanistique difficile (mutants)
- Virulence parfois faible
- Effet mode (USA300, MDR, etc.)

SOUCHE DE LABORATOIRE

- Parfois peu pertinent
- Bien caractérisée
- Disponibilité de mutants (+/-)
- Virulence, biofilm ... connus

PEU DE SOUCHES EVALUABLES (mises au point)



+++ PERTINENCE et GENERALISATION +++

3. Etablissement de l'infection

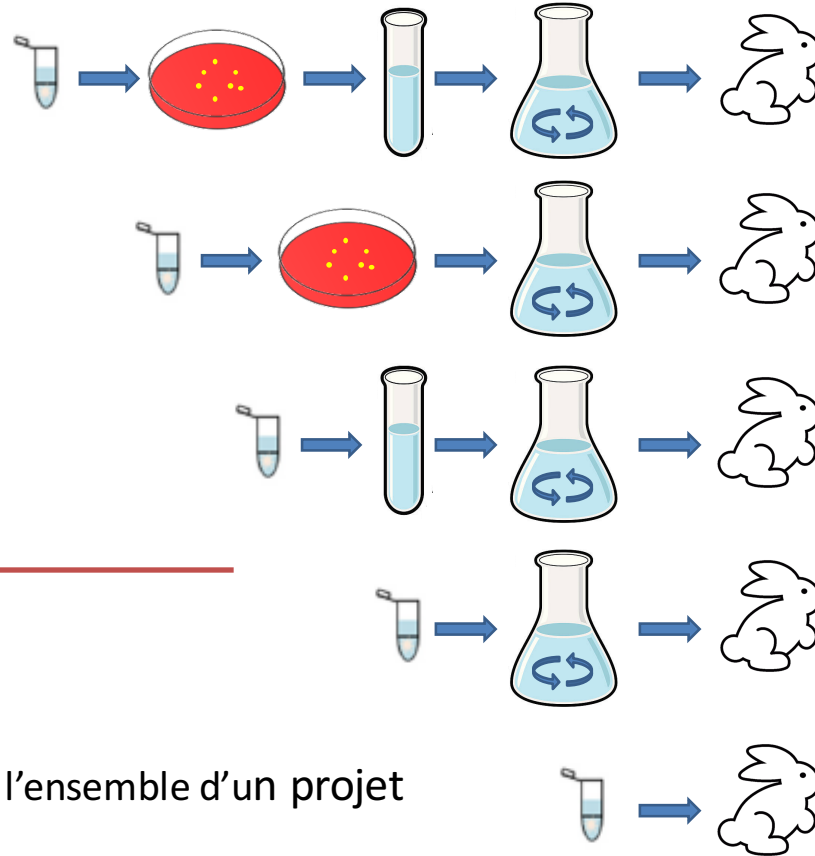
Quel inoculum ?

MODE DE PREPARATION

- Stationnaire / exponentielle
- Nombre de repiquage
- Congélation

OBJECTIFS

- REPRODUCTIBILITE +++
 - Inoculum tests +++
 - Si congélation : prévoir pour l'ensemble d'un projet
- 100% des animaux infectés
- Dose minimale
- Dose cliniquement pertinente
(modèles actuels : 10 à 100 000 fois la dose clinique supposée)
- Infection chronique et maintien des animaux (poids ...)
- Infection uniquement locale



3. Etablissement de l'infection

Quel mode d'infection ?

Critical analysis of experimental models of periprosthetic joint infection

L. Gatin^{a,*}, A. Saleh-Mghir^{a,b}, P. Massin^{c,d}, A.-C. Crémieux^{a,b}



INOCULATION PER / POST-OPERATOIRE

- Intra-articulaire (après implantation) ou intra-médullaire (avant implantation)
- Quantification exacte de l'inoculum
- Mime une infection post-opératoire
- Meilleur taux d'infection (75-100%)
- Plus faible taux de mortalité (5-20%)

VOIE HEMATOGENE

- Veine périphérique / Artère fémorale
- Taux d'infection 50-70%
- Létalité de la bactériémie



Inoculation	Ref	Infection	Mortality	Spontaneous healing
Intra-operative intra-articular	Schurman, 1978	81%	9%	19%
	Craig, 2005	75%	5%	25%
	Bernthal, 2010	100%	-	0%
	Niska, 2013	77%	-	23%
	Crémieux, 1996	93%	23%	7%
	Carli, 2017	100%	0%	0%
Intra-operative intra-medullar	Southwood, 1985	70%	17%	30%
	Alt, 2006	88%	11%	12%
	Antoci, 2007	100%	-	0%
Post-operative intravenous	Blomgren, 1980	50%	56%	50%
	Blomgren, 1981	70%	-	30%
	Southwood, 1985	47%	28%	53%
Postoperative intra-arterial	Poultides, 2008	100%	37%	0%

PRE-INCUBATION DE L'IMPLANT

Standardisation plus difficile

Pertinence clinique ?

Lésion locale préalable

- Mécanique ou chimique
- Facilitation infection
- Pertinence ?

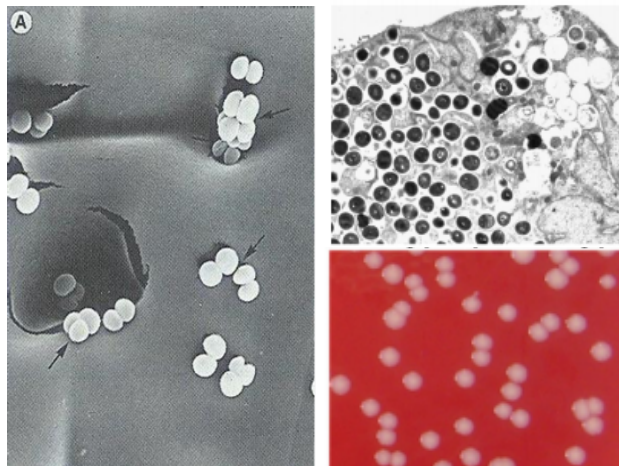
3. Etablissement de l'infection

Quelle durée d'évolution ?

Adaptation bactérienne

IOA aiguë

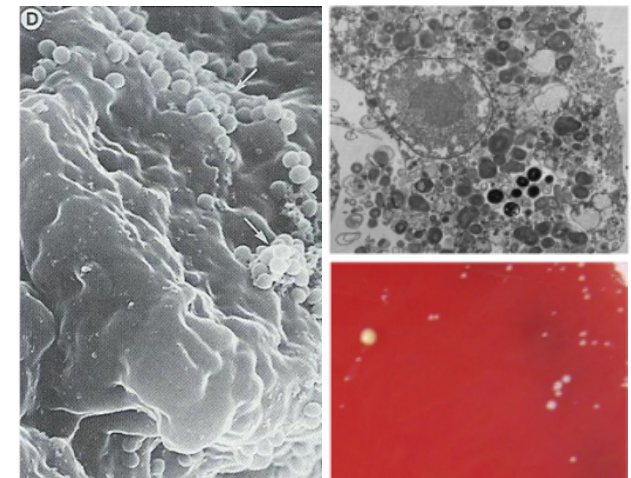
IOA chronique



↑ Toxines

↓ Adhésines

Biofilm
Persistance
intracellulaire
SCVs



↓ Toxines

↑ Adhésines

Agression tissulaire

Réponse immunitaire / inflammatoire

- Destruction cellulaire
- Invasion et destruction tissulaire

↓ Inflammation, dommages tissulaires

- Échappement au système immunitaire
- « Tolérance » aux antibiotiques



DEBRIDEMENT, ABLATION MATERIEL
CHOIX DES ANTIBIOTIQUES : rmp, fq, dap
THERAPEUTIQUES CIBLEES ?

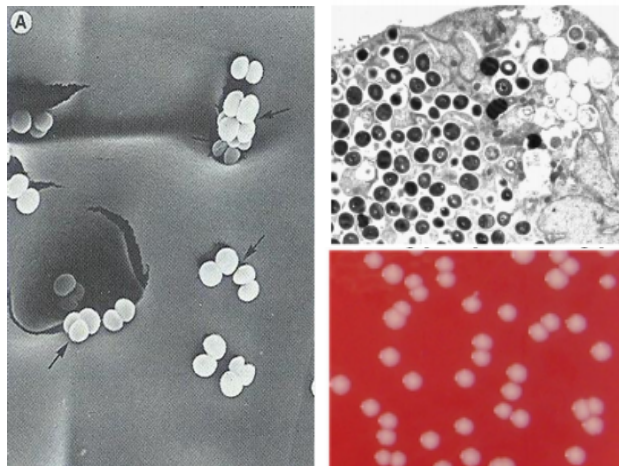
3. Etablissement de l'infection

Quelle durée d'évolution ?

Adaptation bactérienne

IOA aiguë

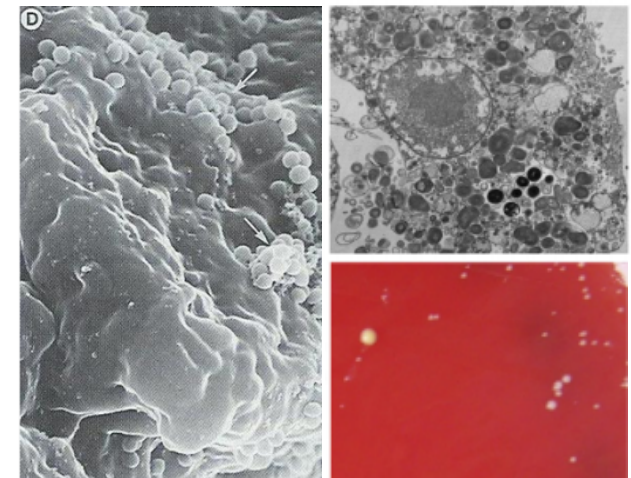
IOA chronique



↑ Toxines

↓ Adhésines

Biofilm
Persistance
intracellulaire
SCVs



↓ Toxines

↑ Adhésines

Deux problématiques :

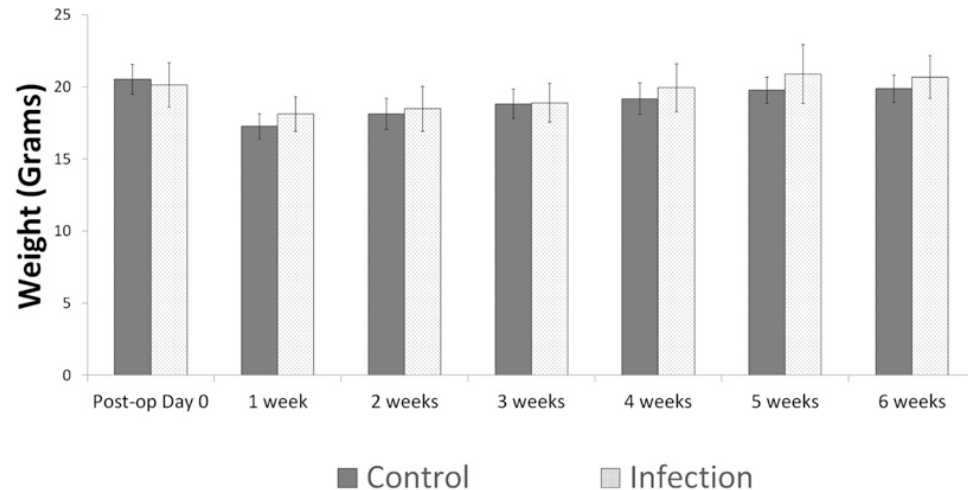
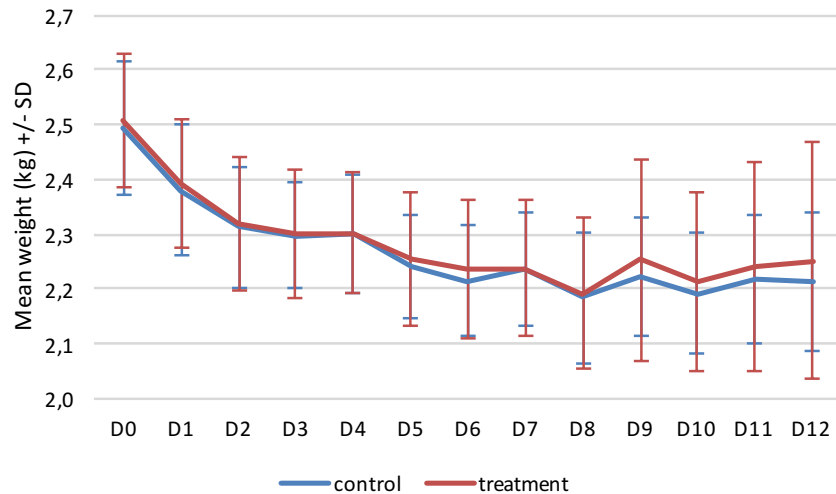
1. **Validation du modèle** : capacité d'évoluer vers la chronicité
2. **Evaluations thérapeutiques**, notamment anti-biofilm : non pertinent si aigu

- Temps / argent
- Clairance spontanée de l'infection
- Évolution de l'infection : fistulisation, bactériémie
- Maintien animaux : mortalité, douleur, poids
- Read out chronicité difficiles

4. Quels read-outs ?

Réponse globale

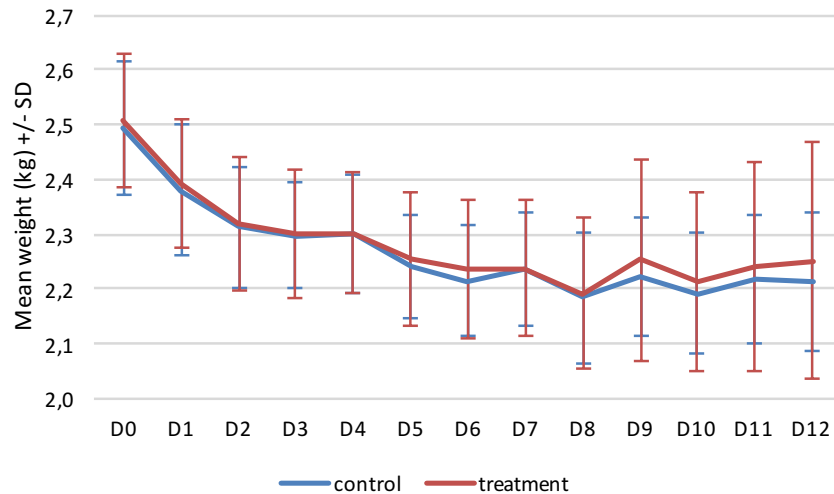
- Poids
- Température
- Biomarqueurs
 - Cytokines (Il1, Il6, TNFa)
 - CRP (rongeurs, lapins : faible élévation)
 - Orosomucoïde (rats)
 - Serum amyloid A ++



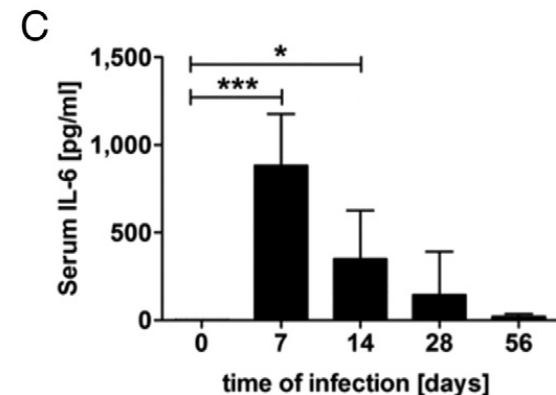
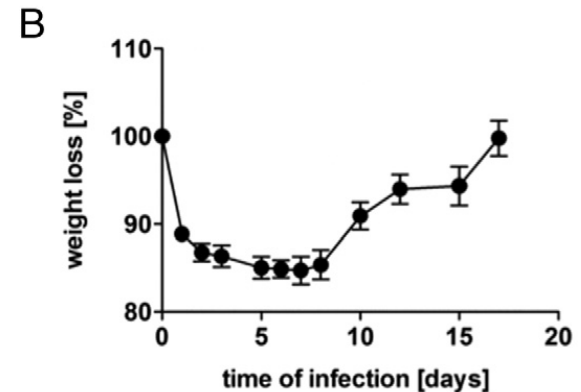
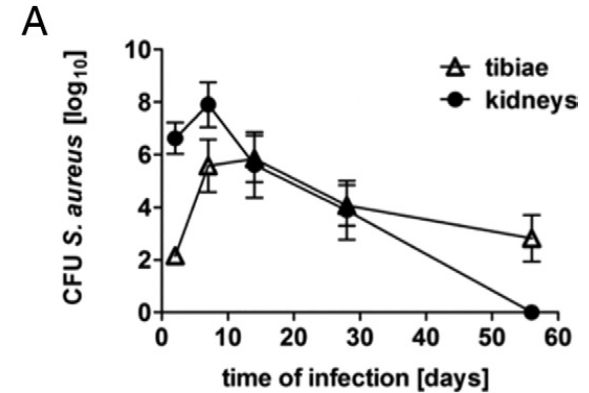
4. Quels read-outs ?

Réponse globale

- Poids
- Température
- Biomarqueurs
 - Cytokines (Il1, Il6, TNFa)
 - CRP (rongeurs, lapins : faible élévation)
 - Orosomucoïde (rats)
 - Serum amyloid A ++



Horst et al 2012 – OM souris SA

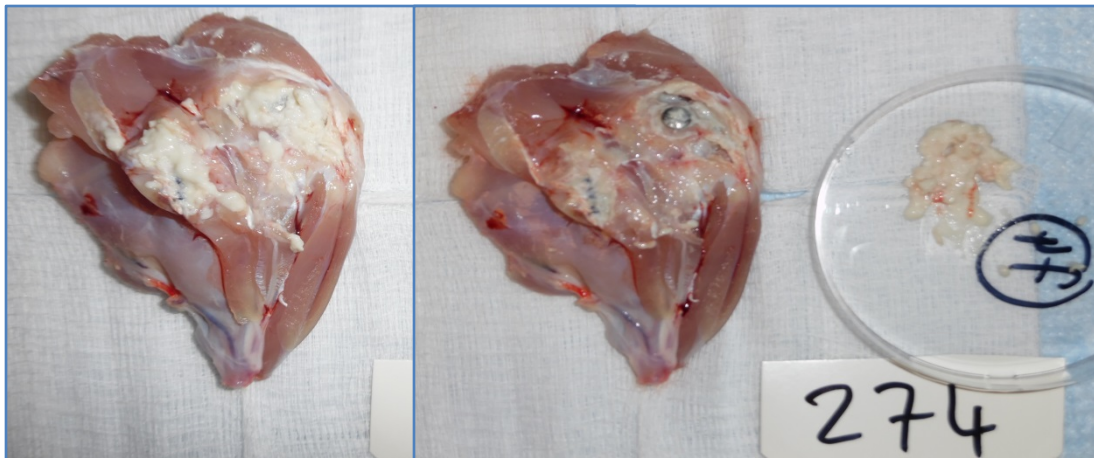


4. Quels read-outs ?

Réponse globale

Réponse locale

- Aspect local (score)
- Poids du pus
- Imagerie (score)
- Histologie (animaux dédiés le plus souvent, score)



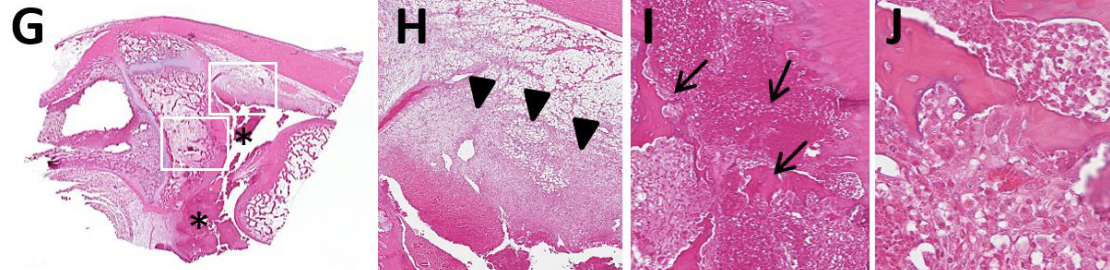
Grade	Appearance	Score	Clinical meaning
A	No abnormal signs	0	No infection
B	Erythema and moderate soft swelling	0.5	Early infection or due to surgery
C	Large soft swelling or pus exudation	1.0	Definite infection
D	Pus exudation and systemic illness	1.5	Definite infection

4. Quels read-outs ?

Réponse globale

Réponse locale

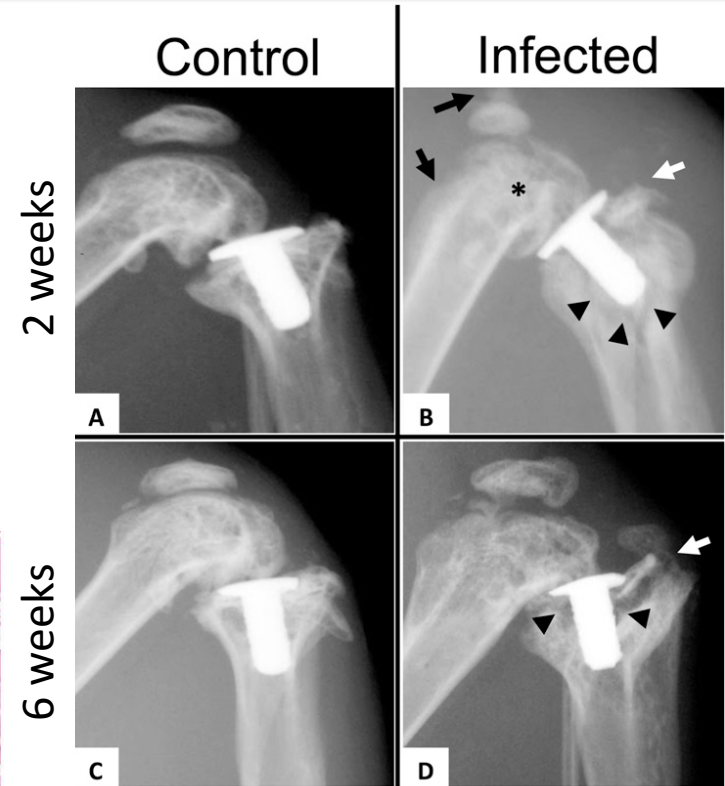
- Aspect local (score)
- Poids du pus
- Imagerie (score)
- Histologie (animaux dédiés le plus souvent, score)



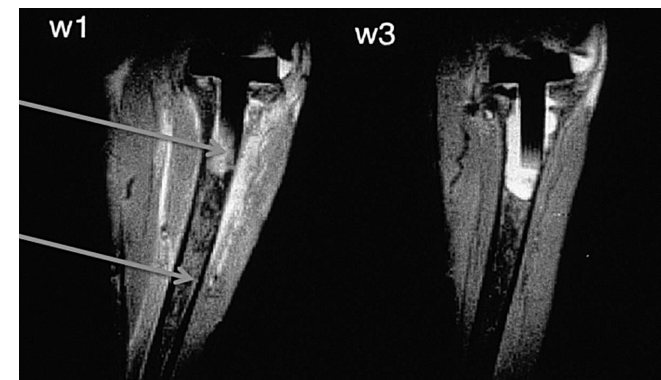
SCORE RADIOLOGIQUE

An and Friedman
2009

Variable	Definition	Score
1. Diaphyseal periosteal reaction	+/-present -/absent	1 0
2. Osteolysis	+/-present -/absent	1 0
3. Sequestrum formation	+/-present -/absent	1 0
4. Joint effusion	+/-present, widening of joint space -/absent	1 0
5. Soft tissue swelling	+/-present -/absent	1 0



Carli et al 2017 – Mouse PJI



Crémieux et al, rabbit PJI

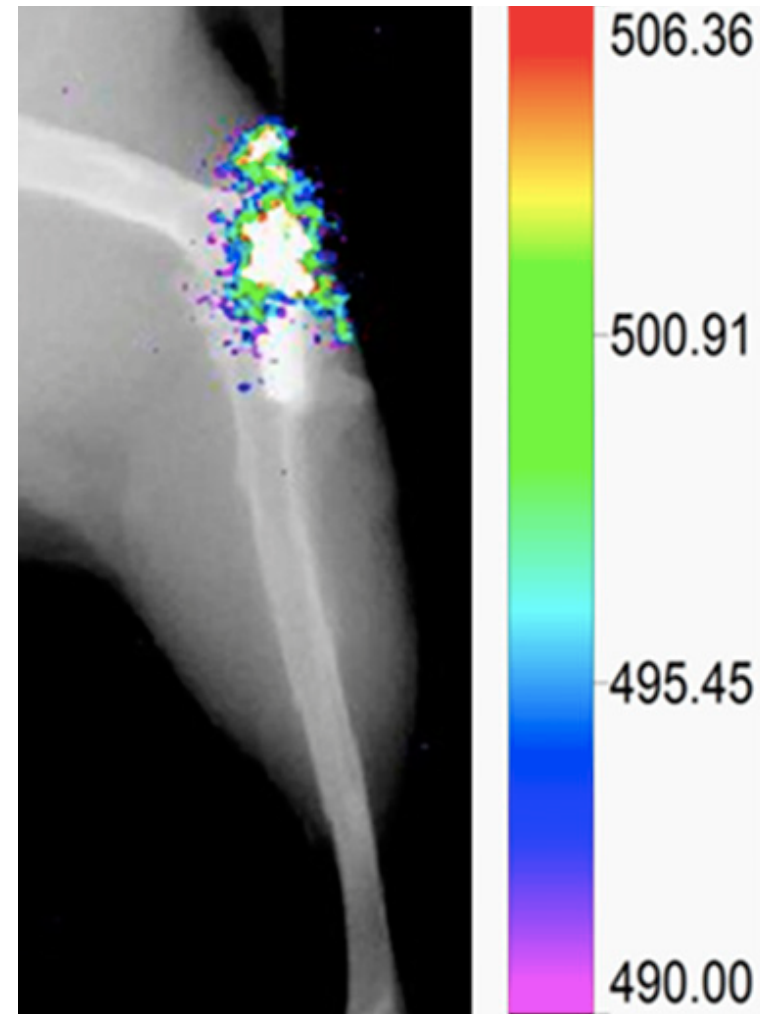
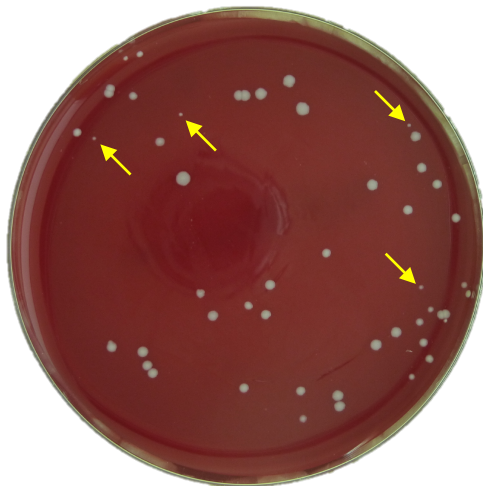
4. Quels read-outs ?

Réponse globale

Réponse locale

Microbiologie

- Comptes bactériens +/- SCV
 - Pus
 - Capsule / synoviale
 - Tissu osseux (préparation ?)
 - Implants (préparation ?)
- Bactéries bioluminescentes (luciférine) : mauvaise corrélation avec biomasse (os cortical, SCV)
- Biologie moléculaire



Carli et al 2017 – Mouse PJI

4. Quels read-outs ?

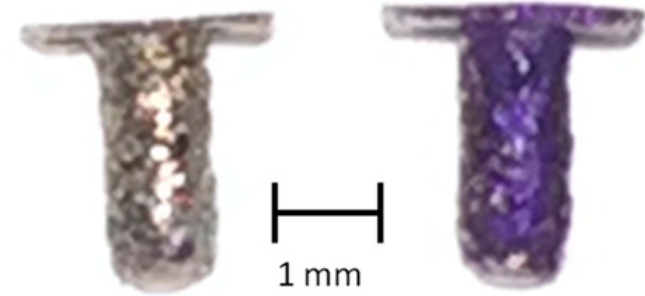
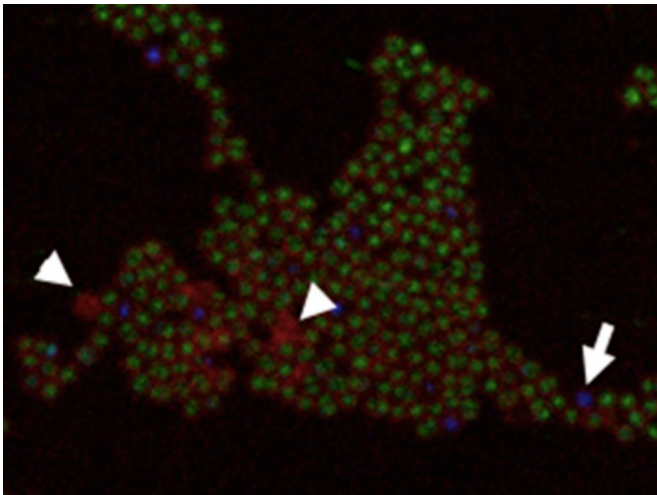
Réponse globale

Réponse locale

Microbiologie

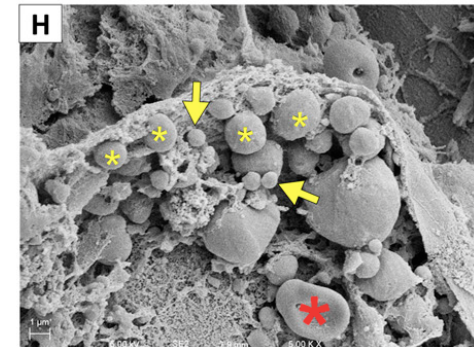
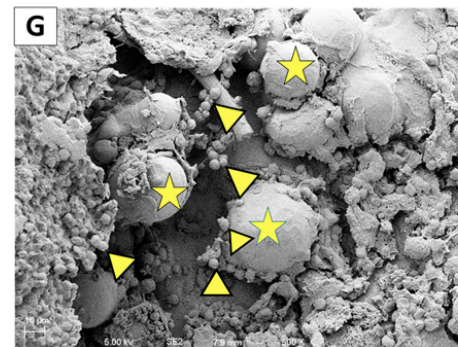
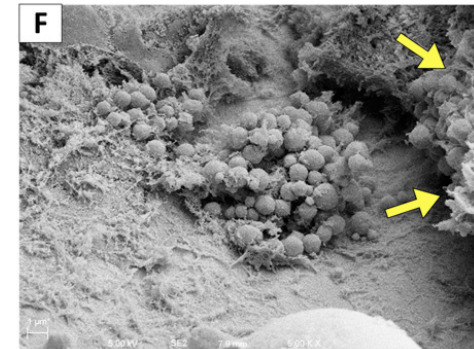
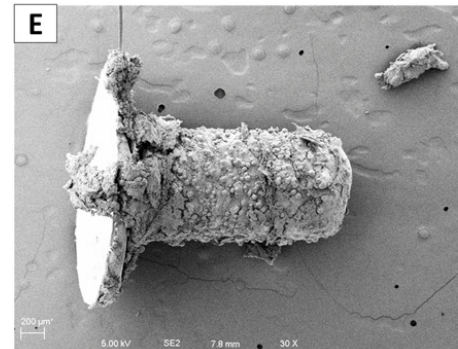
Biofilm

- Crystal violet / implant
- Comptes bactériens / matériel
- Microscopie confocale live/dead (surface)
- Microscopie électronique (surface, coût)



Retrieved
Implant

Stained
Implant



5. Evaluations thérapeutiques



1. Chirurgie

- Faisabilité d'une 2^e chirurgie
- Reproductibilité
- Timing ?

2. Antibiothérapie

- PK/PD +++
- Timing de l'initiation du traitement ?
- Timing de l'évaluation de l'efficacité ?
 - *Immédiatement après X jours de traitement ?*
 - *X heures/jours après arrêt du traitement pour éviter faux négatifs ?*

5. Evaluations thérapeutiques



1. Chirurgie

- Faisabilité d'une 2^e chirurgie
- Reproductibilité
- Timing ?

2. Antibiothérapie

- PK/PD +++
- Timing de l'initiation du traitement ?
- Timing de l'évaluation de l'efficacité ?



TIMING DE L'INTERVENTION et VALIDATION DU MODELE

1. Détermination de l'**histoire naturelle de la maladie** +++
selon l'ensemble des read-outs

Déterminer le moment le plus approprié sur des critères objectifs

- Infection établie (risque de faux positifs)
- Chance de succès maintenue (risque de faux négatifs)

2. **Etude thérapeutique de validation** : même outcome que chez l'homme

Principaux modèles existants

Arthrite septique sur articulation native

Knee Joint Infections with *Staphylococcus aureus* and Micrococcus Species

INFLUENCE OF ANTIBIOTICS, METAL DEBRIS, BACTEREMIA, BLOOD, AND STEROIDS IN A RABBIT MODEL*

BY DAVID J. SCHURMAN, M.D.†, B. LAMAR JOHNSON, JR., M.D.‡, AND HARLAN C. AMSTUTZ, M.D.‡,
LOS ANGELES, CALIFORNIA

Espèce	Lapin
Site	Genou
Intervention	+/- Particules acier en suspension
Bactéries	SA, SE
Inoculation	IIA
Readouts	Ponction/sem Culture liq. articulaire Histologie
Limites	Pas d'interface matériel/tissus
Apports	Description modèle AINS
Principales références	Schurman, 1978

Arthrite septique sur articulation native

Knee Joint Infections with *Staphylococcus aureus* and Micrococcus Species

INFLUENCE OF ANTIBIOTICS, METAL DEBRIS, BACTEREMIA, BLOOD, AND STEROIDS IN A RABBIT MODEL*

BY DAVID J. SCHURMAN, M.D.†, B. LAMAR JOHNSON, JR., M.D.‡, AND HARLAN C. AMSTUTZ, M.D.‡, LOS ANGELES, CALIFORNIA

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, July 1986, p. 184-186
0066-4804/86/070184-03\$02.00/0
Copyright © 1986, American Society for Microbiology

Vol. 30, No. 1

Comparative Efficacy of Ciprofloxacin and Ceftriaxone in Experimental Arthritis Caused by *Escherichia coli*

ARNOLD S. BAYER,^{1,2*} DEAN C. NORMAN,^{2,3} AND INGRID K. BLOMQUIST¹

Espèce	Lapin
Site	Genou
Intervention	+/- Particules acier en suspension
Bactéries	SA, SE, E. coli
Inoculation	IIA
Readouts	Ponction/sem Culture liq. articulaire Histologie
Limites	Pas d'interface matériel/tissus
Apports	Description modèle AINS Antibiothérapie
Principales références	Schurman, 1978

Therapeutic group (dose)	No. of infected samples/total no. of samples (%) for:		
	Joint fluid		Synovial tissue (day 7 postinfection)
	Day 3 postinfection	Day 7 postinfection ^b	
Control	10/10 (100)	8/8 (100)	8/8 (100)
Ciprofloxacin (10 mg/kg per day)	24/24 (100)	16/20 (80)	11/20 (52)
Ciprofloxacin (20 mg/kg per day)	26/26 (100)	10/14 (86)	5/14 (36)
Ceftriaxone (50 mg/kg per day)	27/27 (100)	18/24 (75)	18/24 (75)

Meilleure efficacité de la ciprofloxacine / stérilisation

PK/PD	TABLE 2. Antibiotic levels in serum and joint fluid		
	Antibiotic level (µg/ml) [mean ± SEM (range)] in sample ^a		Mean % penetrance ^b ± SEM
	Plasma	Joint fluid	
Ciprofloxacin (10)	0.91 ± 0.11 (0.43–1.49)	0.36 ± 0.05 (0.13–0.76)	44 ± 7.7 (13–76)
Ciprofloxacin (20)	1.57 ± 0.25 (0.99–3.24)		4 x plus faible vs homme
Ceftriaxone (50)	405 ± 49 (130–770)		2 x plus élevé vs homme

Arthrite septique sur articulation native

Knee Joint Infections with *Staphylococcus aureus* and Micrococcus Species

INFLUENCE OF ANTIBIOTICS, METAL DEBRIS, BACTEREMIA, BLOOD, AND STEROIDS IN A RABBIT MODEL*

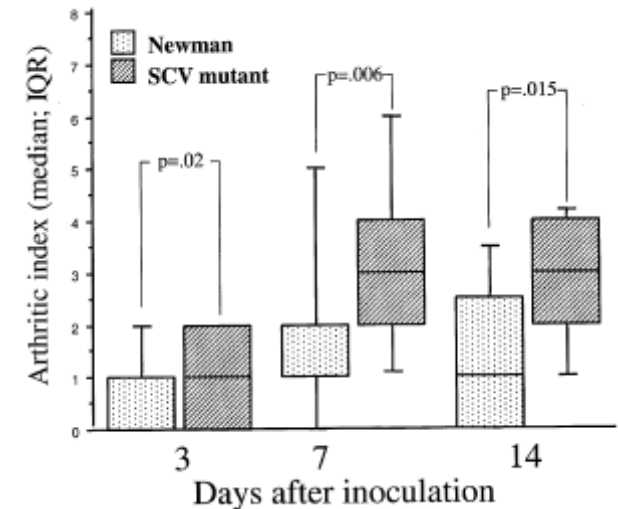
BY DAVID J. SCHURMAN, M.D.†, B. LAMAR JOHNSON, JR., M.D.‡, AND HARLAN C. AMSTUTZ, M.D.‡, LOS ANGELES, CALIFORNIA

Virulence of a *hemB* mutant displaying the phenotype of a *Staphylococcus aureus* small colony variant in a murine model of septic arthritis

Ing-Marie Jonsson^{a,*}, Christof von Eiff^b, Richard A. Proctor^{b,c}, Georg Peters^b, Cecilia Rydén^d, Andrzej Tarkowski^a

Espèce	Lapin	Souris
Site	Genou	Membres
Intervention	+/- Particules acier en suspension	-
Bactéries	SA, SE, E. coli	SA, strepto B, <i>C. diphtheriae</i>
Inoculation	IIA	IV / IIA
Readouts	Ponction/sem Culture liq. articulaire Histologie	Taux d'arthrite clinique Bactériologie positive ou non Histologie Mortalité
Limites	Pas d'interface matériel/tissus	Readouts
Apports	Description modèle AINS Antibiothérapie	Description modèle Rôle SCV Immunologie Prévention vaccinale
Principales références	Schurman, 1978	Jonsson, 2003 Tissi, 1990, 2006 Corado, 2016

IIA



SCV (mutant *hemB*):

- Taux d'arthrite plus élevé
- Sévérité plus élevée, plus de protéases
- Réplication plus faible

Arthrite septique sur articulation native

Knee Joint Infections with *Staphylococcus aureus* and Micrococcus Species

INFLUENCE OF ANTIBIOTICS, METAL DEBRIS, BACTEREMIA, BLOOD, AND STEROIDS IN A RABBIT MODEL*

BY DAVID J. SCHURMAN, M.D.†, B. LAMAR JOHNSON, JR., M.D.‡, AND HARLAN C. AMSTUTZ, M.D.‡, LOS ANGELES, CALIFORNIA

Virulence of a *hemB* mutant displaying the *aureus* small colony variant in a murine model

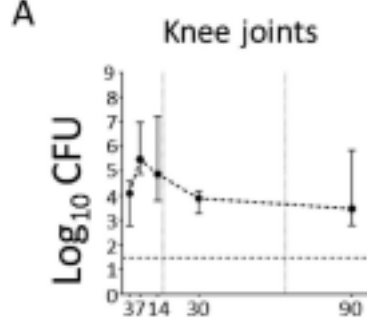
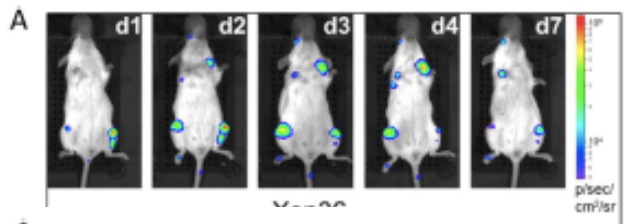
Ing-Marie Jonsson^{a,*}, Christof von Eiff^b, Richa Cecilia Rydén^d, Andrzej T

***Staphylococcus aureus*-dependent septic arthritis in murine knee joints: local immune response and beneficial effects of vaccination**

Alessia Corrado^a, Paolo Donato, Silvia Meccari, Raffaella Cecchi, Tiziana Spadafina^a, Letizia Arcidiecono, Simone Taverini, Chiara Semmicheli, Donatello Leers, Andrea Guido Oreste Manetti, Paolo Ruggiero, Bruno Galletti, Sandra Nuti, Ennio De Gregorio, Sylvie Bertholet, Anje Saubert, Fabio Bagnoli, Giuliano Bensi & Emiliano Chiarot

Espèce	Lapin	Souris
Site	Genou	Membres
Intervention	+/- Particules acier en suspension	-
Bactéries	SA, SE, E. coli	SA, strepto B, <i>C. diphtheriae</i>
Inoculation	IIA	IV / IIA
Readouts	Ponction/sem Culture liq. articulaire Histologie	Taux d'arthrite clinique Bactériologie positive ou non Histologie Mortalité
Limites	Pas d'interface matériel/tissus	Readouts
Apports	Description modèle AINS Antibiothérapie	Description modèle Rôle SCV Immunologie Prévention vaccinale
Principales références	Schurman, 1978	Jonsson, 2003 Tissi, 1990, 2006 Corado, 2016

Injection IV – SA bioluminescent



✗ Nous ne pouvons pas afficher cette image pour l'instant.

Description réponse immune
Efficacité vaccin tétra-valent

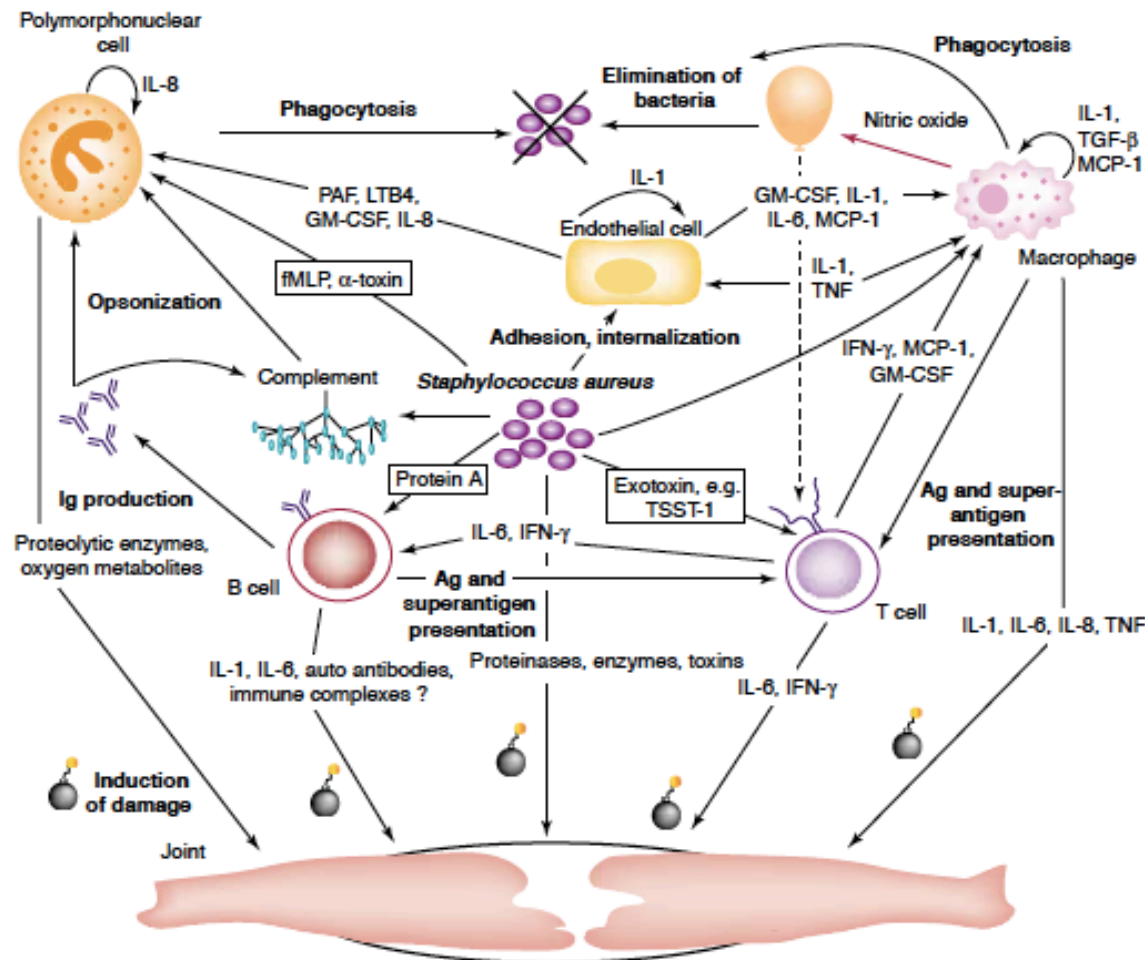
Arthrite septique sur articulation native : souris

Model systems: Modeling human staphylococcal arthritis and sepsis in the mouse

Andrej Tarkowski, L.Vincent Collins, Inger Gjertsson, Olof H. Hultgren, Ing-Marie Jonsson, Egidija Sakiniene and Margareta Verdrengh



FACTEURS DE VIRULENCE BACTERIENS
REPOSE IMMUNE +++



Ostéite sur os natif : modèle princeps

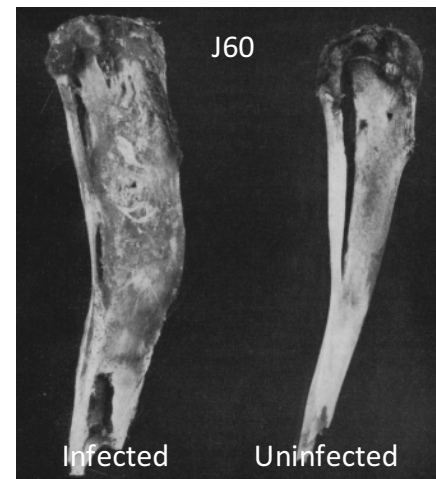
Intervention	Agent ostéo-sclérosant + bactéries
Espèces	Lapin NZW Rat
Site	Tibia
Matériel	Non Sclérosant (morrhuate)
Inoculation	IIM
Evolution	Jusqu'à 6 ms
Principales références	Norden, 1970 Zak, 1982

THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES • VOL. 122, NO. 5 • NOVEMBER 1970
© 1970 by the University of Chicago. All rights reserved.

Experimental Osteomyelitis. I. A Description of the Model

Carl W. Norden, with the technical assistance
of Elizabeth Kennedy

*From the Department of
Rochester*



Ostéite sur os natif : évolutions

Intervention	Agent ostéo-sclérosant + bactéries	Canal +/-ciment + bactéries	Fracture + bactériémie	Agent sclérosant + bactériémie	Bactériémie
Espèces	Lapin NZW Rat	Rat Chien	Lapin NZW	Rat	Porc Poulet
Site	Tibia	Tibia	Tibia	Mandibule Tibia	Divers
Matériel	Non Sclérosant (morrhuate)	Non	Non	Non	Non
Inoculation	IIM	IIM	IV	IV	IV
Evolution	Jusqu'à 6 ms	Jusqu'à 12 sem			
Principales références	Norden, 1970 Zak, 1982	Subasi, 2001 Burch, 2005 Fitzgerald, 1983	Morriissy, 1989 Whalen, 1988	Hienz, 1995	Johansen, 2012 Emslie, 1983

Ostéite sur os natif : diagnostic morphologique

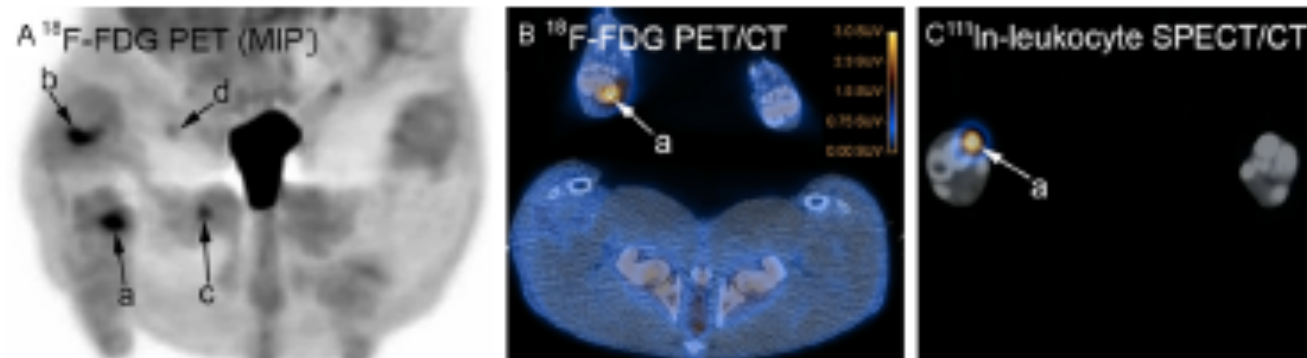
Comparison of autologous ^{111}In -leukocytes, ^{18}F -FDG, ^{11}C -methionine, ^{11}C -PK11195 and ^{68}Ga -citrate for diagnostic nuclear imaging in a juvenile porcine haematogenous *staphylococcus aureus* osteomyelitis model

Ole L. Nielsen¹, Pia Afzelius², Dirk Bender³, Henrik C. Schenheyder^{4,5}, Páll S. Leifsson¹, Karin M. Nielsen^{1,6}, Jytte O. Larsen⁷, Svend B. Jensen^{6,8}, Asge KO Alestrup⁹

Table 3. Number of gross pathology and/or CT lesions identified by the individual tracers

Lesion	Total number	Tracers				
		^{18}F -FDG	^{68}Ga -citrate	^{11}C -methionine	^{11}C -PK11195	^{111}In -leukocytes
Osteomyelitis	5	4	1	2	0	4 ^a
Soft tissue abscess	5	5	3	4	1	4
Arthritis	3	0	0	0	0	0
Enlarged lymph node	5	3	2	2	1	0 ^b

^aIn one of these four lesions, the patella, the ^{111}In -leukocytes had only accumulated in the cortical part of the bone. ^bOnly two lymph nodes were scanned.



Ostéite sur os natif : évaluations physiopathologiques

LOCAL LEVELS OF INTERLEUKIN-1 β , -4, -6, AND TUMOR NECROSIS FACTOR α IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF MURINE OSTEOMYELITIS DUE TO *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Takashi Yoshii,^{1,2} Shinya Magara,² Daisuke Miyai,² Hidetaka Nishimura,²
Eiji Kuroki,² Shungo Furudo,² Takahide Komori,² Chiho Ohbayashi³

Osteoblasts produce monocyte chemoattractant protein-1 in a murine model of *Staphylococcus aureus* osteomyelitis and infected human bone tissue

Ian Marriott^{a,*}, David L. Gray^a, Dana M. Rati^a, Vance G. Fowler Jr.^b,
Martin E. Stryjewski^b, L. Scott Levin^c, Michael C. Hudson^a, Kenneth L. Bost^a

Osteoblasts Express the Inflammatory Cytokine Interleukin-6 in a Murine Model of *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis and Infected Human Bone Tissue

Ian Marriott,^a David L. Gray,^a
Susanne L. Tranguch,^a Vance G. Fowler Jr.,[†]
Martin Stryjewski,[†] L. Scott Levin,[‡]
Michael C. Hudson,^a and Kenneth L. Bost^{*}

From the Department of Biology,^a University of North Carolina at Charlotte, Charlotte; and the Departments of Medicine^b and Surgery,^c Duke University Medical Center, Durham, North Carolina

Increasing.² What is of particular concern is the changing nature of antibiotic resistance in *S. aureus*. The incidence of methicillin-resistant *S. aureus* was restricted to large university-based teaching hospitals; such infections are now emerging among patients with identifiable risk factors.² With the rapid increase in antibiotic resistance of bacteria long known to be associated with bone pathology, as is the case with *S. aureus*, it is becoming apparent that we must focus attention

Ostéite sur os natif : évaluations thérapeutiques

ANTIBIOTHERAPIE

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Nov. 2011, p. 4999–5003
0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00584-11
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 11

Daptomycin, Fosfomycin, or Both for Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis in an Experimental Rat Model^V

W. Poepl,¹ S. Tobudic,¹ T. Lingscheid,¹ R. Plasenzotti,² N. Kozakowski,³ H. Lagler,¹
A. Georgopoulos,¹ and H. Burgmann^{1*}

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) 55, 995–1002
doi:10.1093/jac/dki109

Advance Access publication 27 April 2005

JAC

Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin, with and without rifampicin, in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis in a rabbit model

Li-Yan Yin¹, Luca Lazzarini², Fan Li³, C. Melinda Stevens³ and Jason H. Calhoun^{1*}

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, May 2008, p. 1618–1622
0066-4804/08/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.00638-07
Copyright © 2008, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 52, No. 5

Efficacies of Ceftobiprole Medocaril and Comparators in a Rabbit Model of Osteomyelitis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*^V

Li-Yan Yin,¹ Jason H. Calhoun,^{1*} Jacob K. Thomas,¹ Stuart Shapiro,² and Anne Schmitt-Hoffmann²

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, June 1990, p. 1014–1016
0066-4804/90/061014-03\$02.00/0
Copyright © 1990, American Society for Microbiology

Vol. 34, No. 6

Comparative Efficacies of Ciprofloxacin, Pefloxacin, and Vancomycin in Combination with Rifampin in a Rat Model of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Chronic Osteomyelitis

R. DWORKIN,¹ G. MODIN,¹ S. KUNZ,² R. RICH,² O. ZAK,² AND M. SANDE^{1*}

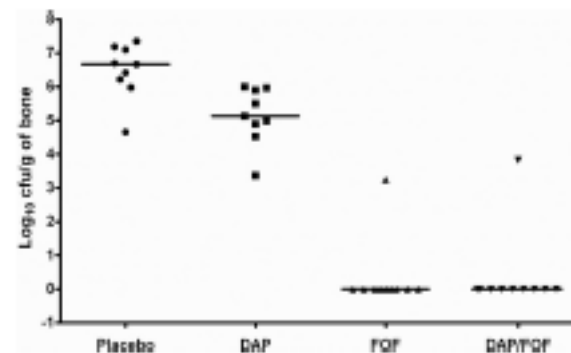


TABLE 3. Pairwise comparisons of clearance of MRSA from infected tibiae after different treatments

Treatment	% MRSA clearance (n ₁ :n ₂) ^a	Sample size (n ₁ :n ₂)	P value
Untreated:vancomycin	7:73	14:15	<0.01
Untreated:linezolid	7:73	14:11	<0.01
Untreated:ceftobiprole	7:100	14:13	<0.01
Vancomycin:linezolid	73:73	15:11	0.34
Vancomycin:ceftobiprole	73:100	15:13	0.07
Linezolid:ceftobiprole	73:100	11:13	0.08

TABLE 2. Titers of antibiotics in bone 4 days after completion of therapy in groups of rats with osteomyelitis caused by *S. aureus* A68 (methicillin resistant)

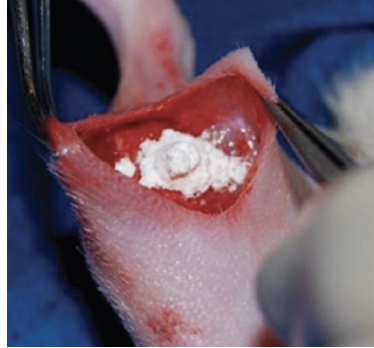
Group ^a	No.	Mean ± SD titer (log ₁₀ CFU/g of bone) ^b	Comparison with controls (P value)
Control	24	6.10 ± 0.43	
P60	6	6.06 ± 0.26	NS ^c
CIP30	6	6.04 ± 0.38	NS
V60	8	5.43 ± 1.05	NS
R20	6	4.74 ± 0.60	<0.01
P60-R20	6	2.88 ± 1.25	<0.01
CIP30-R20	16	3.07 ± 1.15	<0.002
V60-R20	18	2.76 ± 1.49	<0.002

Ostéite sur os natif : évaluations thérapeutiques

TRAITEMENTS LOCAUX

Local Application of Free Antibiotic Powder in the Treatment of Osteomyelitis in a Rat Model

E'Stephan J. Garcia, MD; Ryan N. Sieg, MD; Amr A. Abdelgawad, MD



Examination of a Novel, Specified Local Antibiotic Therapy through Polymethylmethacrylate Capsules in a Rabbit Osteomyelitis Model

László Börzsei^a Tibor Mintál^a Zoltán Koós^a Béla Kocsis^b
Zsuzsanna Helyes^c László Kereskai^d József Nyárády^a

Departments of ^aTraumatology and Hand Surgery, ^bMicrobiology, ^cPharmacology and
^dPathology, Faculty of Medicine, University of Pécs, Pécs, Hungary

Ostéite sur os natif : évaluations thérapeutiques

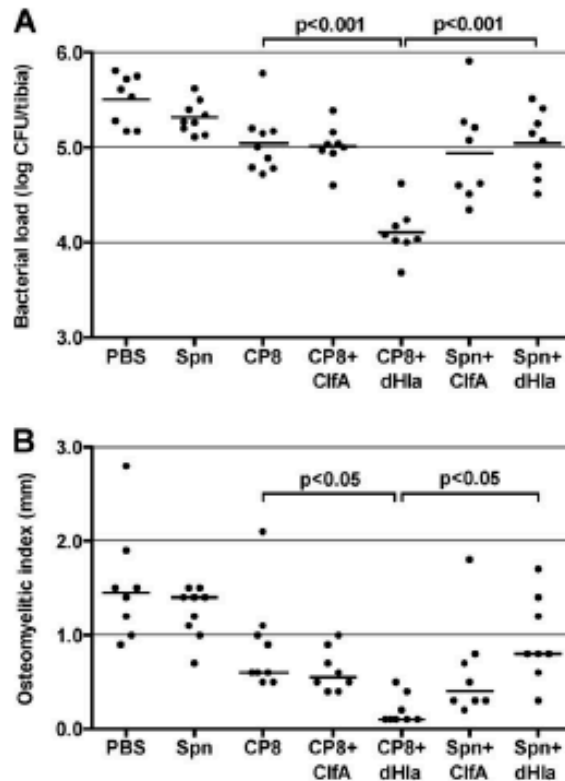
PREVENTION VACCINALE



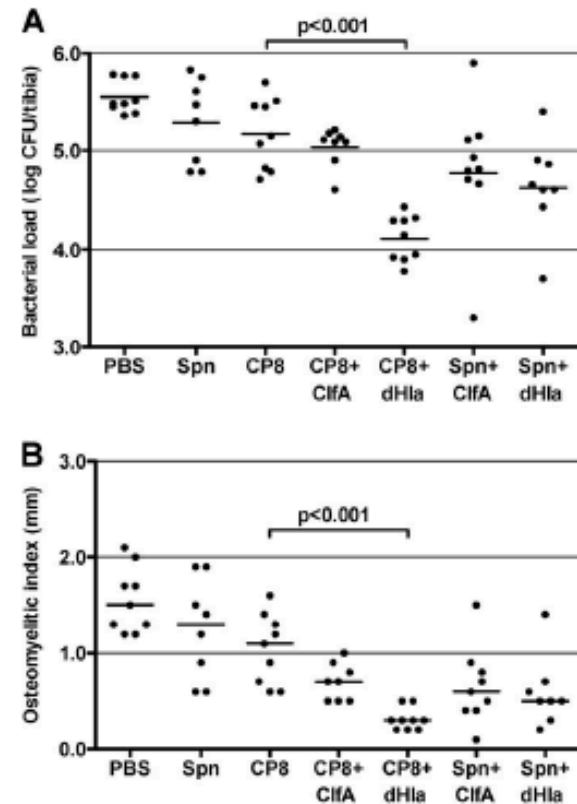
Protein Antigens Increase the Protective Efficacy of a Capsule-Based Vaccine against *Staphylococcus aureus* in a Rat Model of Osteomyelitis

Santiago M. Lattar,^a Martine Noto Llana,^a Philippe Denoël,^b Sophie Germain,^b Fernanda R. Buzzola,^a Jean C. Lee,^c Daniel O. Sordelli^a

PREVENTION

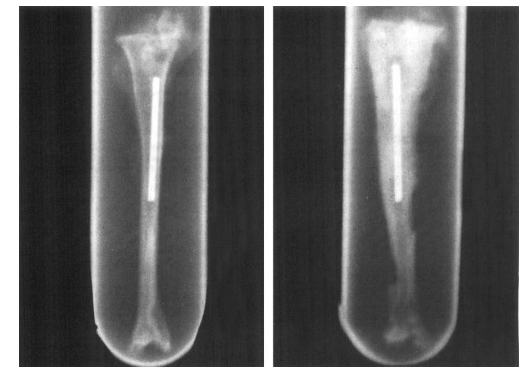
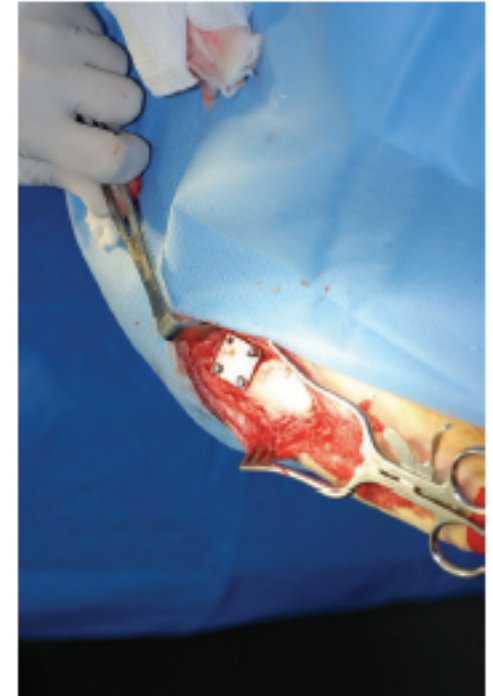


TRAITEMENT



Ostéite sur matériel

Intervention	Synthèse + Bactéries	Fracture + Synthèse + Bactéries	Fracture ouverte + Synthèse + Bactéries	Synthèse + bactériémie
Espèces	Lapin NZW Rat, souris Chien Cochon d'Inde	Lapin NZW Rat, souris Chien Mouton	Lapin NZW Rat Mouton Chèvre	Lapin, NZW
Site	Tibia, fémur	Tibia, fémur	Tibia, fémur	
Matériel	Fiche acier Vis, cerclages +/- ciment	Fiche acier Plaque + vis	Plaques Fiche	Plaque
Inoculation	IIM Pré-incubation	IIM Pré-incubation	via plaie Mb + biofilm	
Evolution	Jusqu'à 18 ms	Jusqu'à 18 ms		
Principales références	Andriole, 1973 Eerenberg, 1994 Castro, 2003 Darouiche, 2007 Giavaresi, 2008 Sheehan, 2004 Solberg, 1999 Lucke, 2003 Alt, 2001 Fuano, 2012 Varoga, 2008 Li, 2008 Huneault, 2004 Fischer, 1996	Arens, 1999 Moriarty, 2010 Skott, 2006 Tuzuner, 2006 Ozturan, 2010 Matsuno, 2006 Stewart, 2012 Khodaparast, 2003	Ashhurst, 1982 Worlock, 1988 Kraft, 2001 Li, 2009 Lindsey, 2010 Williams, 2012 Hill, 2002 Wenke, 2006	Johansson, 1999 Poultides, 2008



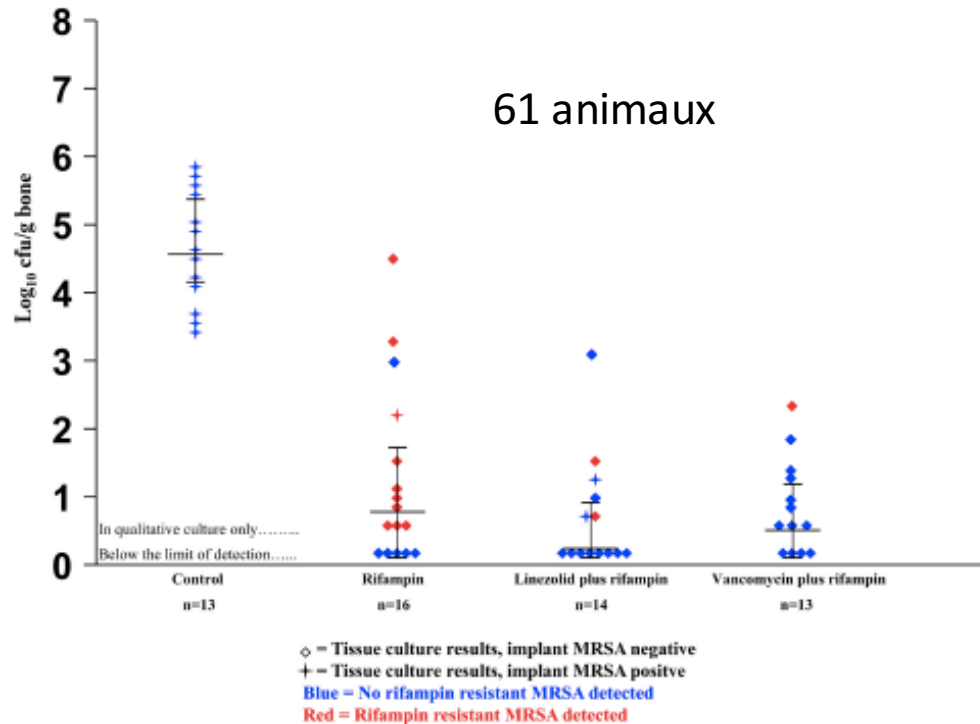
Ostéite sur matériel

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Mar. 2011, p. 1182–1186
0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00740-10
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 3

Treatment with Linezolid or Vancomycin in Combination with Rifampin Is Effective in an Animal Model of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Foreign Body Osteomyelitis[∇]

Paschalis Vergidis,¹ Mark S. Rouse,² Gorane Euba,^{1†} Melissa J. Karau,² Suzannah M. Schmidt,² Jayawant N. Mandrekar,³ James M. Steckelberg,¹ and Robin Patel^{1,2*}



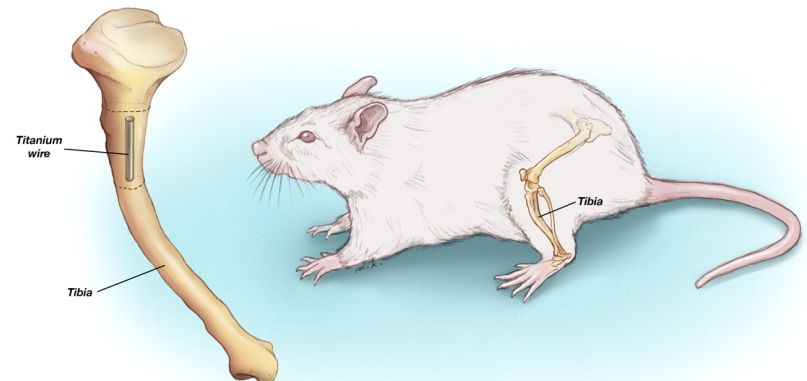
Rats

Canal intra-médullaire tibial
Bactéries (SA 10⁶ CFU)
puis implant en titane

Traitement après 4 semaines
pendant 3 semaines

Euthanasie 12h après fin ATB

- Culture broyat os
- Culture sonicats implant

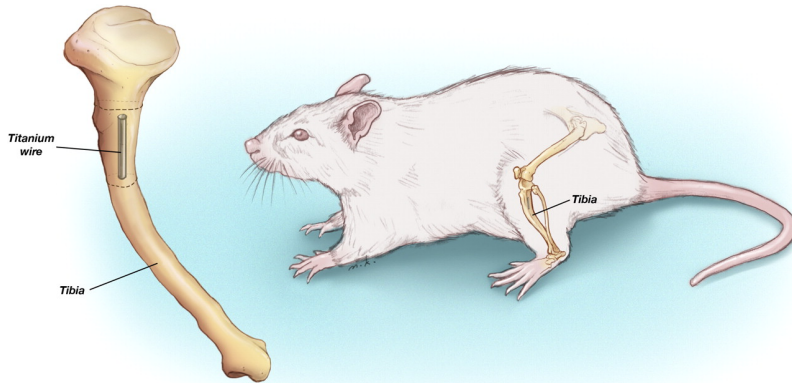


Moins d'émergence de résistance à la RMP en association

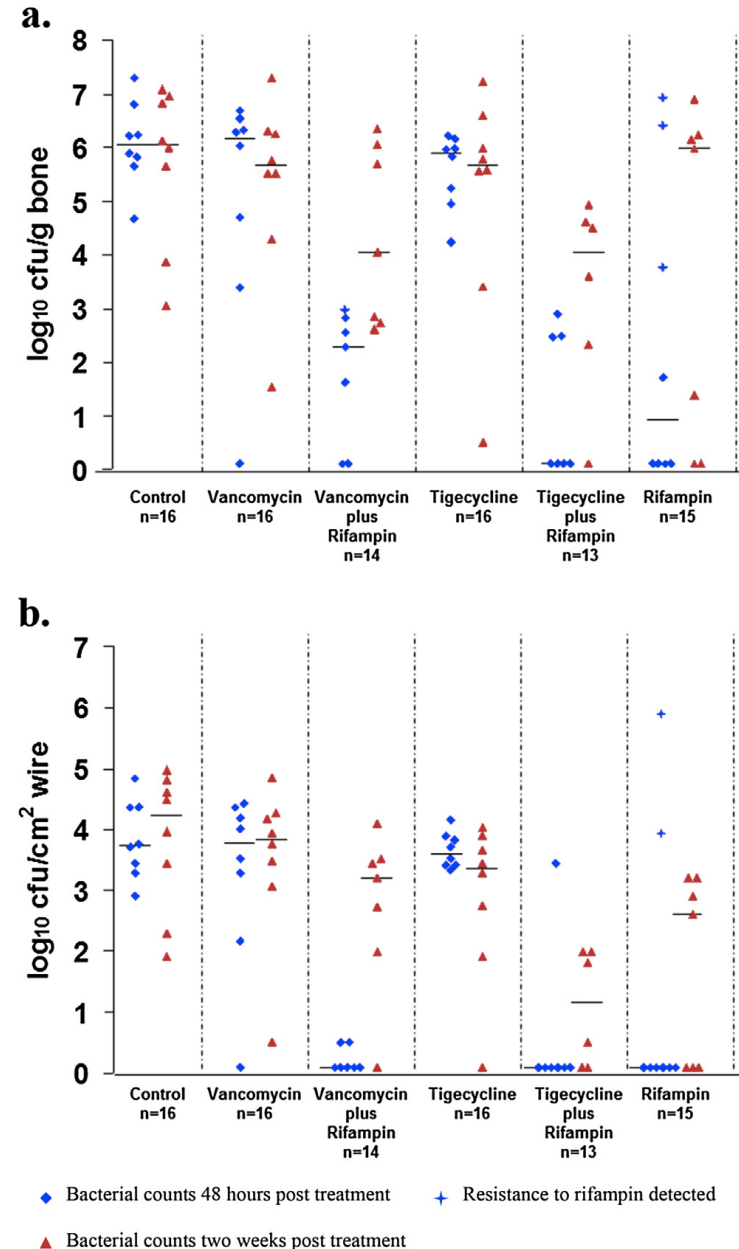
Ostéite sur matériel

Comparative activities of vancomycin, tigecycline and rifampin in a rat model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis

Paschalis Vergidis^a, Suzannah M. Schmidt-Malan^a,
Jayawant N. Mandrekar^b, James M. Steckelberg^c,
Robin Patel^{a,c,*}



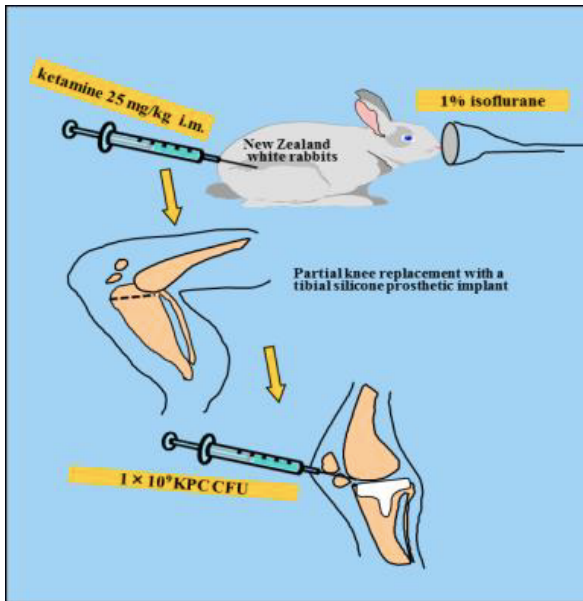
Evaluation 48h et 2 sem après traitement



Infection sur prothèse articulaire

Intervention	Fiche intra-médullaire à débord IA	Vis + PE intra-articulaire	Implant Changement 1 temps	Prothèse
Espèces	Rat, souris	Lapin, NZW	Lapin, NZW	Lapin, NZW
Site	Fémur / Genou	Genou	Genou	Genou
Matériel	Fiche acier	Vis + PE + ciment	Fiche + crochet intra-articulaire	MTP silicone
Inoculation	IIA	IIA	IIA	IIA
Evolution	Jusqu'à 6 sem			
Limites				
Principales références	Antoci, 2007 Bernthal, 2010	Craig, 2005	Nijhof, 2001	Belmatoug, 1996 Southwood, 1985 Crémieux

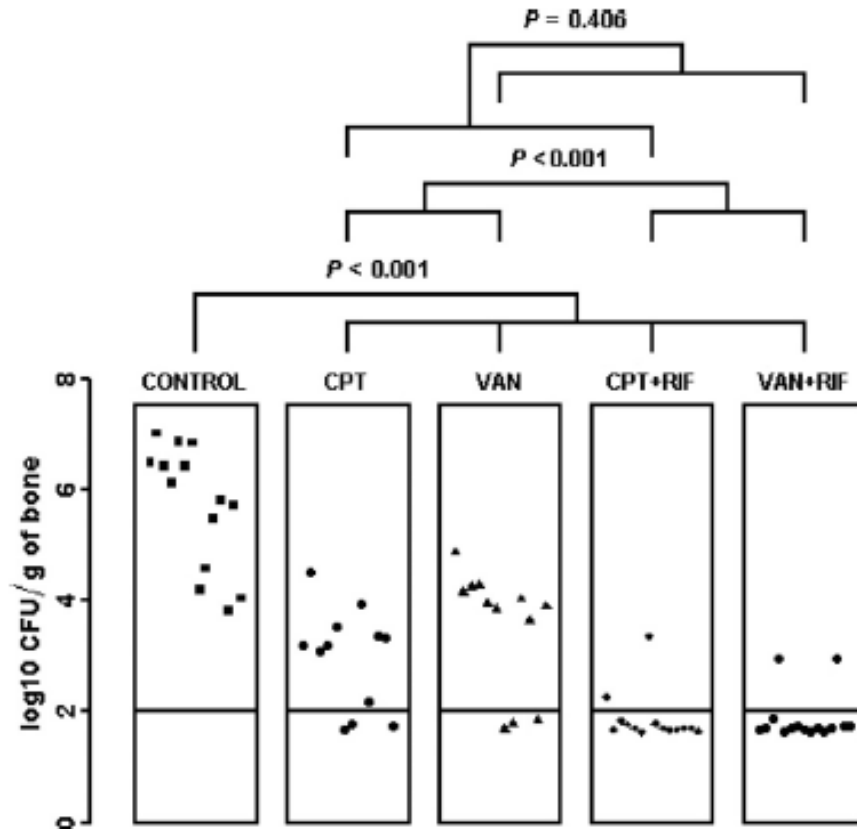
Infection sur prothèse articulaire : exemple 1



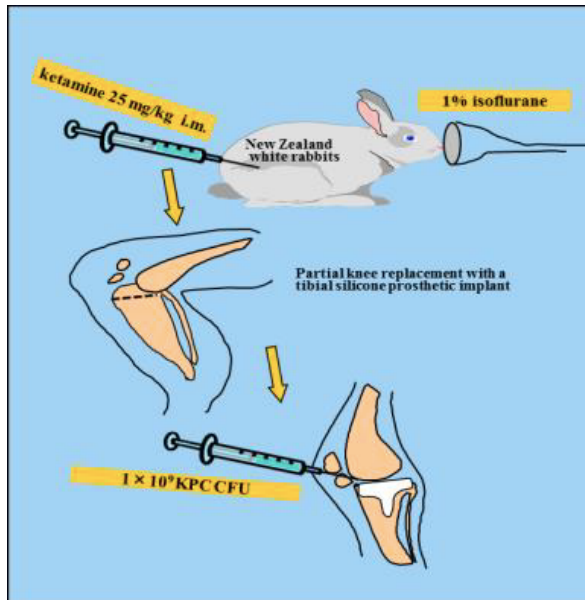
Ceftaroline-Fosamil Efficacy against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Rabbit Prosthetic Joint Infection Model

Laure Gatin,^a Azzam Saleh-Mghir,^a Jason Tasse,^b Idir Ghout,^c Frédéric Laurent,^b Anne-Claude Crémieux^a

Implant silicone (prothèse phalange)
Traitement à J7 pendant 2 semaines



Infection sur prothèse articulaire : exemple 1



ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Oct. 2011, p. 4589–4593
 0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00675-11
 Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 10

Adjunctive Rifampin Is Crucial to Optimizing Daptomycin Efficacy against Rabbit Prosthetic Joint Infection Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*[†]

Azzam Saleh-Mghir,^{1,2} Claudette Muller-Series,³ Aurélien Dinh,^{1,2}
 Laurent Massias,⁴ and Anne-Claude Crémieux^{1,2*}

Implant silicone (prothèse phalange)
 Traitement à J7 pendant 7 jours
 Euthanasie J3 après arrêt du traitement



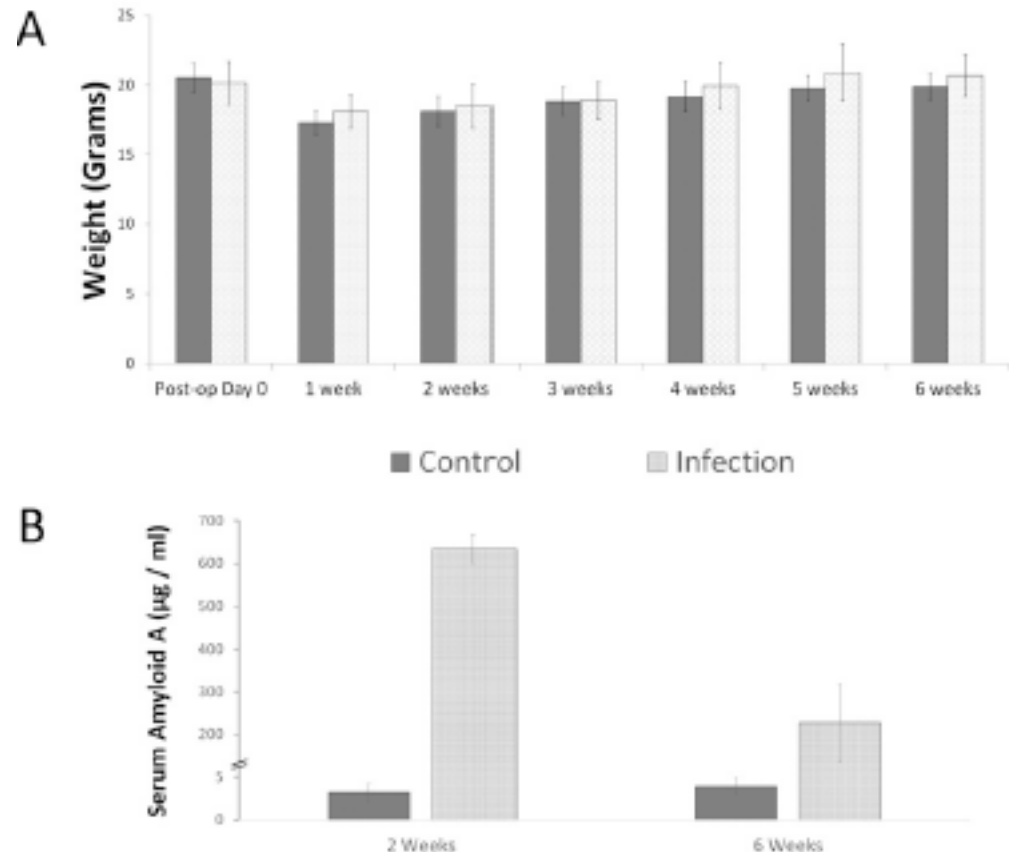
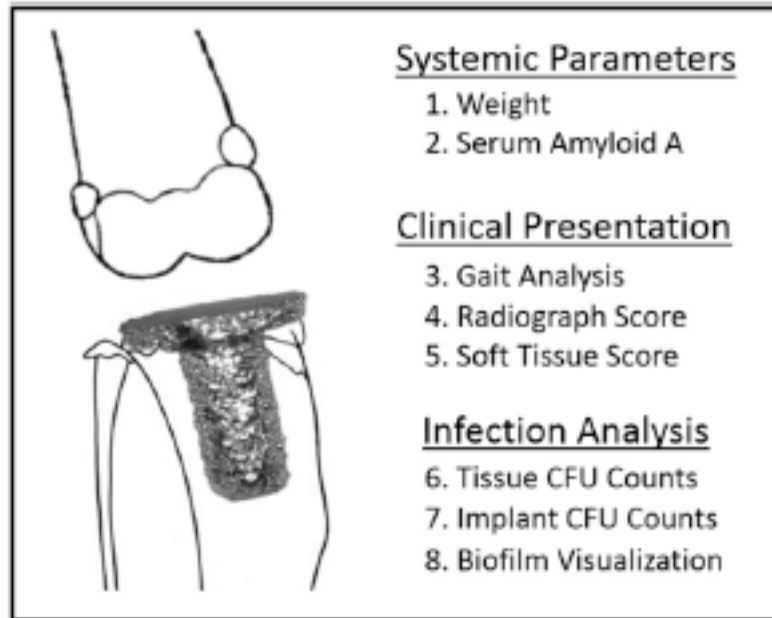
Treatment ^a	No. of rabbits with sterile bone/total	Log ₁₀ CFU/g of bone (mean ± SD)	No. of rabbits with daptomycin mutant strain/no. infected
None	0/9	5.93 ± 1.15	2/9
Daptomycin	2/12	4.23 ± 1.44 ^b	6/10 ^c
Vancomycin	0/12	4.63 ± 1.08 ^b	3/12
Daptomycin + rifampin	11/11	1.47 ± 0.04 ^{d,e}	
Vancomycin + rifampin	6/8	1.50 ± 0.12 ^d	0/2 ^d

Infection sur prothèse articulaire : exemple 2

Quantification of Peri-Implant Bacterial Load and in Vivo Biofilm Formation in an Innovative, Clinically Representative Mouse Model of Periprosthetic Joint Infection

Alberto V. Carli, MD, MS, FRCSC, Samrath Bhimani, BS, Xu Yang, MD, MSc, Matthew B. Shirley, BS, Karen L. de Mesy Bentley, MSc, E. Patrick Ross, PhD, and Mathias P.G. Bostrom, MD

Prothèse en alliage titanium (Ti-6Al-4V)
Impression 3D

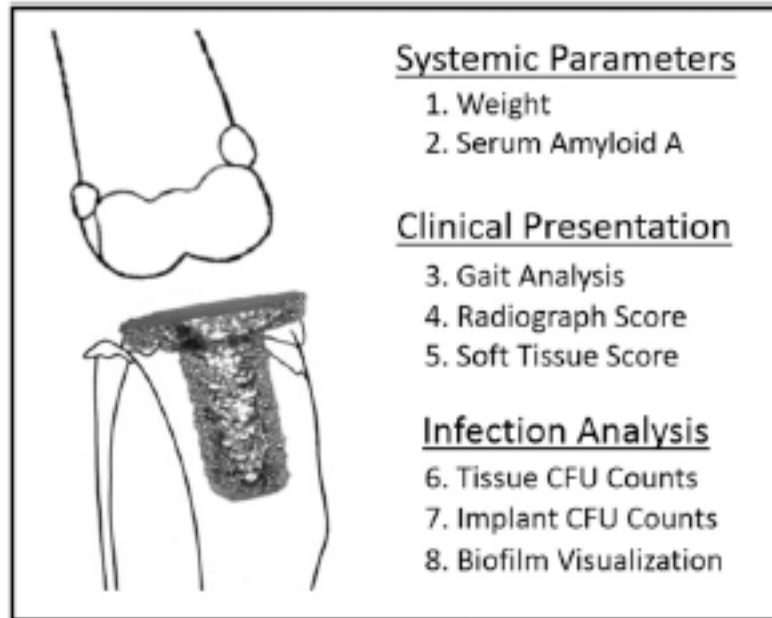


Infection sur prothèse articulaire : exemple 2

Quantification of Peri-Implant Bacterial Load and in Vivo Biofilm Formation in an Innovative, Clinically Representative Mouse Model of Periprosthetic Joint Infection

Alberto V. Carli, MD, MS, FRCSC, Samrath Bhimani, BS, Xu Yang, MD, MSc, Matthew B. Shirley, BS, Karen L. de Mesy Bentley, MSc, E. Patrick Ross, PhD, and Mathias P.G. Bostrom, MD

Prothèse en alliage titanium (Ti-6Al-4V)
Impression 3D

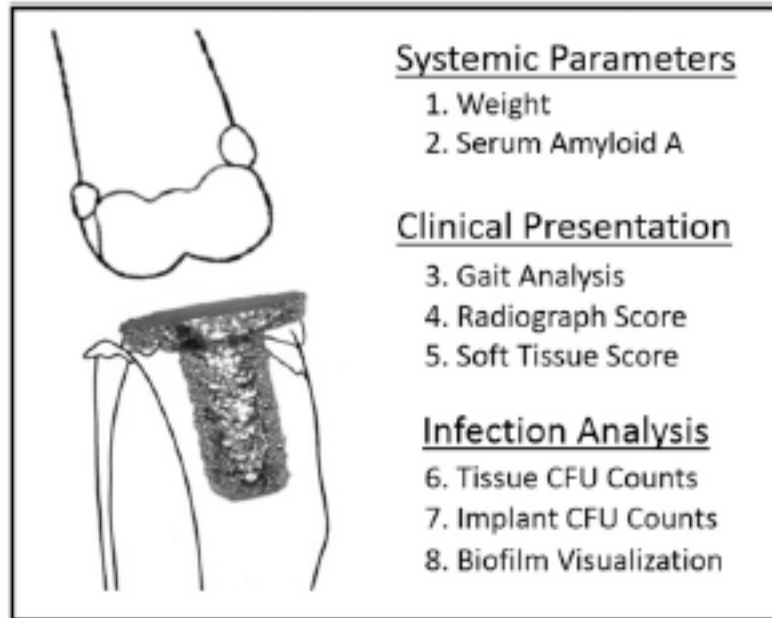


Infection sur prothèse articulaire : exemple 2

Quantification of Peri-Implant Bacterial Load and in Vivo Biofilm Formation in an Innovative, Clinically Representative Mouse Model of Periprosthetic Joint Infection

Alberto V. Carli, MD, MS, FRCSC, Samrath Bhimani, BS, Xu Yang, MD, MSc, Matthew B. Shirley, BS, Karen L. de Mesy Bentley, MSc, E. Patrick Ross, PhD, and Mathias P.G. Bostrom, MD

Prothèse en alliage titanium (Ti-6Al-4V)
Impression 3D

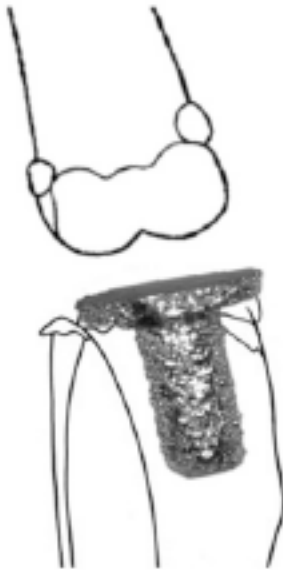


Infection sur prothèse articulaire : exemple 2

Quantification of Peri-Implant Bacterial Load and in Vivo Biofilm Formation in an Innovative, Clinically Representative Mouse Model of Periprosthetic Joint Infection

Alberto V. Carli, MD, MS, FRCSC, Samrath Bhimani, BS, Xu Yang, MD, MSc, Matthew B. Shirley, BS, Karen L. de Mesy Bentley, MSc, E. Patrick Ross, PhD, and Mathias P.G. Bostrom, MD

Prothèse en alliage titanium (Ti-6Al-4V)
Impression 3D



Systemic Parameters

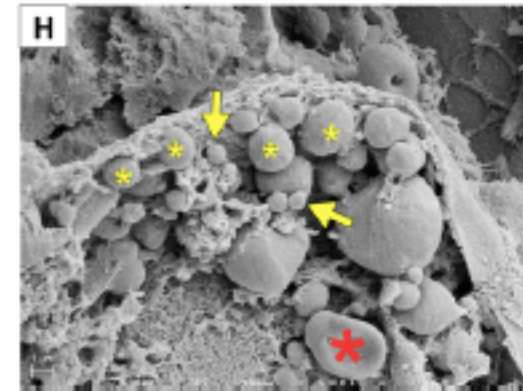
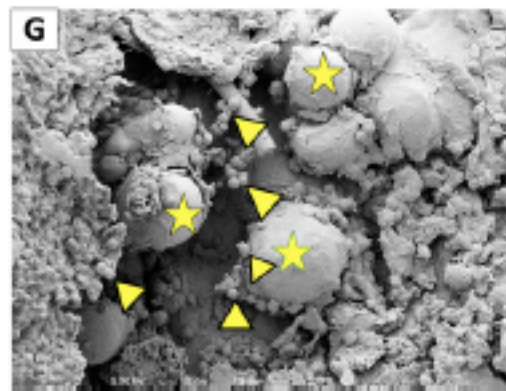
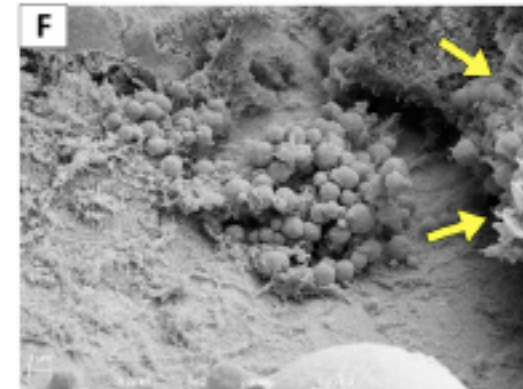
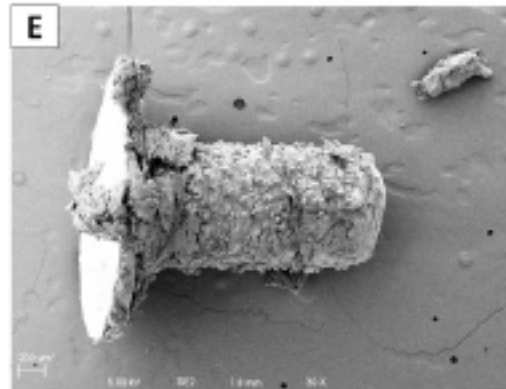
1. Weight
2. Serum Amyloid A

Clinical Presentation

3. Gait Analysis
4. Radiograph Score
5. Soft Tissue Score

Infection Analysis

6. Tissue CFU Counts
7. Implant CFU Counts
8. Biofilm Visualization



Infection sur prothèse articulaire : exemple 2

Vancomycin-Loaded Polymethylmethacrylate Spacers Fail to Eradicate Periprosthetic Joint Infection in a Clinically Representative Mouse Model

Alberto V. Carli, MD, MSc, FRCSC, Samrath Bhimani, MD, Xu Yang, MD, MSc, Karen L. de Mesy Bentley, MSc, F. Patrick Ross, PhD, and Mathias P.G. Bostrom, MD

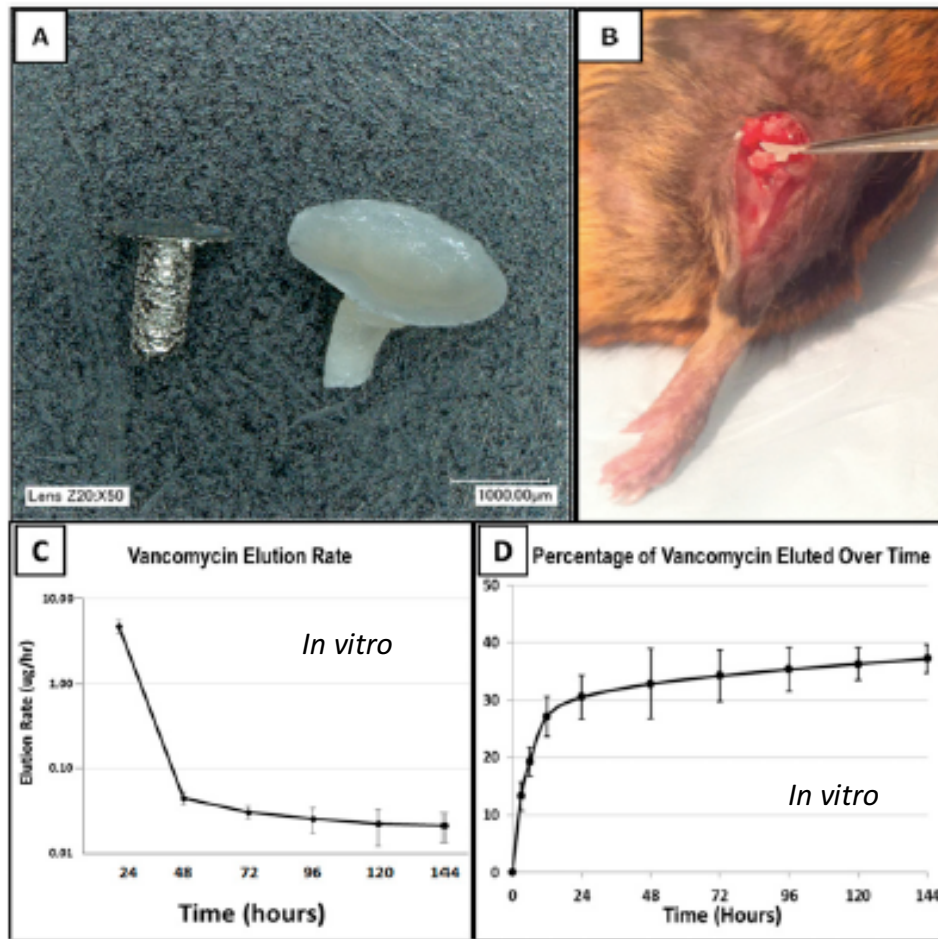
Prothèse en alliage titanium (Ti-6Al-4V)
Impression 3D

Infection per opératoire

Chirurgie de révision à J15 (n=9) :
débridement, ablation de l'implant,
spacer vanco

vs contrôle : pas de reprise (n=9)

- Diminution pus
- Diminution bactéries articulaires
- Pas de biofilm / bactéries sur matériel
- Persistance de la même charge bactérienne dans les tissus péri-prothétiques





Take-home messages

Synthèse

MODELES ANIMAUX INDISPENSABLE

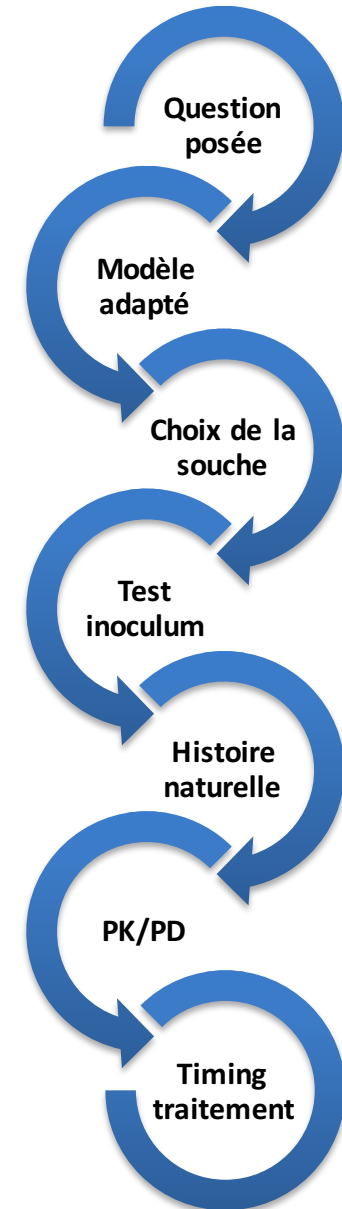
- Physiopathologie
- Évaluations thérapeutiques

CONNAÎTRE LES DIFFICULTES +++

- Interprétation des données existantes
- Feuille de route pour la construction d'un modèle

ETHIQUE

- Règle des 3 R
- Formation des expérimentateurs
 - Modèle lui-même
 - Scientifique ++++++
 - Ethique ++++++
- Evaluation systématique des protocoles



Pour en savoir plus ...

CURRENT CONCEPTS REVIEW

Developing a Clinically Representative Model of Periprosthetic Joint Infection

Alberto V. Carli, MD, MSc, FRCSC, F. Patrick Ross, PhD, Samrath J. Bhimani, BS, Scott R. Nodzo, MD, and Mathias P.G. Bostrom, MD

J Bone Joint Surg 2016

A systematic review of animal models for *Staphylococcus aureus* osteomyelitis

W. Reizner, J.G. Hunter, N.T. O'Malley, R.D. Southgate, E.M. Schwarz, and S.L. Kates*

Department of Orthopaedics and Rehabilitation, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY 14642, USA

Eur Cell Mater 2015

Model systems: Modeling human staphylococcal arthritis and sepsis in the mouse

Andrej Tarkowski, L.Vincent Collins, Inger Gjertsson, Olof H. Hultgren, Ing-Marie Jonsson, Egidija Sakiniene and Margareta Verdrengh



Remerciements : Lyon BJI study group

Infectiologie – Coordonateur : *Tristan Ferry* – *Tristan Ferry, Florent Valour, Thomas Perpoint, André Boibieux, François Biron, Patrick Miaillhes, Florence Ader, Julien Saison, Sandrine Roux, Claire Philit, Fatiha Daoud, Johanna Lippman, Evelyne Braun, Christian Chidiac, Yves Gillet, Laure Hees*

Chirurgie orthopédique et du rachis – *Sébastien Lustig, Philippe Neyret, Michel-Henry Fessy, Anthony Viste, Philippe Chaudier, Romain Desmarchelier, Sébastien Martres, Franck Trouillet, Antoine Schneider, Romain Gaillard, Cédric Barrey, Francesco Signorelli, Emmanuel Jouanneau, Timothée Jacquesson, Ali Mojallal, Fabien Boucher, Hristo Shipkov, Mehdi Ismail, Joseph Chateau*

Microbiologistes – *Frederic Laurent, François Vandenesch, Jean-Philippe Rasigade, Céline Dupieux*

Médecine nucléaire – *Isabelle Morelec, Marc Janier, Francesco Giammarile*

Pharmacologie – *Michel Tod, Marie-Claude Gagnieu, Sylvain Goutelle*

Attaché de recherche clinique – *Eugénie Mabrut*





There's more to life
than rats and flies