

# Physiopathologie des IOA

Modes de contamination, IOA aiguë/chronique, micro-organismes responsables, mécanismes de persistance bactérienne

Frédéric LAURENT - Céline DUPIEUX-CHABERT

## CRIOAC Lyon

Institut des Agents Infectieux, Département de bactériologie, Hospices Civils de Lyon  
Institut de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon, Université de Lyon  
Centre National de Référence des Staphylocoques, Santé Publique France Centre  
International de Recherche en Infectiologie, INSERM U1111

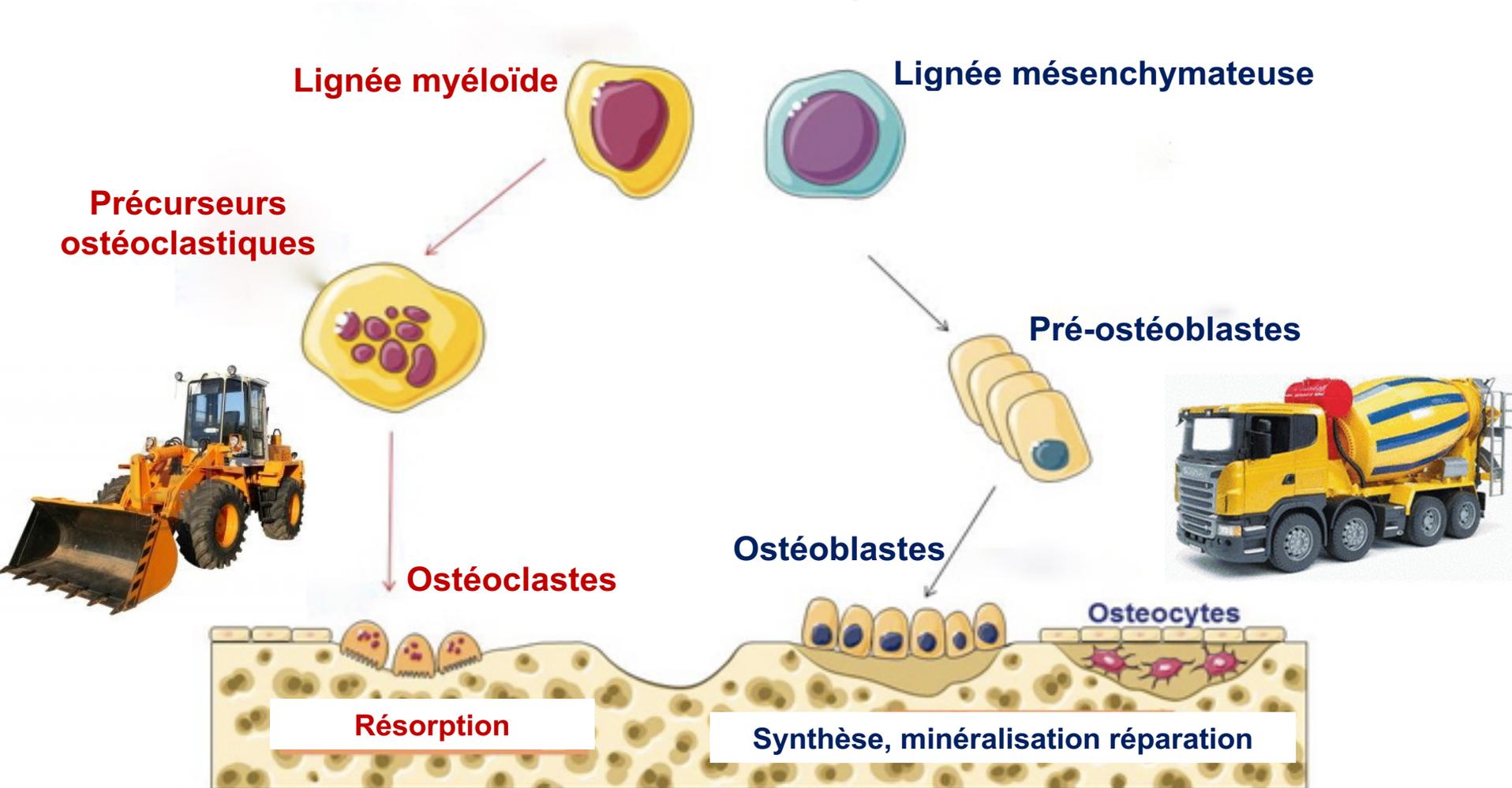


## Physiologie du tissu osseux

- Tissu conjonctif
  - Matrice extracellulaire :
    - 35 % matrice protéique (substance ostéoïde et tropocollagène)
    - 65 % substance minérale (cristaux d'hydroxyapatite et phosphate de calcium)
  - Cellules différenciées de trois types :
    - **Ostéoblastes**
    - Ostéocytes
    - **Ostéoclastes**
- Renouvellement perpétuel

## Homéostasie du tissu osseux

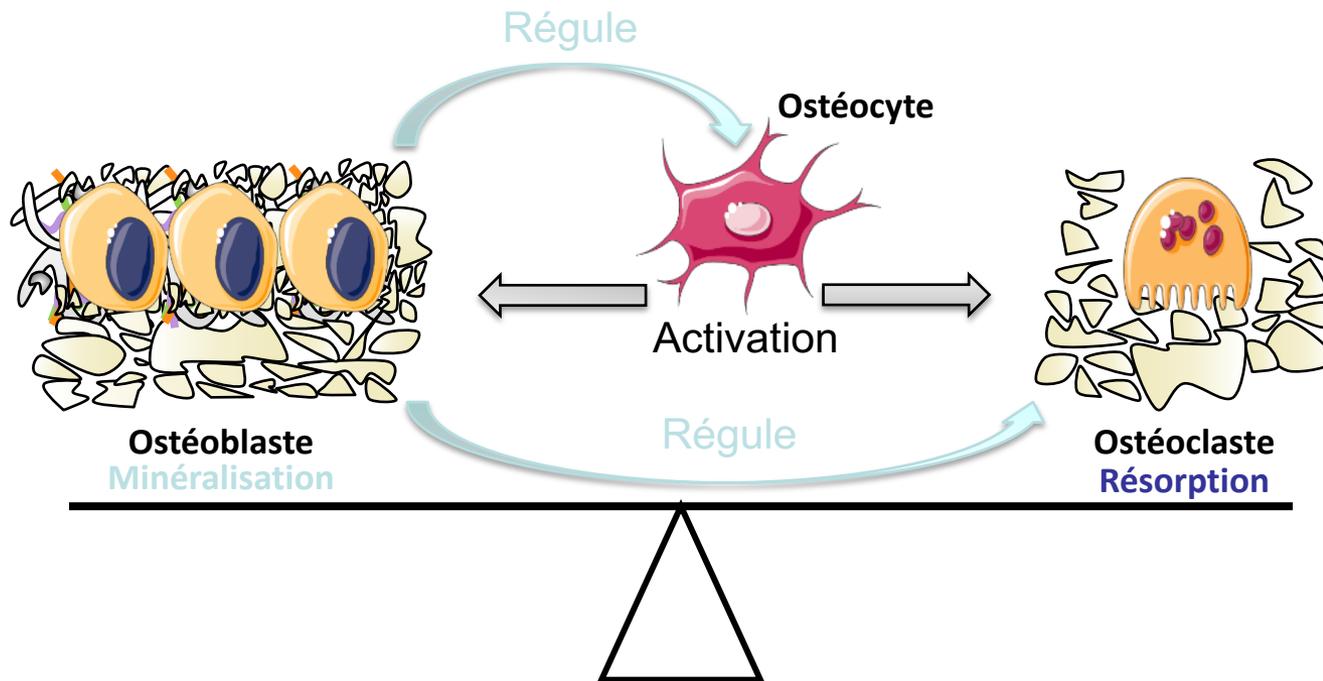
Homéostasie: « Caractéristique d'un écosystème qui résiste aux perturbations et conserve un état d'équilibre. »



Ostéocytes → échanges vasculaires, détection du stress mécanique

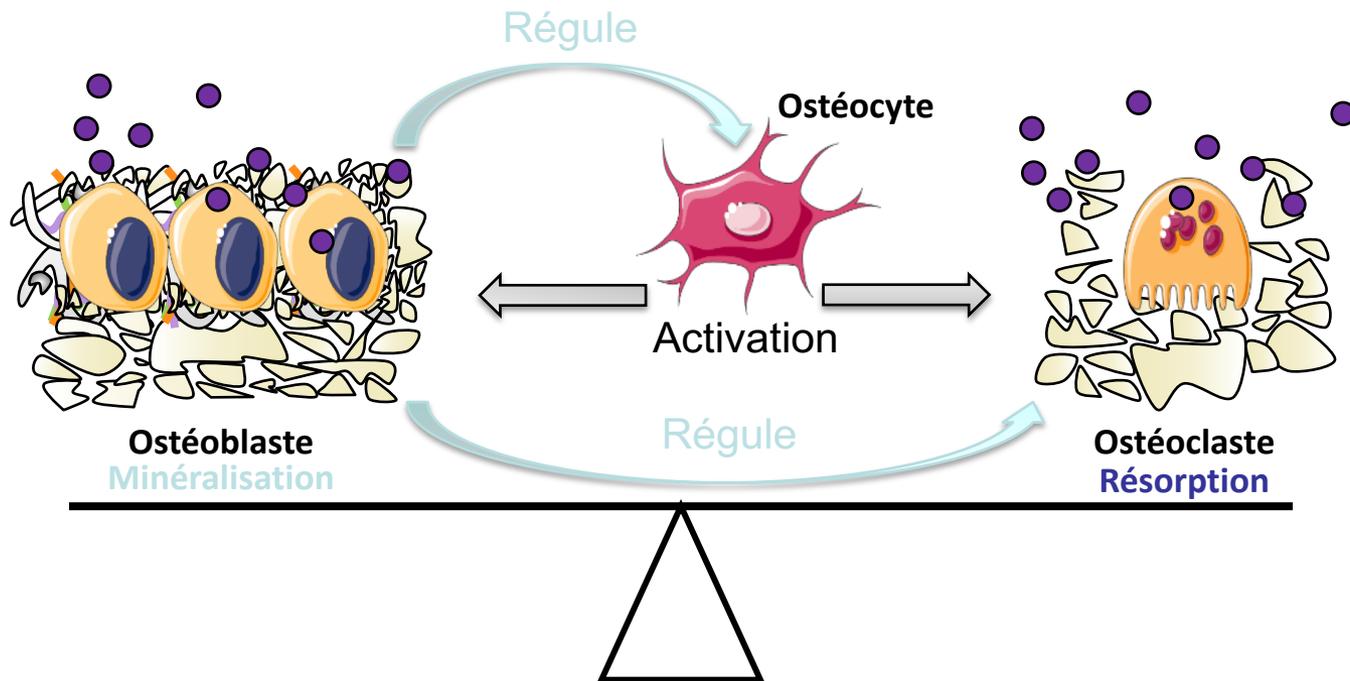
# Le tissu osseux et les infections ostéo-articulaires

Homéostasie: « *Caractéristique d'un écosystème qui résiste aux perturbations et conserve un état d'équilibre.* »



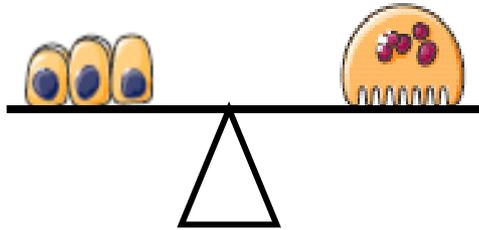
# Le tissu osseux et les infections ostéo-articulaires

Homéostasie: « *Caractéristique d'un écosystème qui résiste aux perturbations et conserve un état d'équilibre.* »



# Le tissu osseux et les infections ostéo-articulaires

Contexte **physiologique**

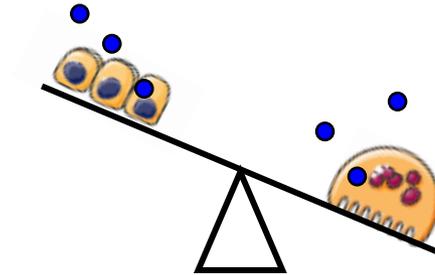


Equilibre entre activités des ostéoclastes  
et des ostéoblastes  
→ Remodelage osseux : maintien os sain

Os sains



Contexte **infectieux**



Déséquilibre  
→ Destruction/remaniement osseux  
→ Descellement prothétique

Os infectés



## IOA : Relations hôte-agent infectieux

- Contamination du tissu osseux ou articulaire
  
  - Réaction inflammatoire, déséquilibre de l'homéostasie osseuse, constitution du foyer d'infection osseuse
  
  - Mécanismes de persistance ... vs virulence
    - Biofilm
    - Internalisation
    - Small Colony Variants
    - Induction de la mort cellulaire
    - Destruction os par toxines (PVL)
- } IOA chroniques, persistance bactérienne
- } IOA aiguës, destructrices

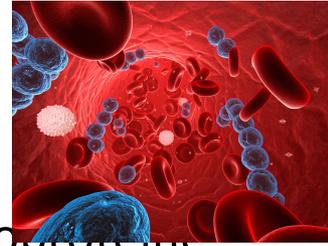
## IOA : Relations hôte-agent infectieux

- Contamination du tissu osseux ou articulaire
  - Réaction inflammatoire, déséquilibre de l'homéostasie osseuse, constitution du foyer d'infection osseuse
  - Mécanismes de persistance ... vs virulence
    - Biofilm
    - Internalisation
    - Small Colony Variants
    - Induction de la mort cellulaire
    - Destruction os par toxines (PVL)
- IOA chroniques, persistance bactérienne
- IOA aiguës, destructrices

# Modes de contamination du tissu osseux

## ■ Hématogène

- Bactériémie symptomatique ou non
- Porte d'entrée souvent non retrouvée
- *S. aureus* : adhésine spécifique du tissu osseux (*bbp* fixe la sialoprotéine osseuse)
- IOA aiguës : ostéomyélite (enfant-adolescent +++), arthrite, spondylodiscite



## ■ Par contiguïté

- Infection des tissus mous à proximité
- À partir d'un foyer septique d'une infection aiguë (érysipèle) ou chronique (escarre, pied diabétique)
- IOA aiguës ou chroniques



## ■ Inoculation directe du tissu osseux : effraction accidentelle ou iatrogène

- Iatrogène chirurgicale : Rupture d'asepsie /arthroscopie
- Iatrogène médicale : infiltration, ponction
- Traumatisme
- IOA aiguës ou chroniques



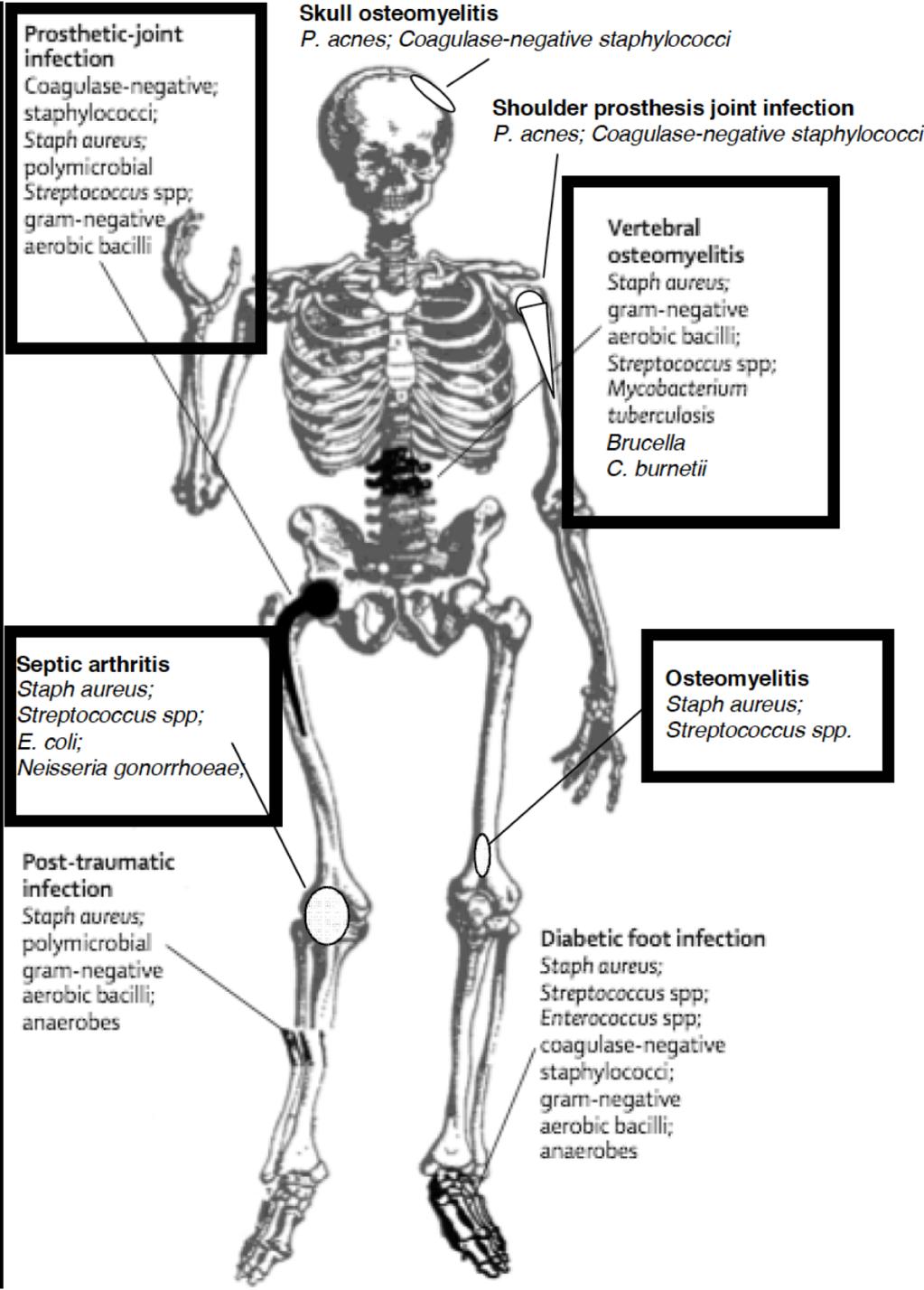
## Contamination du matériel orthopédique

### ■ IOA sur matériel

- Prothèse articulaire, vis, plaque...
- Inoculation
  - Per-opératoire (lors de l'implantation)
  - Hématogène
- Surface inerte : support pour **l'adhésion** bactérienne et la formation de **biofilm**
- Etat inflammatoire chronique, inhibition fonctionnelle des cellules phagocytaires
- Colonisation du matériel souvent **irréversible** (éradication antibiotique impossible)
- Risque d'infection de prothèse : env. 2%



# Les IOA aiguës



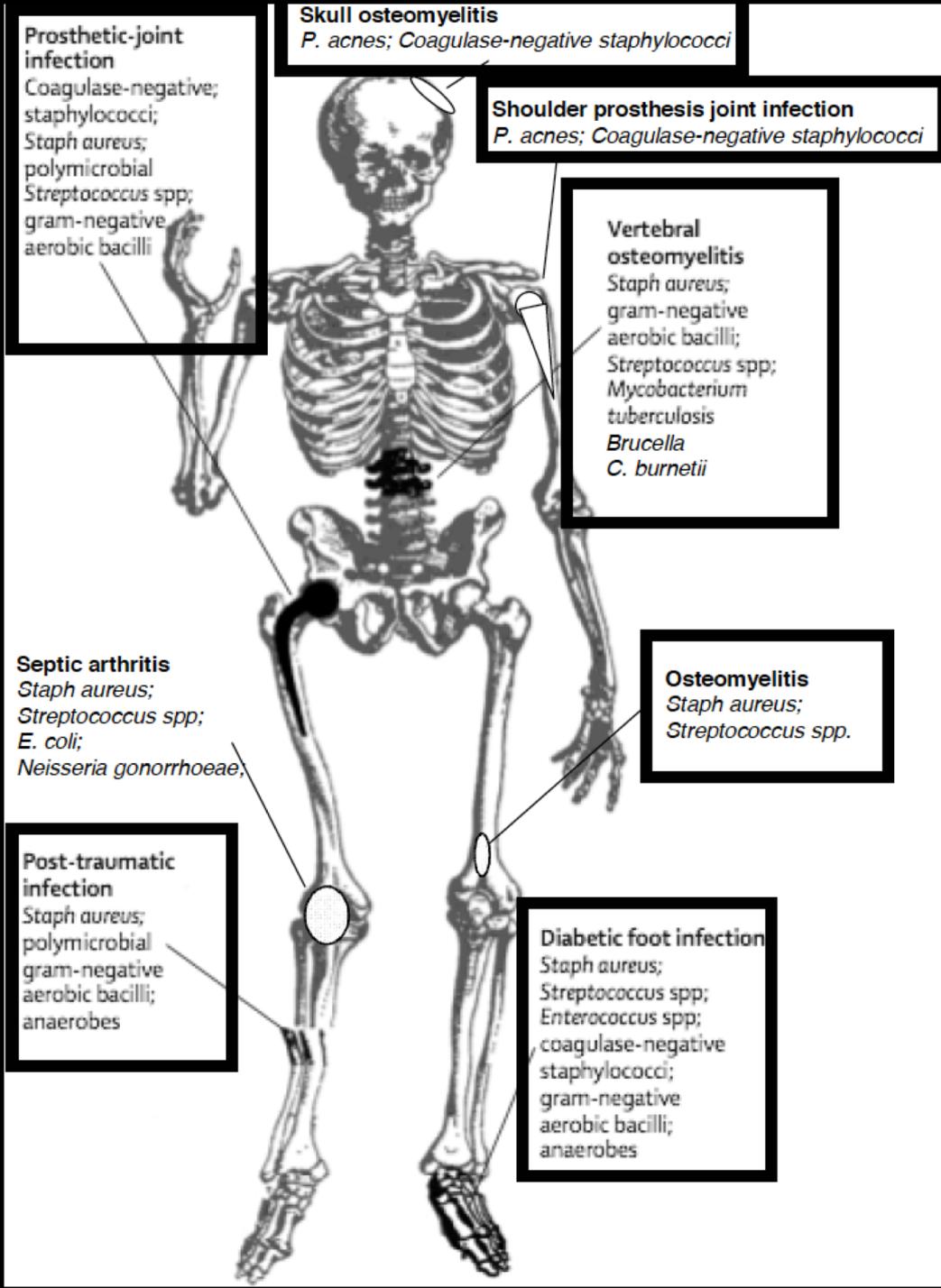
**Ostéomyélites de l'enfant**  
Mécanisme hématogène

**Arthrite**  
Mécanisme hématogène  
Infection post-opératoire  
Inoculation directe

**Spondylodiscite**  
Mécanisme hématogène

**Infection du rachis instrumenté**  
Mécanisme hématogène  
Infection post-opératoire

**Infection de prothèse ou ostéosynthèse**  
Mécanisme hématogène  
Infection post-opératoire  
Contiguïté (érysipèle)



# Les IOA chroniques

**Ostéomyélites de l'enfant rechutant à l'âge adulte**  
Mécanisme hématogène

**Infection du rachis instrumenté**  
Infection post-opératoire

**Ostéoarthrite chronique**  
Mécanisme hématogène  
Infection post-opératoire  
Inoculation directe

**Infection de prothèse ou ostéosynthèse**  
Mécanisme hématogène  
Infection post-opératoire

**Infection du volet crânien**  
Infection post-opératoire

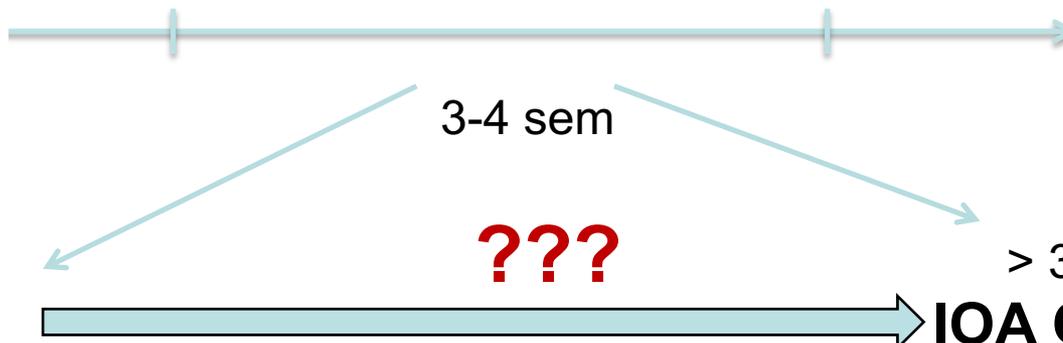
**Infection du pied diabétique**  
Contiguïté

# Chronologie de l'épisode d'IOA



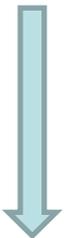
Début des  
symptômes

Diagnostic  
Début de prise en charge



< 3-4 semaines  
**IOA AIGUE**

- Réplication bactérienne +++
- Infection suppurative
- Congestion vasculaire



**TRAITEMENT  
CONSERVATEUR**

**Risque de récurrence**

**???**

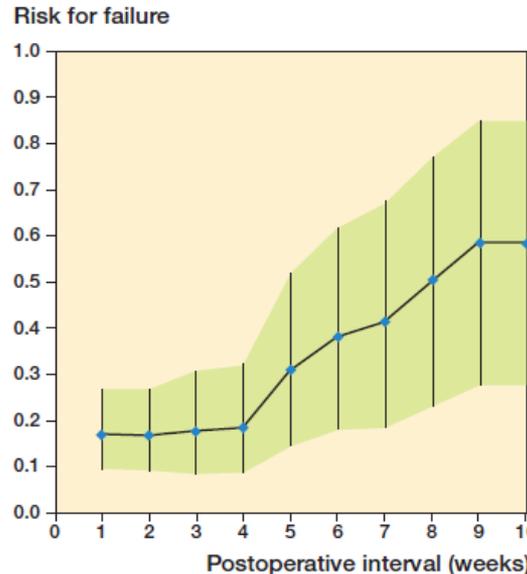
> 3-4 semaines  
**IOA CHRONIQUE**

- Tissu osseux  
ischémique
- Séquestre osseux
- Descellement
- Ralentissement de la  
croissance bactérienne

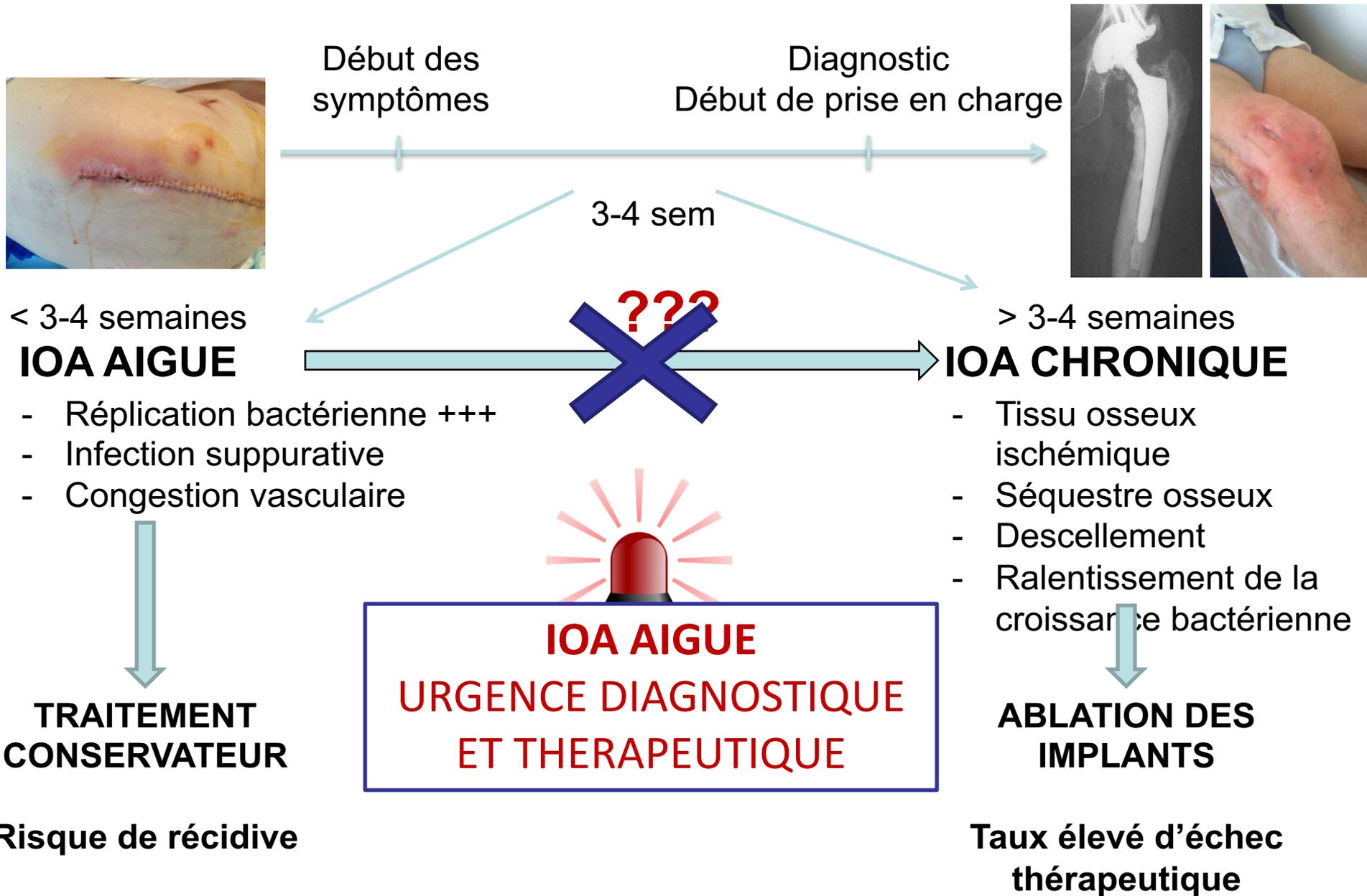


**ABLATION DES  
IMPLANTS**

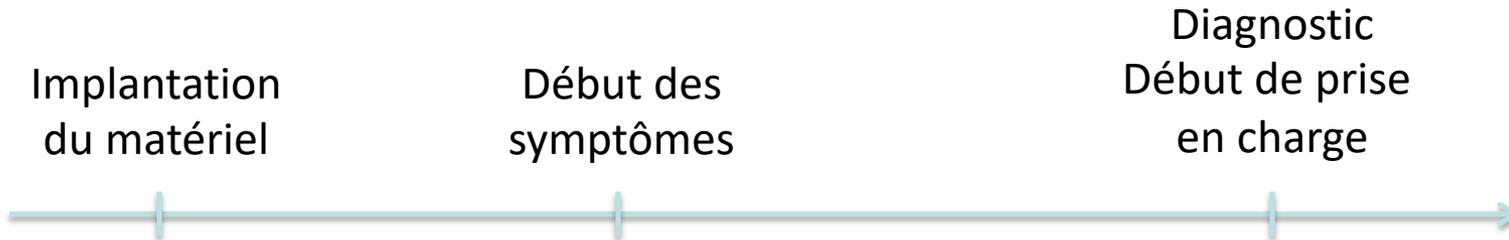
**Taux élevé d'échec  
thérapeutique**



# Chronologie de l'épisode d'IOA



# Chronologie de l'infection post-op sur matériel



**PRECOCE (< 1-3 mois)**



Inoculation chirurgicale +++

Germes à croissance rapide : *S. aureus*, BGN, streptocoques

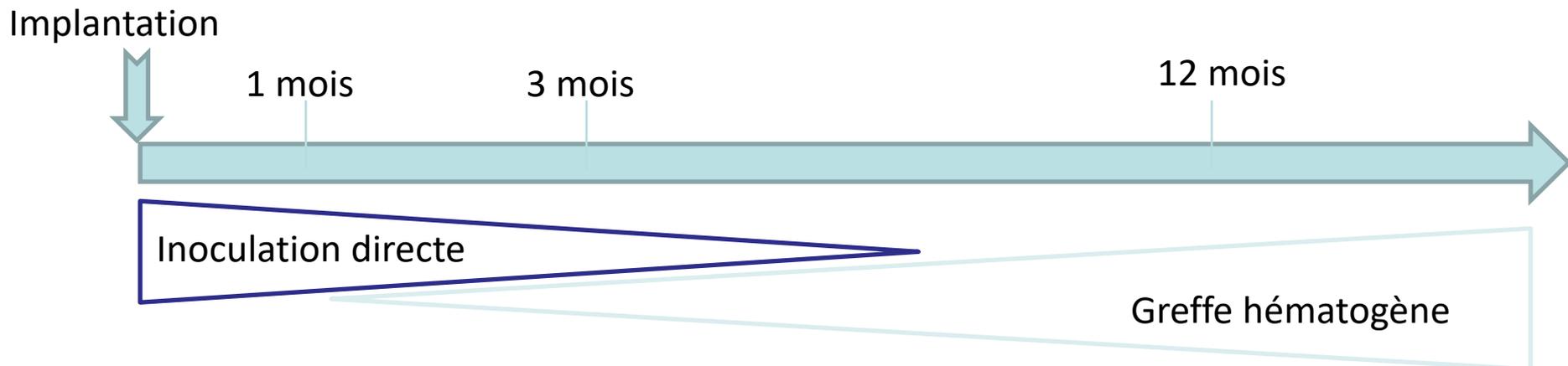
**RETARDEE (1-3 à 12-24 ms)**

Inoculation chirurgicale +

Germes indolents : SCN, corynebactéries, *Propionibacterium*

**TARDIVES (> 12-24 mois)**

Hématogènes ++

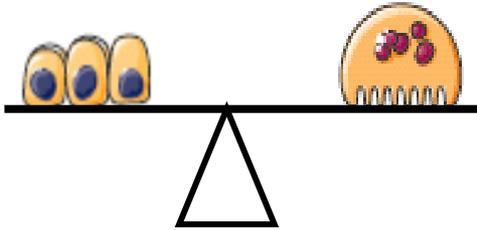


## IOA : Relations hôte-agent infectieux

- Contamination du tissu osseux ou articulaire
  - Réaction inflammatoire, déséquilibre de l'homéostasie osseuse, constitution du foyer d'infection osseuse
  - Mécanismes de persistance ... vs virulence
    - Biofilm
    - Internalisation
    - Small Colony Variants
    - Induction de la mort cellulaire
    - Destruction os par toxines (PVL)
- IOA chroniques, persistance bactérienne
- IOA aiguës, destructrices

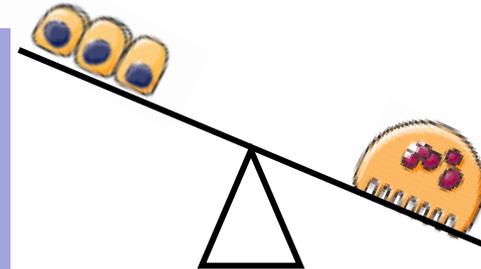
## Rupture de l'homéostasie osseuse par l'infection

Contexte physiologique :



Equilibre de fonction ostéoblastes / ostéoclastes

Contexte infectieux :



Rupture d'équilibre

**Destruction osseuse :**  
Descellement prothétique  
Pseudarthrose  
Perte fonctionnelle

Os sain



Os infecté





## Constitution du foyer d'infection osseuse

Troubles **vasculaires** (embolie septique, traumatisme)

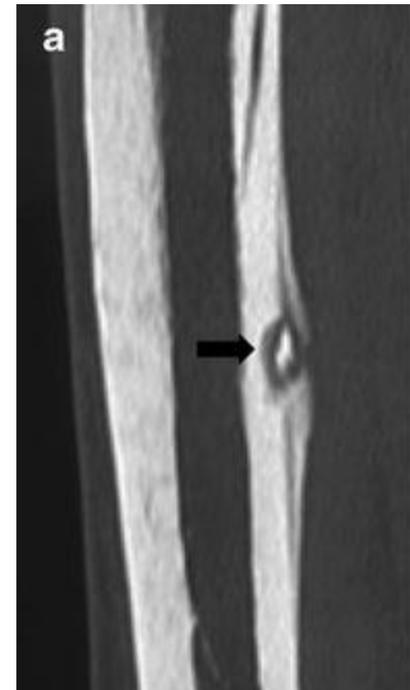
Réaction **inflammatoire** suppurée, œdème

➔ Destruction de la matrice osseuse et de la vascularisation

En absence de traitement efficace,

- Nécrose → **séquestres** osseux
- Reconstruction d'un **os pathologique**
- Evolution vers la **chronicité**

Foyer mal vascularisé → inaccessible au système immunitaire et aux ATB → Chirurgie nécessaire



## Réponse inflammatoire et remodelage osseux

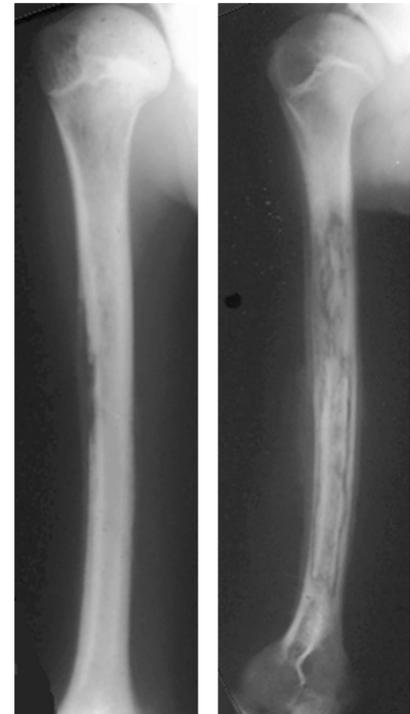
- Réponse inflammatoire : **rupture d'équilibre** vers résorption osseuse
- Cytokines majeures IL-6, IL-1 et TNF $\alpha$

Cytokine	Origine	Action sur les ostéoclastes
IL-6	Macrophage, ostéoblaste infecté	Activation indirecte via expression RANKL par les ostéoblastes
IL-1	Macrophage	Activation directe
TNF $\alpha$	Macrophage	Activation directe

## Réponse inflammatoire et remodelage osseux

Action destructrice **multifactorielle** de  
*S. aureus* sur le tissu osseux

- Activation de l'**ostéoclastogénèse**
- Action lytique des cellules **immunitaires** (polynucléaires, macrophages)
- Action directe sur les **ostéoblastes**



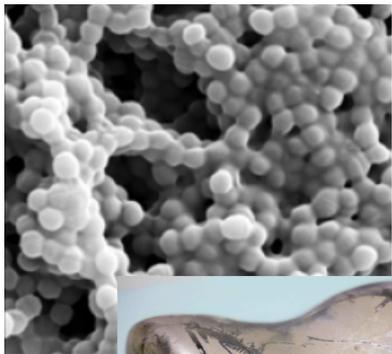
## IOA : Relations hôte-agent infectieux

- Contamination du tissu osseux ou articulaire
  - Réaction inflammatoire, déséquilibre de l'homéostasie osseuse, constitution du foyer d'infection osseuse
  - Mécanismes de persistance ... vs virulence
    - Biofilm
    - Internalisation
    - Small Colony Variants
    - Induction de la mort cellulaire
    - Destruction os par toxines (PVL)
- IOA chroniques, persistance bactérienne
- IOA aiguës, destructrices

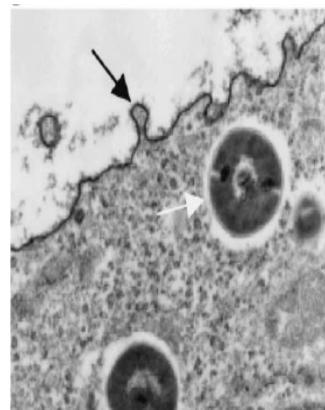
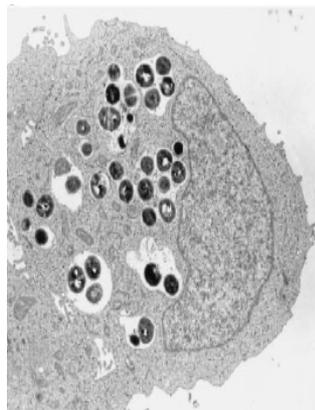
# IOA chroniques : stratégies de persistance bactérienne

## Chronicité et persistance MECANISMES BACTERIENS

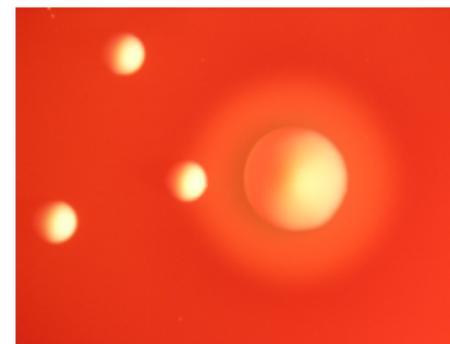
### BIOFILM



### VIE INTRACELLULAIRE



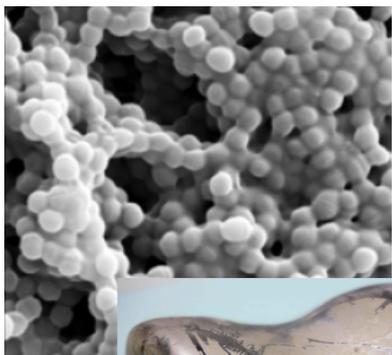
### SMALL COLONY VARIANT (SCV)



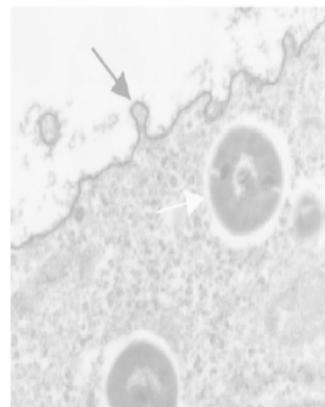
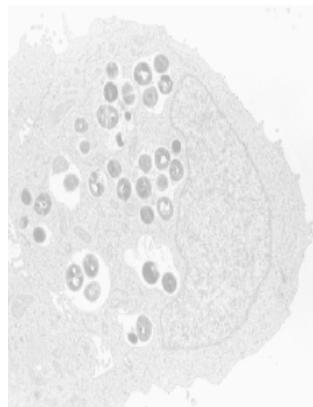
# IOA chroniques : stratégies de persistance bactérienne

## Chronicité et persistance MECANISMES BACTERIENS

### BIOFILM



### VIE INTRACELLULAIRE



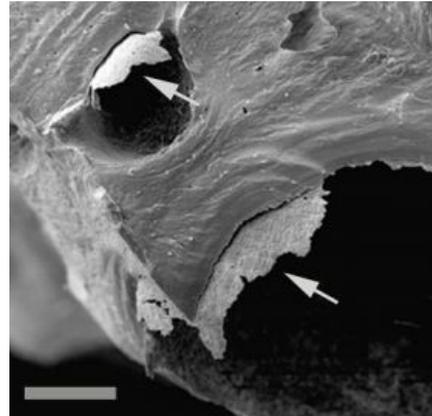
### SMALL COLONY VARIANT (SCV)



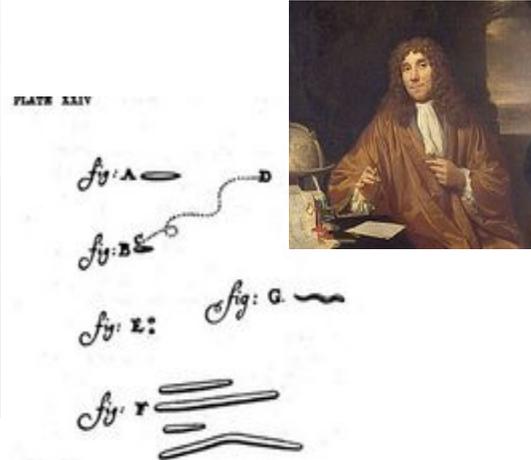
## Des biofilms partout ... et depuis longtemps



Stromatolithes  
Cyanobactéries  
(2,5 milliards d'année)  
Australie



Biofilm sur os  
de dinosaure



Antonie van  
Leeuwenhoek  
1676



IOA à *S. epidermidis*  
chez Mr M.  
en juin 2018



### Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections

J. W. Costerton,<sup>1</sup> Philip S. Stewart,<sup>1</sup> E. P. Greenberg<sup>2\*</sup>

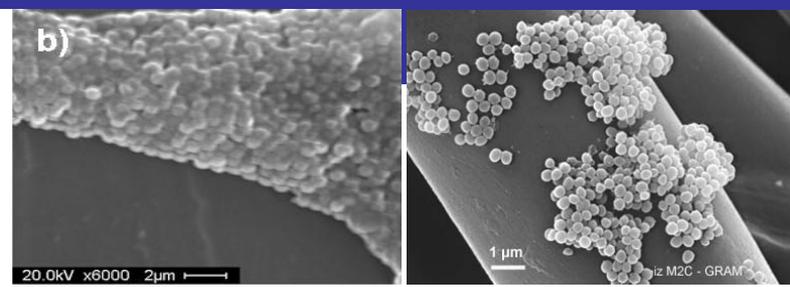
Fig. 1. Diagram of a medical biofilm. (A) Planktonic bacteria can be cleared by antibodies and phagocytes, and are susceptible to antibiotics. (B) Adherent bacterial cells form biofilms preferentially on inert surfaces, and these sessile communities are resistant to antibodies, phagocytes, and antibiotics. (C) Phagocytes are attracted to the biofilms. Phagocytosis is frustrated but phagocytic enzymes are released. (D) Phagocytic enzymes damage tissue around the biofilm, and planktonic bacteria are released from the biofilm. Release may cause dissemination and acute infection in neighboring tissue.

1934-2012

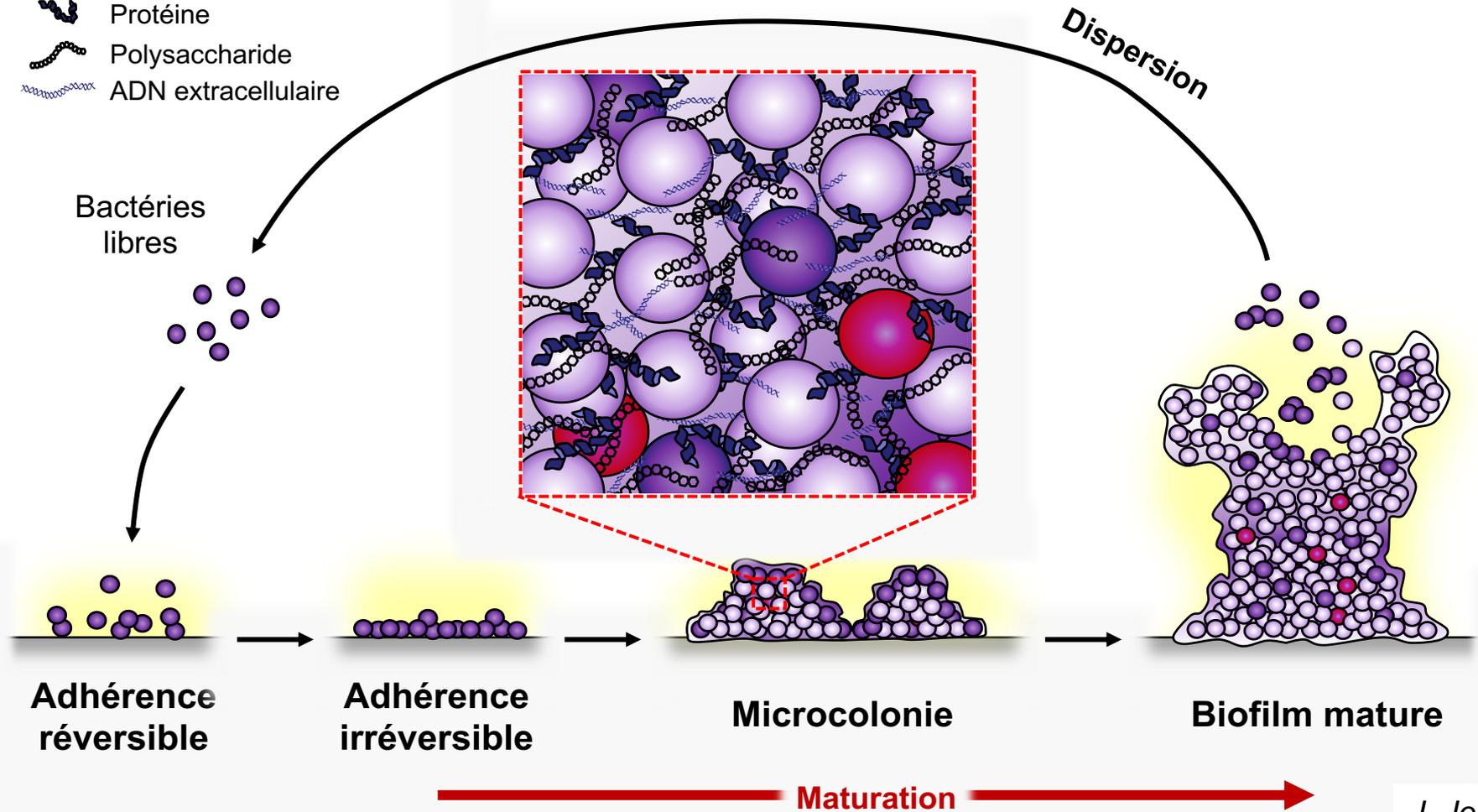
Costerton 1990 Scisearch

Legend: Antibiotic (X), Antibody (A), Planktonic cell (○), Biofilm cell (●), Phagocyte enzymes (E)

# IOA et biofilm



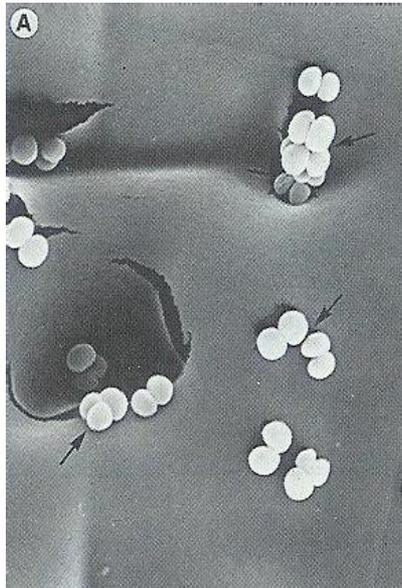
- Bactéries actives
- Bactéries à métabolisme lent
- Bactéries persistantes
- 🦋 Protéine
- 🦋 Polysaccharide
- 🦋 ADN extracellulaire



J. Josse

Biofilm = Structure **dynamique** et **tridimensionnelle** capable d'adhérer à un support vivant ou inerte (séquestre osseux, matériel)

## Etapes de la colonisation du matériel par *S. epidermidis*



**2 h**

Fixation des bactéries sur des irrégularités à la surface du matériel



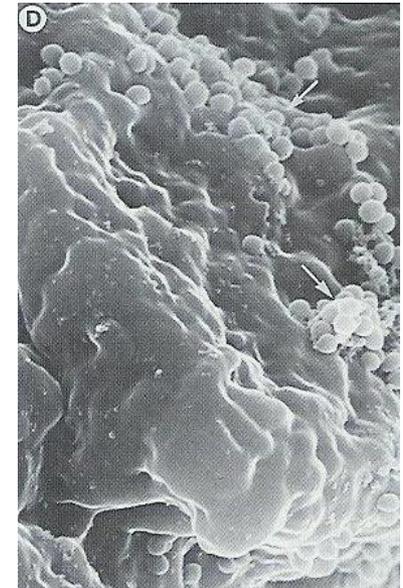
**4 h**

Début de fabrication du "slime"



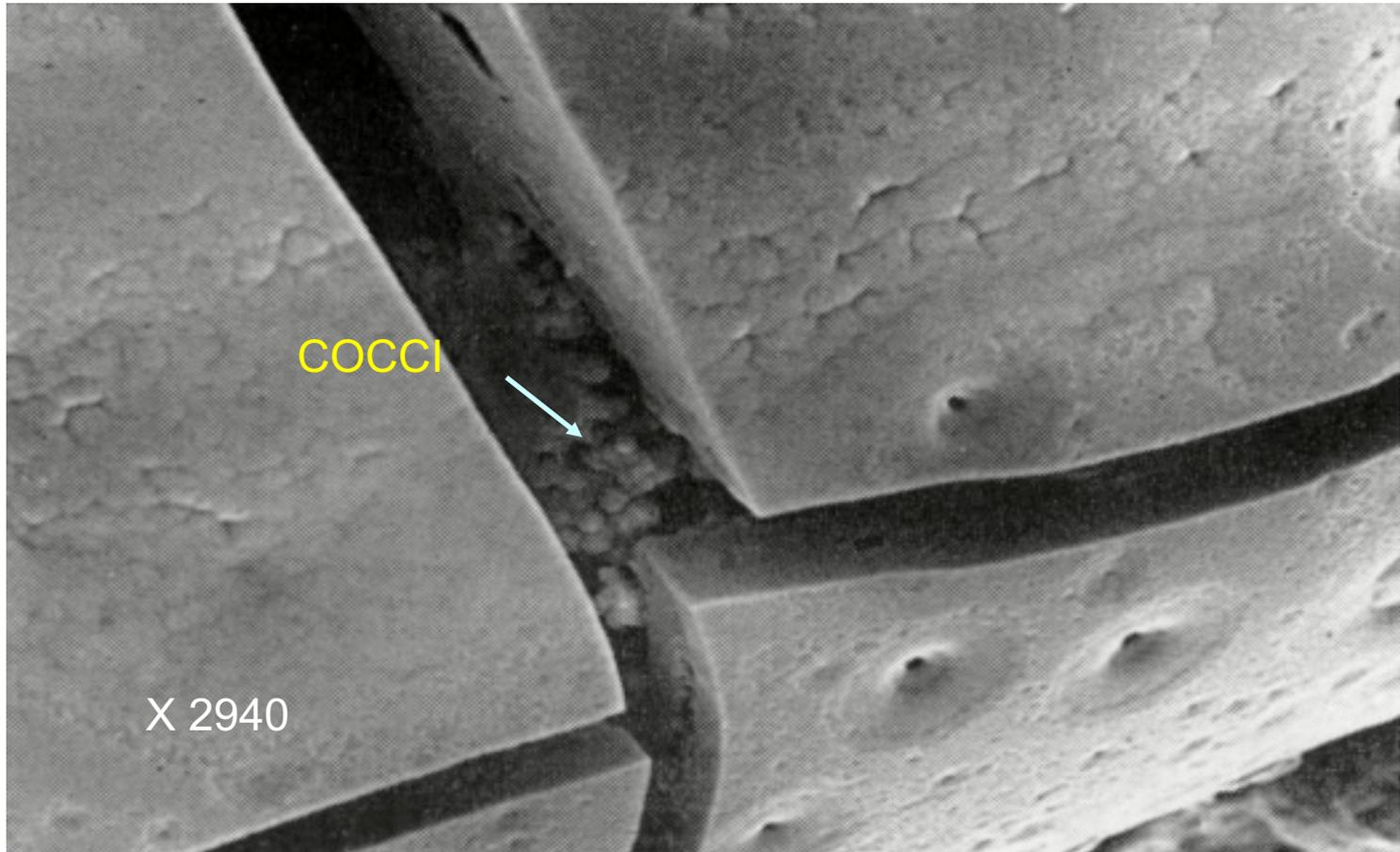
**8 h**

La surface du matériel est recouverte par une couche épaisse de "slime"



**24 h**

Des bactéries émergent du biofilm, libres et prêtes à se fixer ailleurs



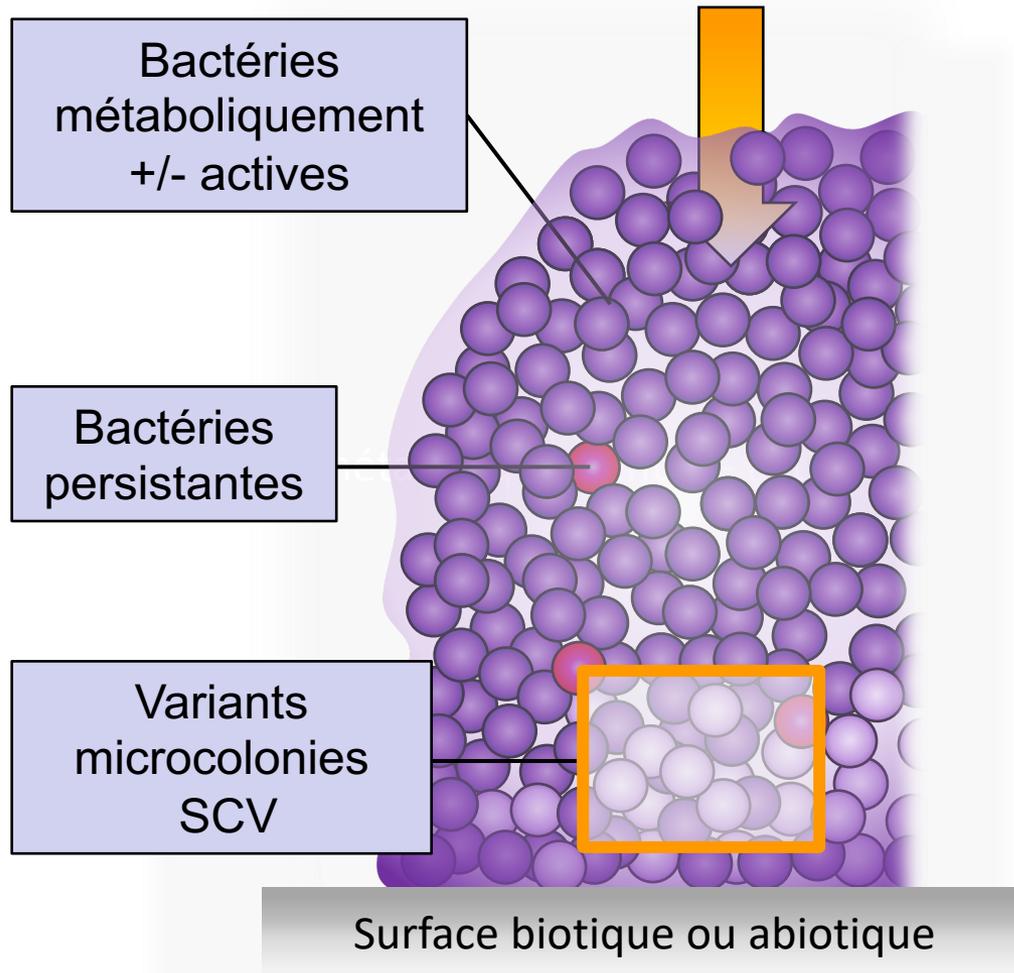
Nombreux cocci visibles au fond d'une cassure d'une couche épaisse de biofilm d'un séquestre infecté  
(From: Evans : Clin Orthop. 1998, February: 243-249 )

Higher power magnification (original magnification, x 2940) of the infected sequestra in prepared by the osmium tetroxide and freeze drying method.

# IOA et biofilm



## Biofilm



### Résistance :

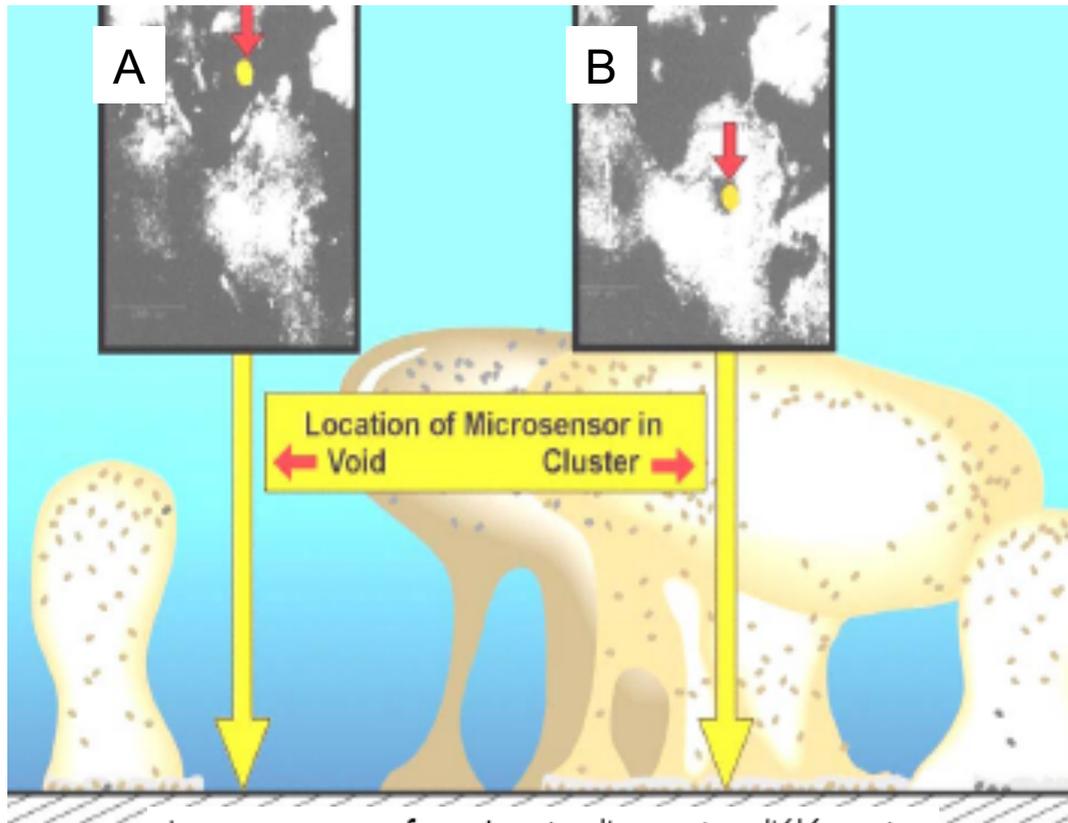
- **Multiplication** en présence d'antibiotique
- Origine génétique

### Tolérance :

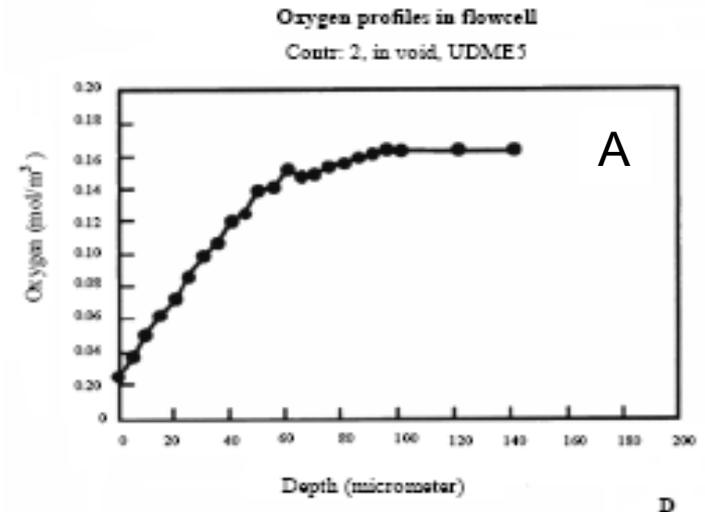
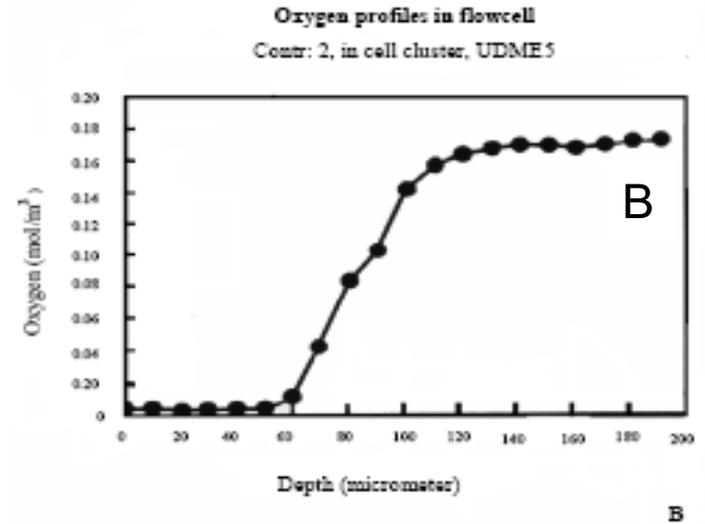
- **Survie** en présence d'antibiotique
- Origine phénotypique
- Réversible

# Hétérogénéité du biofilm / micro environnement

oxygène



Les canaux favorisent l'apport d'éléments nutritifs et d'oxygène au cœur du biofilm et les échanges de molécules signal entre les populations microbiennes.

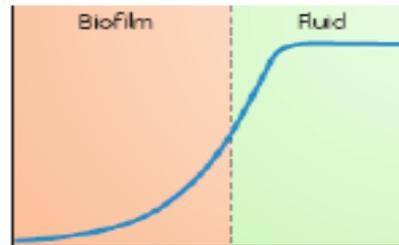
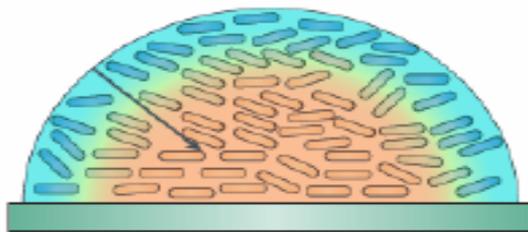


## Hétérogénéité du biofilm / micro environnement

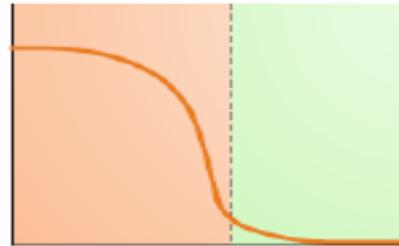
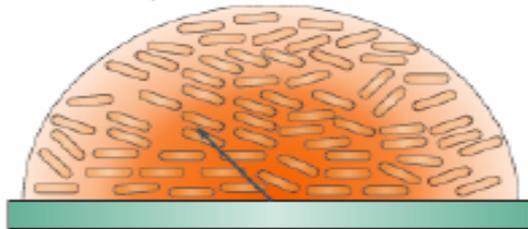
### Métabolites

#### Métabolites primaires

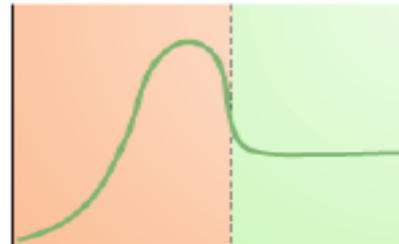
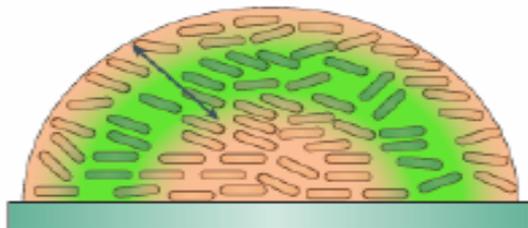
a Metabolic substrate



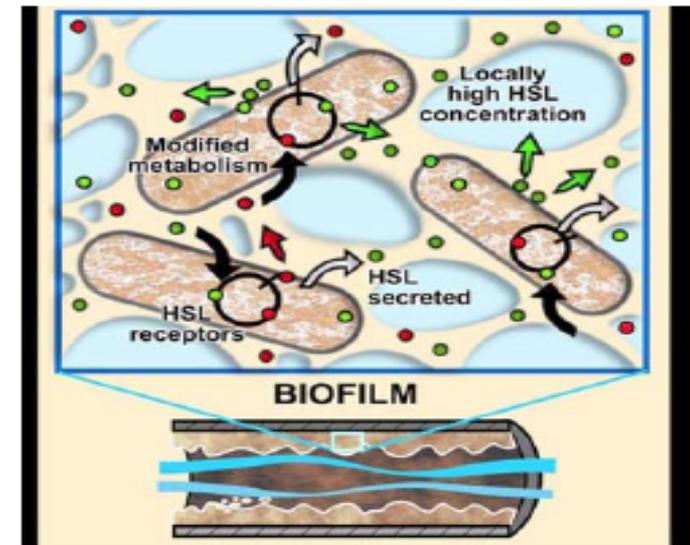
b Metabolic product



c Metabolic intermediate



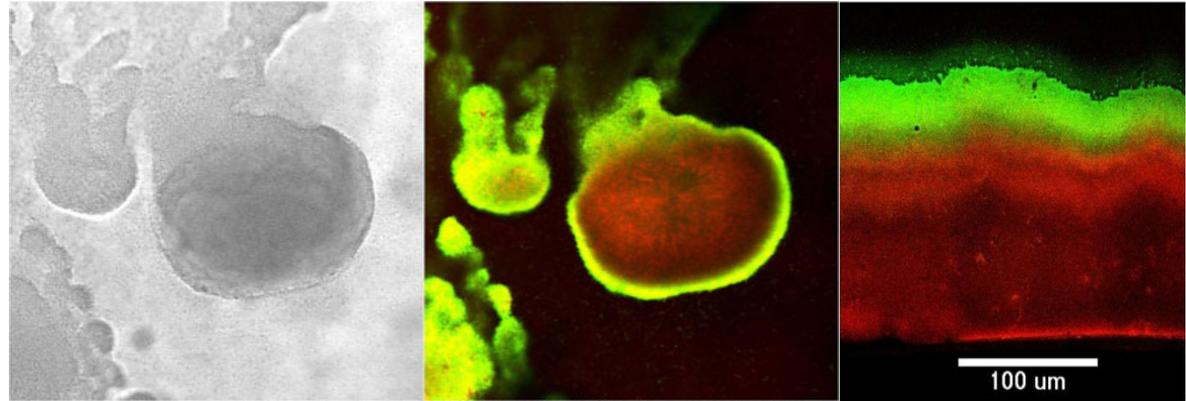
#### Métabolites secondaires et signaux



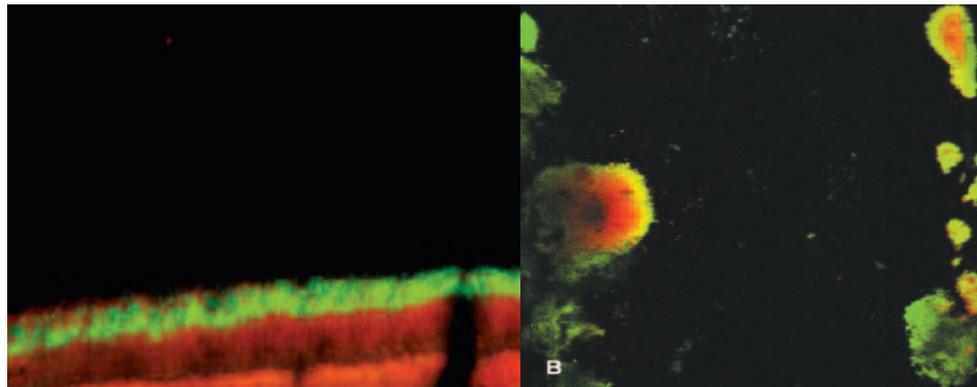
# Hétérogénéité du biofilm / micro environnement

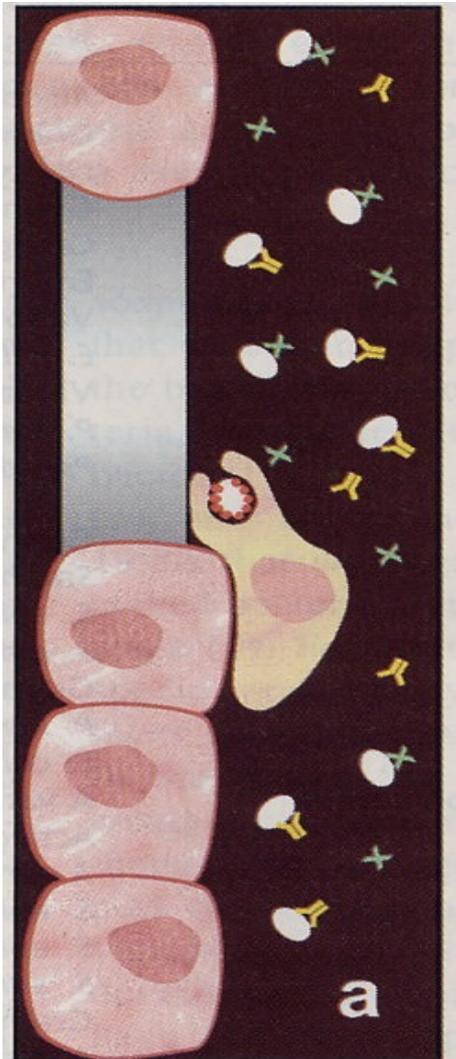
## État métabolique

**Mesure de la synthèse  
protéique**  
Expression GFP



**Mesure de la synthèse  
ADN**  
5 bromo2-deoxyuridine  
(BrdU)

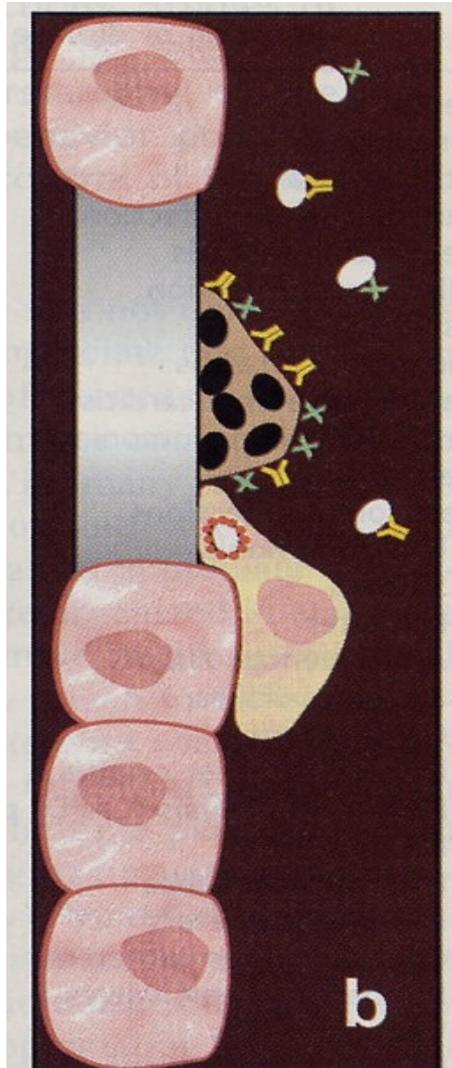




## Bactéries planctoniques :

- Elimination par les mécanismes de défense naturels (anticorps, phagocytes...)
- Facilement accessibles aux antibiotiques

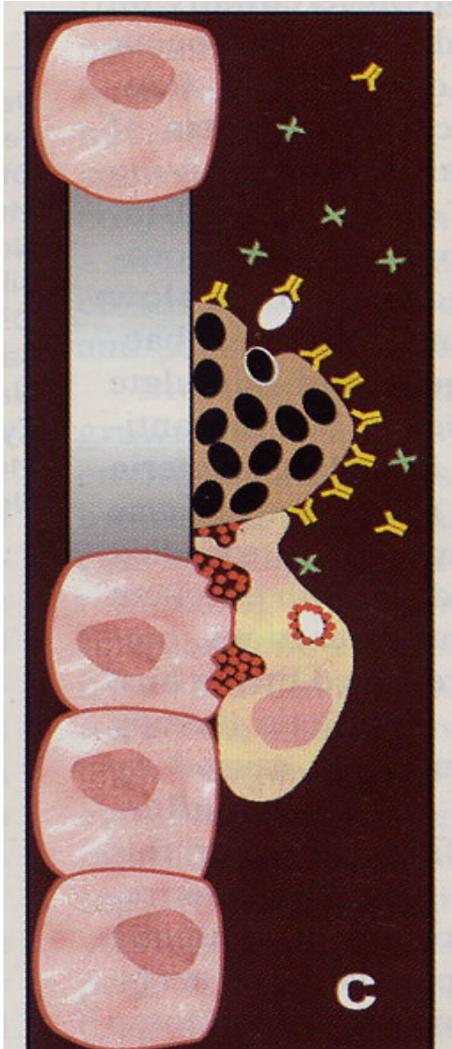




Bactéries sessiles = adhésion sur une surface inerte et entre elles → biofilm

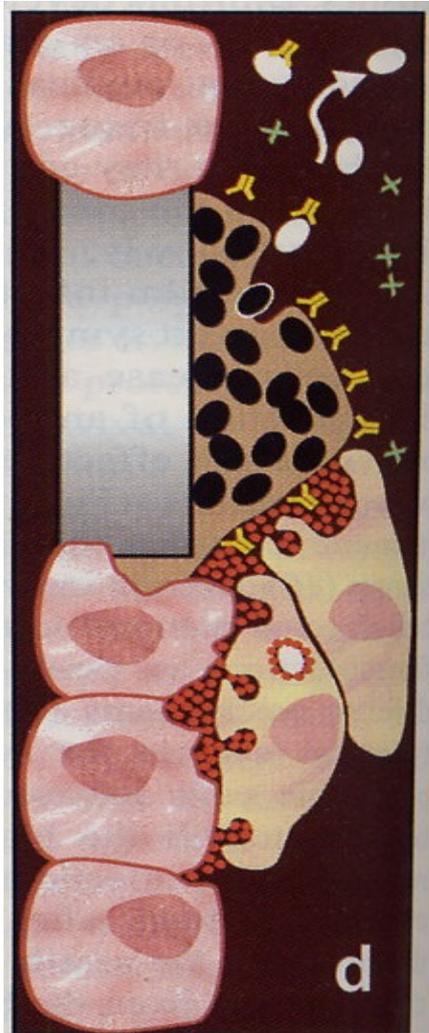
- échappement au système immunitaire
  - bactéries peu accessibles aux Ac





- phagocytes attirés par le biofilm
- phagocytose inopérante  
→ enzymes phagocytaires libérées localement





Libération enzymes phagocytaires  
= **endommage les tissus autour du biofilm**

➔ **descellement**

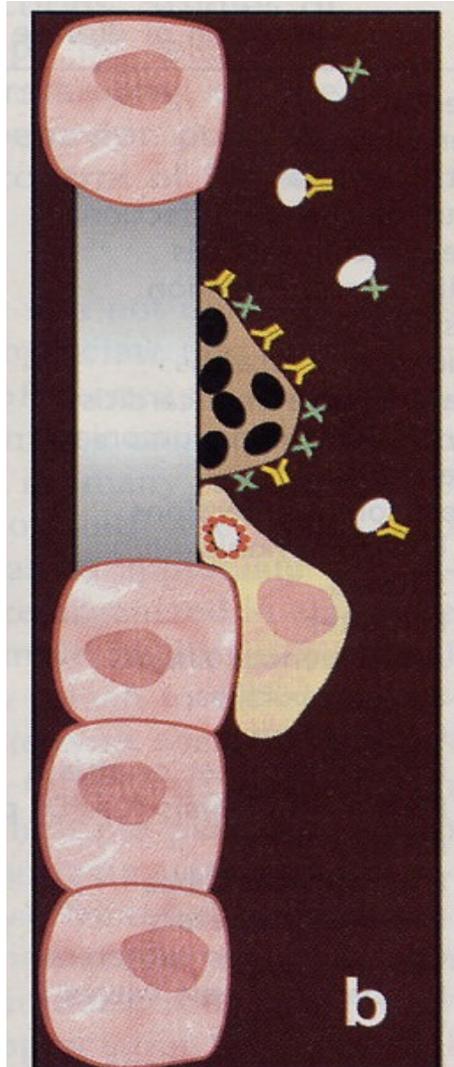
➔ **essaimage** de bactéries

planctoniques à partir du biofilm :

**dissémination de l'infection**

**infection dans un tissu voisin ou à distance**





Bactéries sessiles = adhésion sur une surface inerte et entre elles → biofilm

- diminution de sensibilité / « tolérance » aux antibiotiques
  - pénétration difficile, ATB piégés/inactivés par des enzymes de la matrice extracellulaire
  - concentrations subinhibitrices d'ATB dans le biofilm, induction de R
  - bactéries sessiles en phase stationnaire de croissance (quiescence) donc moins sensibles aux ATB
  - environnement anaérobie inactivant les aminosides

# FOCUS : Biofilm et thérapeutique

ESCMID GUIDELINES

## ESCMID\* guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014

### Infections liées au matériel

Dérivations ventriculaires

Sondes oro-trachéales

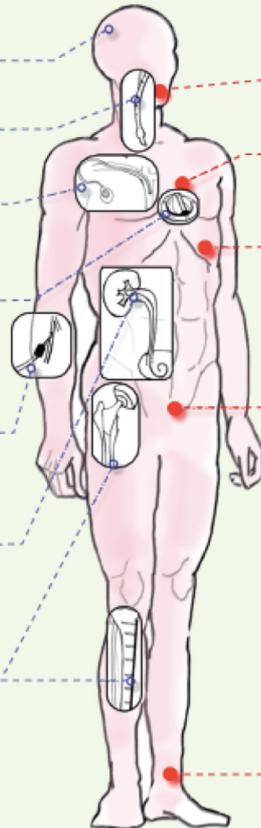
Cathéters vasculaires centraux (artériels et veineux)

Valves cardiaques et stimulateurs cardiaques

Cathéters vasculaires périphériques

Sondes sur voies urinaires (urétrales et urétérales)

Prothèses articulaires et matériels d'ostéosynthèse



### Infections chroniques

Pathologies buccodentaires et ORL (caries, stomatites, otites chroniques)

Endocardites infectieuses

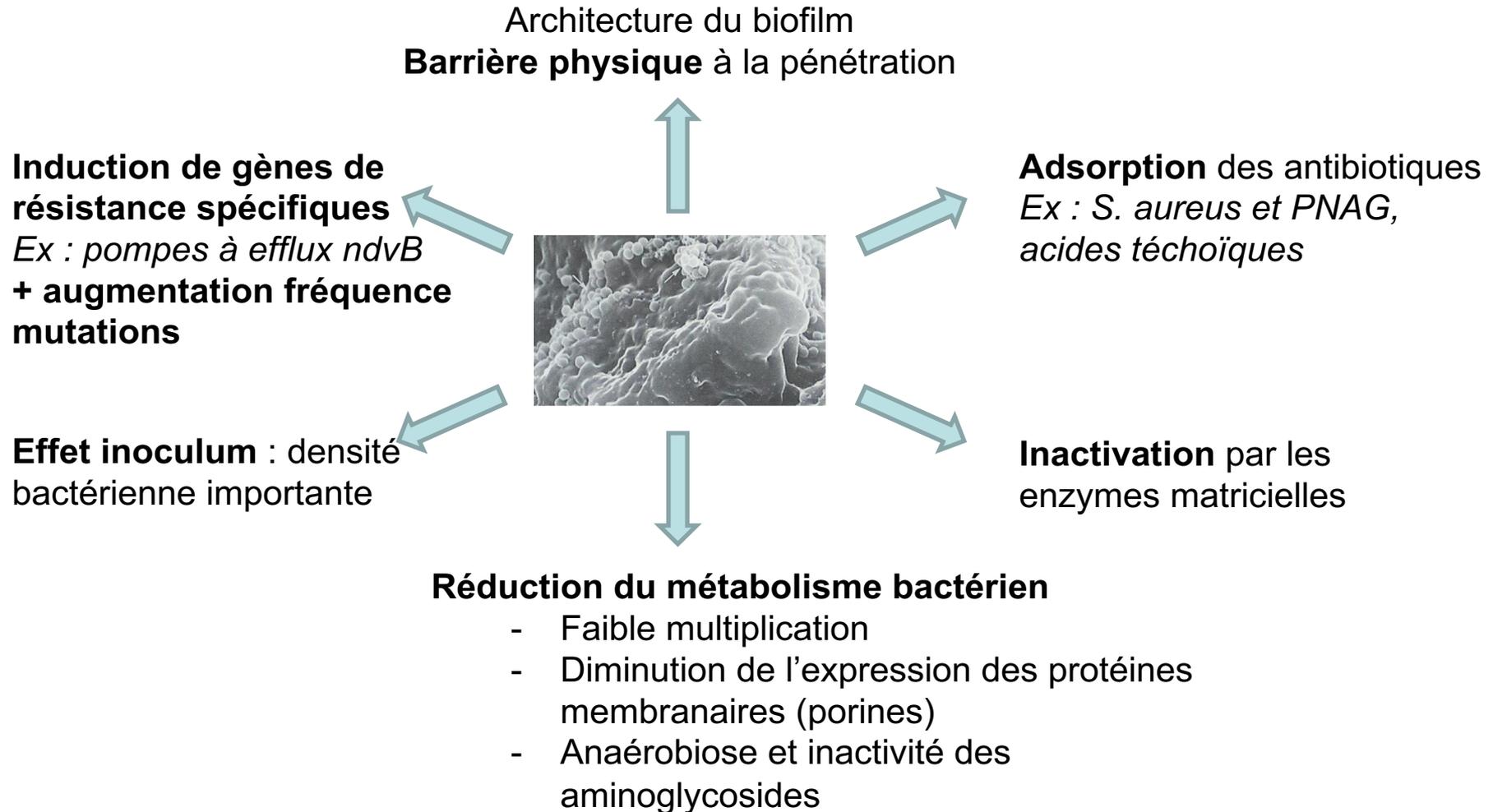
Pneumopathies chez les patients atteints de mucoviscidose

Infections urinaires récurrentes

Infections associées aux plaies chroniques

- Aucun test de sensibilité aux antibiotiques des bactéries en biofilm n'est prédictif du succès thérapeutique actuellement
- En cas d'infection sur matériel, éradication par ATB seuls possible uniquement si évolution  $\leq 3$  (hématogène) à 4 (inoculation) semaines
- Importance des ATB « anti-biofilm », notamment en cas de traitement conservateur

## Mécanisme de « tolérance » aux antibiotiques ( $\neq$ résistance)



## Mécanisme de « tolérance » aux antibiotiques (≠ résistance)

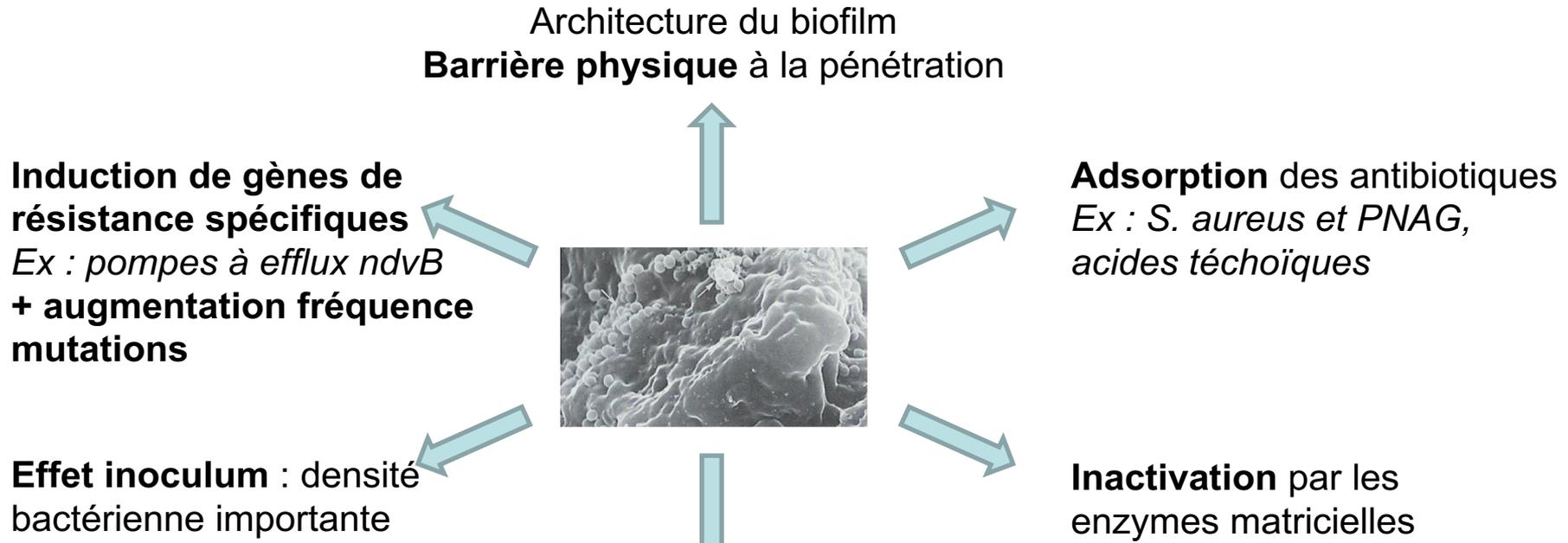


TABLE 4. Susceptibility of planktonic and biofilm bacteria to selected antibiotics

Reference	Organism	Antibiotic	MIC or MBC of planktonic phenotype (µg/ml)	Concn effective against biofilm phenotype (µg/ml)	
215	<i>S. aureus</i> NCTC 8325-4	Vancomycin	2 (MBC)	20 <sup>a</sup>	×10
26	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	Imipenem	1 (MIC)	>1,024 <sup>b</sup>	×1000
26	<i>E. coli</i> ATCC 25922	Ampicillin	2 (MIC)	512 <sup>b</sup>	×256
208	<i>P. pseudomallei</i>	Ceftazidime	8 (MBC)	800 <sup>c</sup>	×100
114	<i>Streptococcus sanguis</i> 804	Doxycycline	0.063 (MIC)	3.15 <sup>d</sup>	×50

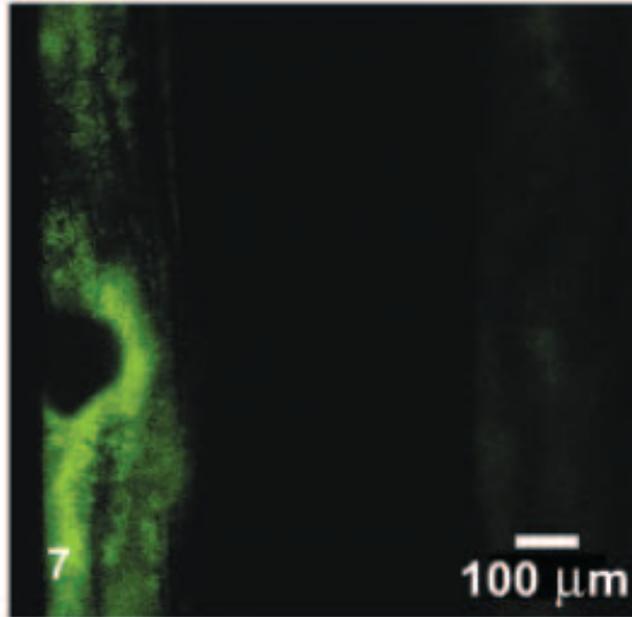
<sup>a</sup> Concentration required for 99% reduction.

<sup>b</sup> Minimal biofilm eradication concentration.

<sup>c</sup> Concentration required for ~99% reduction.

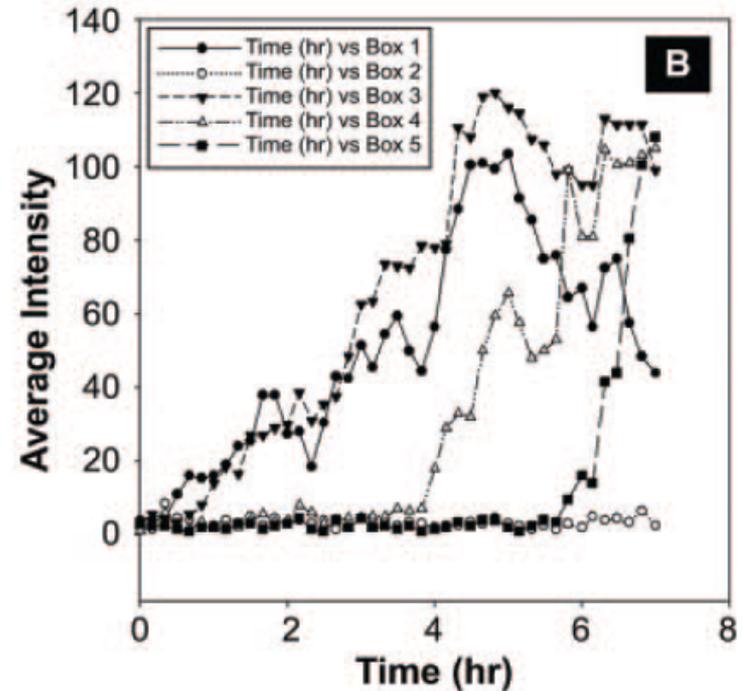
<sup>d</sup> Concentration required for >99.9% reduction.

# Biofilm et antibiotiques



**Biofilm *S. aureus* GFP**

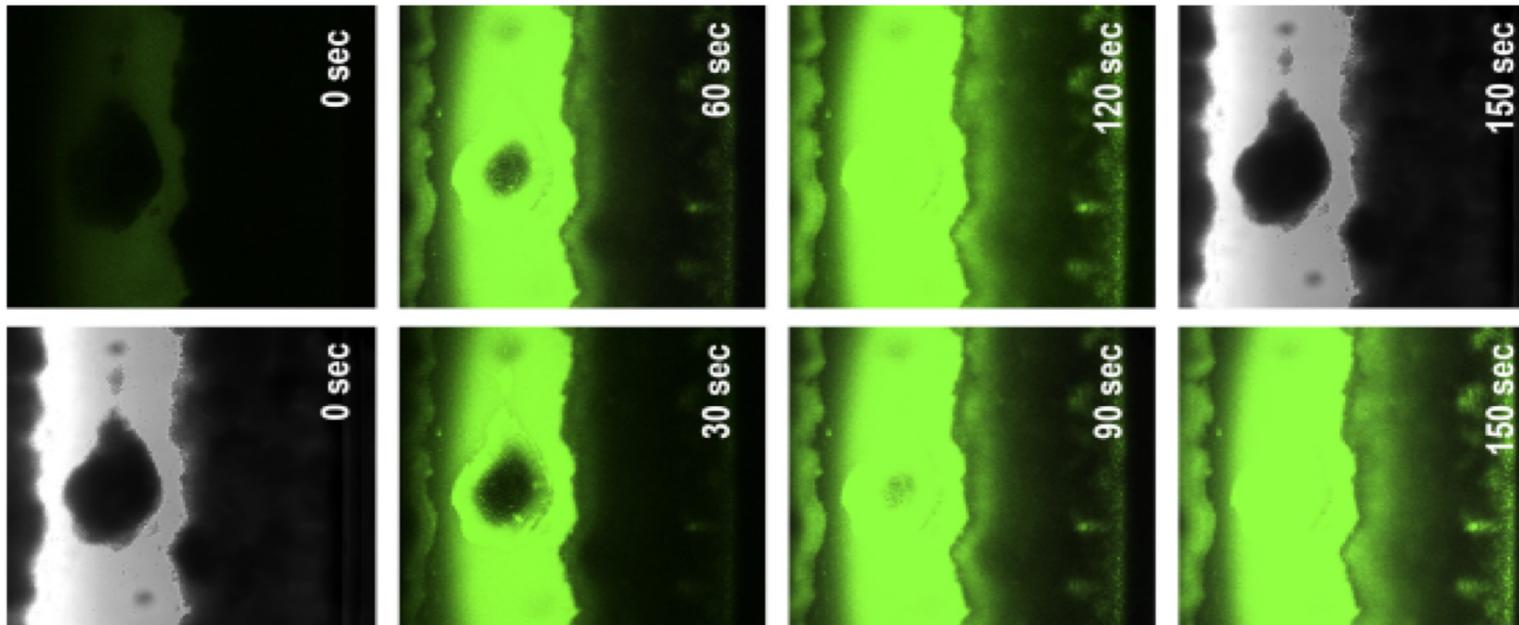
GFP sous contrôle promoteur  
Tétracycline dépendant



**Cinétique de fluorescence  
(induction GFP sous promoteur *tet*)  
après ajout de tétracycline  
en différents points du biofilm**

Daptomycine et résistance spécifique : exceptionnelle

Daptomycine et vitesse de pénétration



Biofilm *S. epidermidis* sur dispositif en flux  
Marquage Bodipy Daptomycine

Stewart. AAC, 2009

**Coeff diffusion = 28%**

- Etude de Saginur R *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2006

	Nombre de souches sensibles (39)	
	Planctonique	Biofilm
Oxacilline	11	1
Gentamicine	2	0
Vancomycine	39	0
Linézolide	39	1
Azithromycine	0	0
<b>Rifampicine</b>	<b>36</b>	<b>10</b>
Ciprofloxacine	9	0
Acide fusidique	34	3

# FOCUS : Biofilm et thérapeutique

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, July 2009, p. 2719-2724  
 0066-4804/09/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.00047-09  
 Copyright © 2009, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 53, No. 7

## Efficacy of Daptomycin in Implant-Associated Infection Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Importance of Combination with Rifampin<sup>∇</sup>

Anne-Kathrin John,<sup>1</sup> Daniela Baldoni,<sup>1</sup> Manuel Haschke,<sup>2</sup> Katharina Rentsch,<sup>3</sup>  
 Patrick Schaerli,<sup>4</sup> Werner Zimmerli,<sup>5</sup> and Andrej Trampuz<sup>1,6\*</sup>

SARM et DAP-RMP

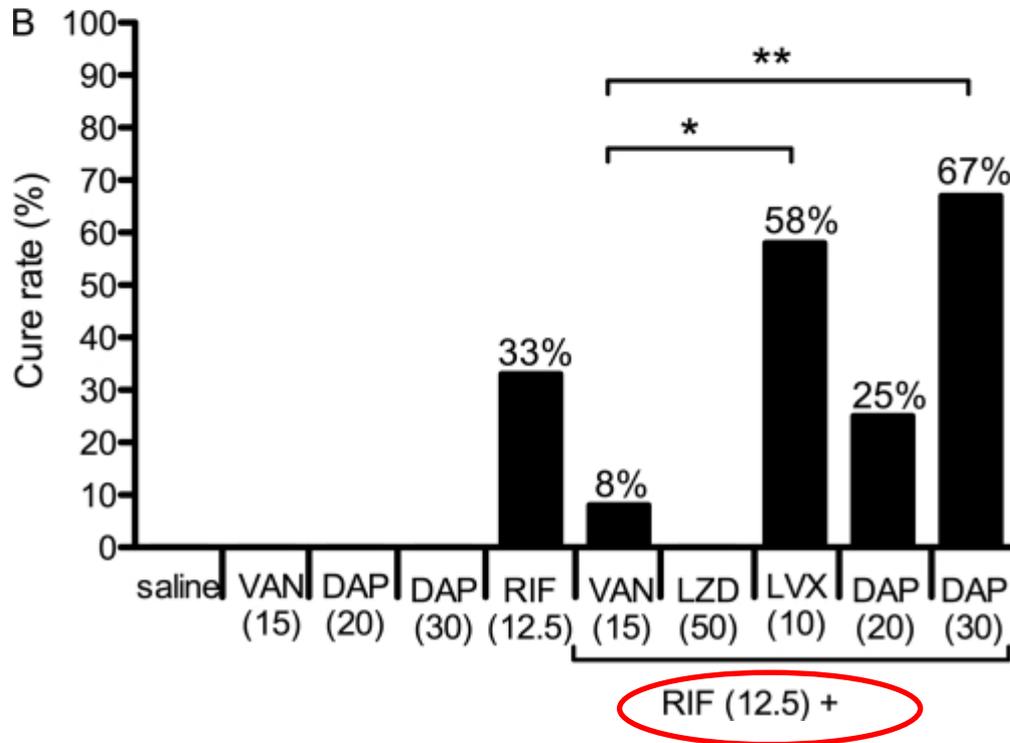


TABLE 3. Rates of emergence of rifampin resistance in cage fluid during and after treatment (planktonic bacteria) and in culture from explanted cages (adherent bacteria)

Treatment (dose) <sup>a</sup>	Planktonic bacteria <sup>b</sup>		Adherent bacteria <sup>c</sup> after treatment (day 12)
	During treatment (day 6)	After treatment (day 12)	
RIF (12.5)	2/12 (17)	2/12 (17)	3/12 (25)
VAN (15) + RIF (12.5)	4/12 (33)	5/12 (42)	7/12 (58)
LZD (50) + RIF (12.5)	0/12 (0)	0/12 (0)	1/12 (8)
<u>LVX (10) + RIF (12.5)</u>	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)
<u>DAP (20) + RIF (12.5)</u>	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)
<u>DAP (30) + RIF (12.5)</u>	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)

Cure rate of adherent MRSA in explanted cages

# FOCUS : Biofilm et thérapeutique

## Outcome and Predictors of Treatment Failure in Total Hip/Knee Prosthetic Joint Infections Due to *Staphylococcus aureus*

Eric Senneville, Donatienne Joulie, Laurence Legout, Michel Valette, Hervé Dezègue, Eric Bertrand, Bernadette Roseló, Thibaud d'Escrivan, Caroline Loiez, Michèle Caillaux, Yazdan Yazdanpanah, Carlos Maynou, and Henri Migaud

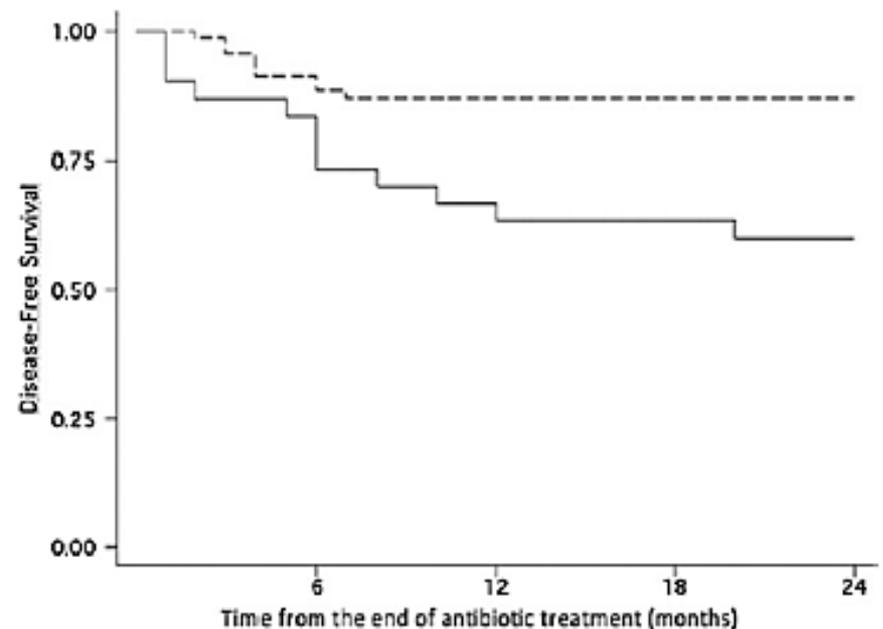
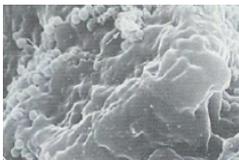
Centre National de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Nord-Ouest, Roger Salengro Faculty Hospital of Lille, Lille, France

### Facteurs protecteurs (univarié)

- ASA score  $\leq 2$
- ATB empirique post-opératoire adéquate
- **Combinaison à base de rifampicine**

### Facteurs protecteurs (multi-varié)

- ASA score  $\leq 2$
- **Rifampicine – Fluoroquinolone**



# FOCUS : Biofilm et thérapeutique

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 1991, p. 741-746  
0066-4804/91/040741-06\$02.00/0  
Copyright © 1991, American Society for Microbiology

Vol. 35, No. 4

BGN et FQ

## Killing of Nongrowing and Adherent *Escherichia coli* Determines Drug Efficacy in Device-Related Infections

ANDREAS F. WIDMER,<sup>1†</sup> ADRIAN WIESTNER,<sup>1</sup> RENO FREI,<sup>2</sup> AND WERNER ZIMMERLI<sup>1\*</sup>

TABLE 6. Killing of glass-adherent *E. coli* ATCC 25922

Drug	CFU/slide (mean ± SE)		% Killing	Log killing
	Controls	After treatment <sup>a</sup>		
Co-trimoxazole	153 ± 19	576 ± 129	0	0
Aztreonam	241 ± 17	14 ± 7	94.3	1.25
Fleroxacin	338 ± 10	39 ± 20	88.4	0.93
Ciprofloxacin	531 ± 56	0 ± 0	>99.9	>3

<sup>a</sup> Adherent bacteria were incubated at drug concentrations corresponding to twice the MBC determined in the logarithmic growth phase (see text).

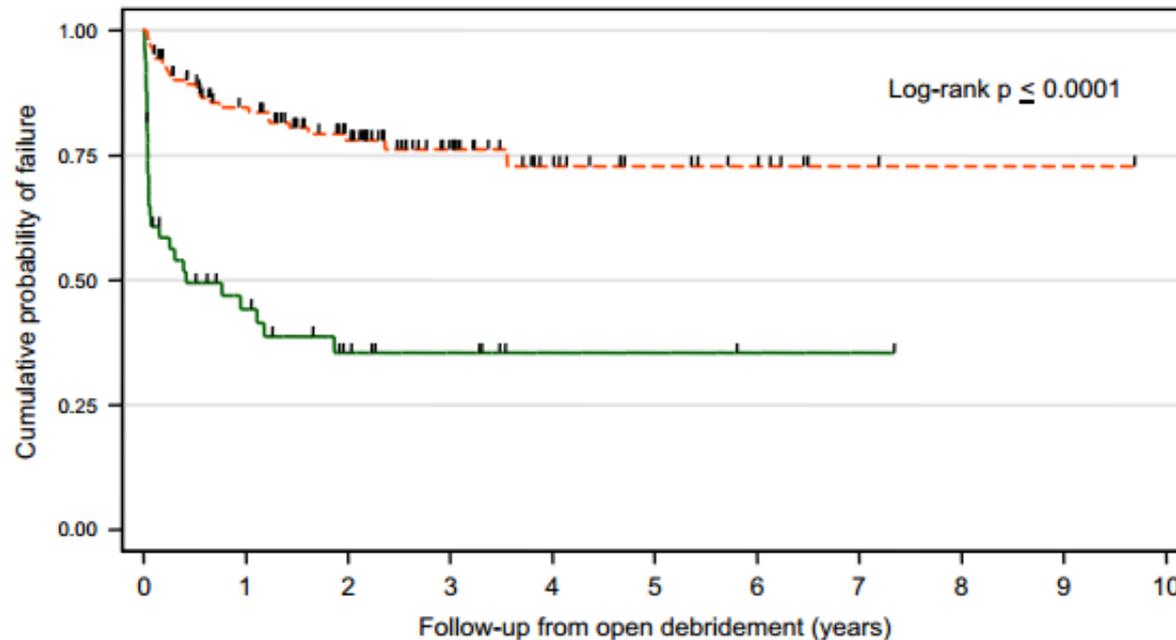
# FOCUS : Biofilm et thérapeutique

BGN et FQ

## Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study

D. Rodríguez-Pardo<sup>1</sup>, C. Pigrau<sup>1</sup>, J. Lora-Tamayo<sup>2</sup>, A. Soriano<sup>3</sup>, M. D. del Toro<sup>4</sup>, J. Cobo<sup>5</sup>, J. Palomino<sup>6</sup>, G. Euba<sup>2</sup>, M. Riera<sup>7</sup>, M. Sánchez-Somolinos<sup>8</sup>, N. Benito<sup>9</sup>, M. Fernández-Sampedro<sup>10</sup>, L. Sorli<sup>11</sup>, L. Guio<sup>12</sup>, J. A. Iribarren<sup>13</sup>, J. M. Baraia-Etxaburu<sup>14</sup>, A. Ramos<sup>15</sup>, A. Bahamonde<sup>16</sup>, X. Flores-Sánchez<sup>17</sup>, P. S. Corona<sup>17</sup> and J. Ariza<sup>2</sup> on behalf of the REIPI Group for the Study of Prosthetic Infection\*

*Clinical Microbiology and Infection*, Volume 20 Number 11, November 2014



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>N at risk (fails)</b>	49	17	9	6	2	2	1	1	0	0	0
Not ciprofloxacin treatment	49 (26)	17 (3)	9 (0)	6 (0)	2 (0)	2 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ciprofloxacin treatment	124 (18)	87 (6)	59 (1)	32 (1)	16 (0)	10 (0)	6 (0)	2 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (0)

— Patients not treated with ciprofloxacin

- - - Patients treated with ciprofloxacin

# FOCUS : Biofilm et thérapeutique

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Oct. 2011, p. 4821–4827  
0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00141-11  
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

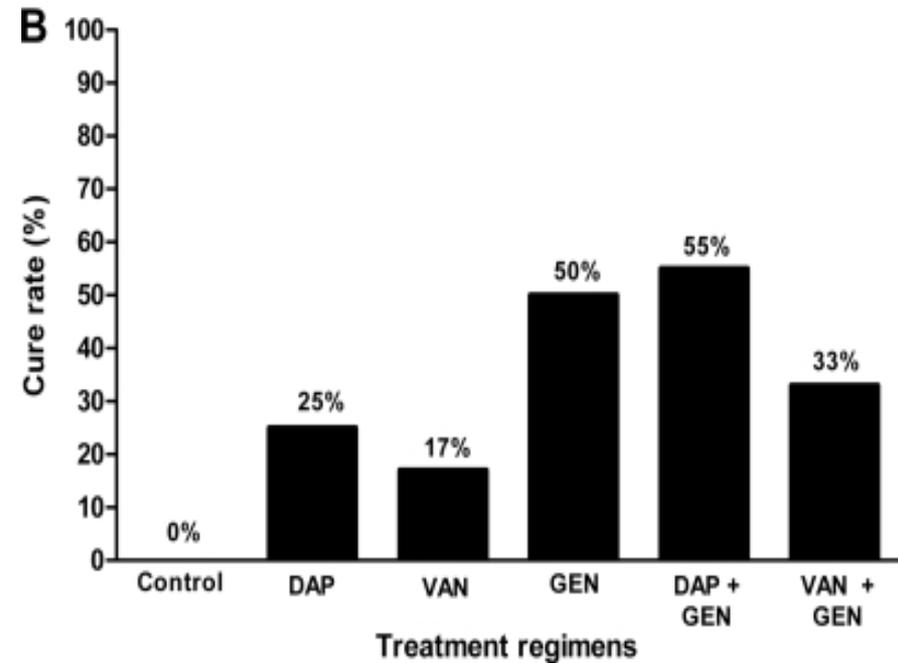
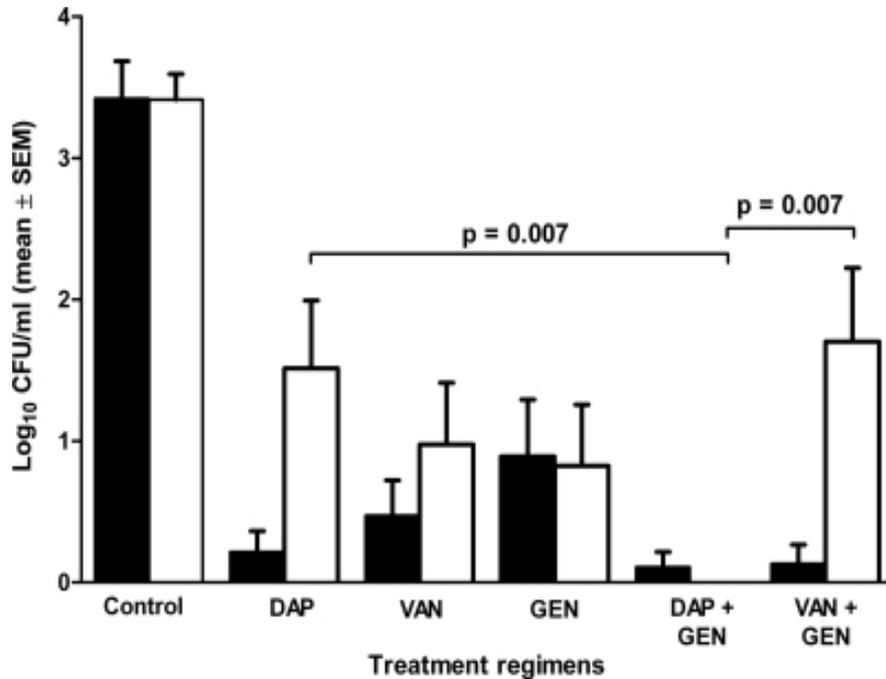
Vol. 55, No. 10

## Gentamicin Improves the Activities of Daptomycin and Vancomycin against *Enterococcus faecalis* In Vitro and in an Experimental Foreign-Body Infection Model<sup>∇</sup>

Ulrika Furustrand Tabin,<sup>1</sup> Ivana Majic,<sup>2</sup> Cyrine Belkhodja Zalila,<sup>1</sup> Bertrand Betrisey,<sup>1</sup> Stéphane Corvec,<sup>1,3</sup> Werner Zimmerli,<sup>4</sup> and Andrej Trampuz<sup>1,2\*</sup>

*E. faecalis* et DAP-GEN

Pas de données cliniques



Bactéries planctoniques : fin de traitement et J5

Cure rate : adherent *E. faecalis*

# FOCUS : Biofilm et thérapeutique

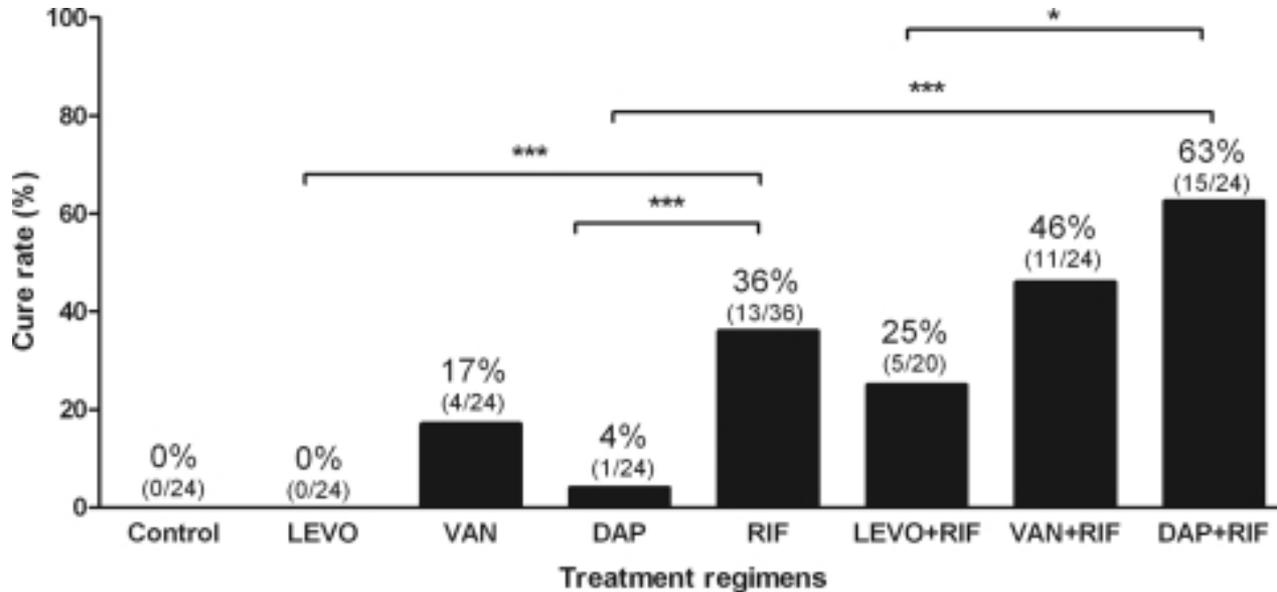


## Role of Rifampin against *Propionibacterium acnes* Biofilm *In Vitro* and in an Experimental Foreign-Body Infection Model

Ulrika Furustrand Tafin,<sup>a</sup> Stéphane Corvec,<sup>a,b</sup> Bertrand Betrisey,<sup>a</sup> Werner Zimmerli,<sup>c</sup> and Andrej Trampuz<sup>a</sup>

*P. acnes* et RMP

Pas de données cliniques



Cure rate : adherent *P. acnes*

*P. acnes* est devenu *Cutibacterium acnes* !



# FOCUS : Biofilm et thérapeutique

*J Antimicrob Chemother* 2014; **69** Suppl 1: i37–i40  
doi:10.1093/jac/dku254

**Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy**

## **Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections**

Cédric Jacqueline\* and Jocelyne Caillon

Antibiotics	Inhibition of biofilm formation (adhesion)	Biofilm penetration	Bactericidal activity in biofilm
Vancomycin	+	++	+
Linezolid	+	++	+
Daptomycin	+	+++	++
Rifampicin	+	+++	++
Moxifloxacin	+	++	++
Rifampicin + daptomycin	+	+++	+++
Rifampicin + vancomycin	+	++	++
Rifampicin + linezolid	+	+++	+++

# FOCUS : Biofilm et thérapeutique

International Journal of  
**Molecular Sciences**

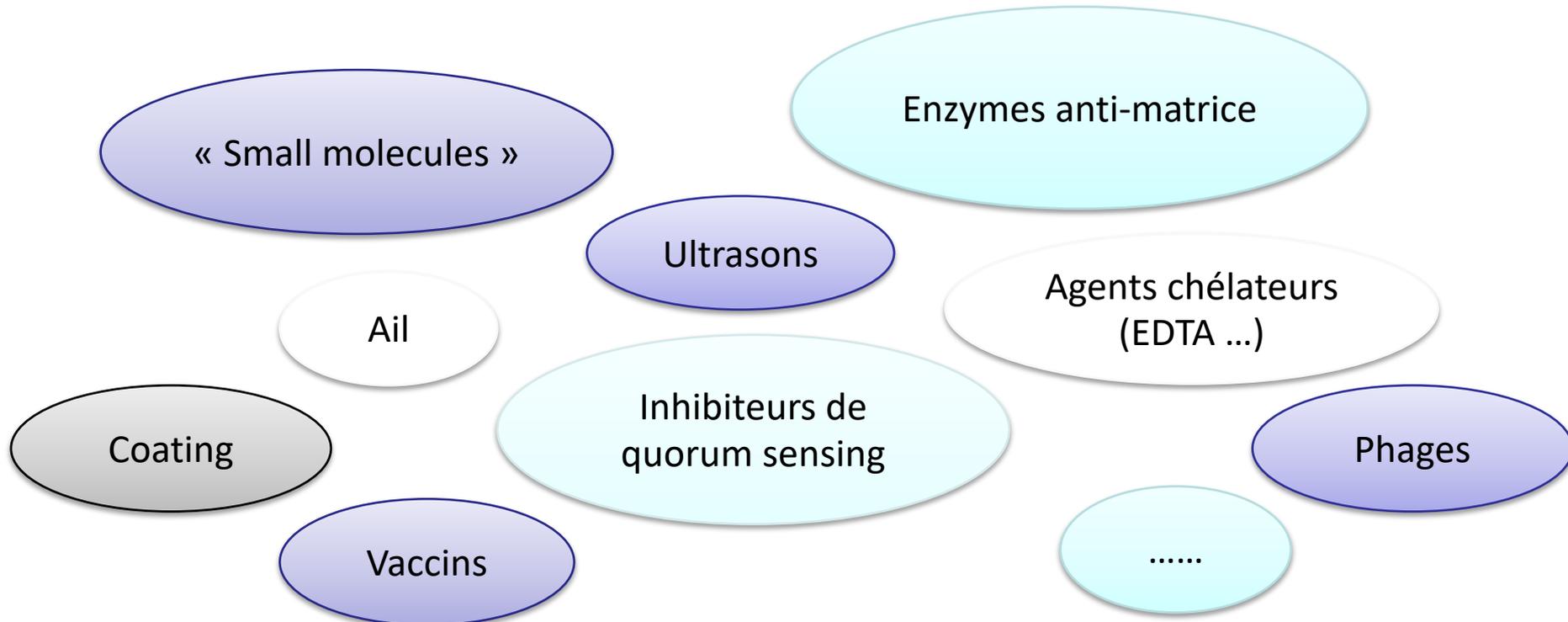
ISSN 1422-0067

[www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms)

*Review*

## **Novel Strategies for the Prevention and Treatment of Biofilm Related Infections**

Meng Chen <sup>1</sup>, Qingsong Yu <sup>2</sup> and Hongmin Sun <sup>3,\*</sup>

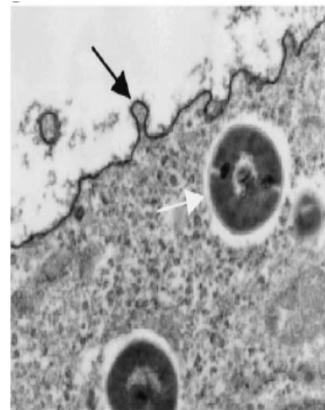
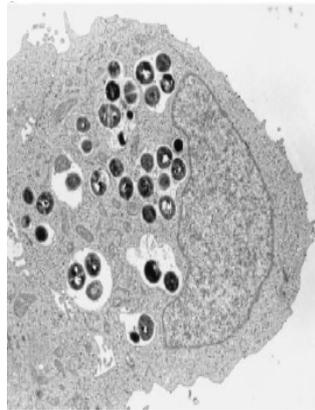


## Chronicité et persistance MECANISMES BACTERIENS

BIOFILM



**VIE INTRACELLULAIRE**



SMALL  
COLONY VARIANT  
(SCV)



**Van de Velde H.**

Etude sur le mécanisme de la virulence du staphylocoque pyogène.

*La Cellule* 1894;10:403-60.



## THE SURVIVAL OF STAPHYLOCOCCI WITHIN HUMAN LEUKOCYTES\*

BY DAVID E. ROGERS, † M.D., AND RALPH TOMPSETT, M.D.

*(From the Department of Medicine, New York Hospital-Cornell Medical Center, New York)*

PLATES 8 TO 10

(Received for publication, October 10, 1951)

*Staphylococcus aureus* persistence in non-professional phagocytes

Bettina Löffler\*, Lorena Tuchscher, Silke Niemann, Georg Peters

International Journal of Medical Microbiology 304 (2014) 170-176

Décrit avec de nombreux types cellulaires

- Cellules endothéliales
- Cellules épithéliales
- Kératinocytes
- Fibroblastes
- Leucocytes

# IOA et réservoir intracellulaire

## *Staphylococcus aureus* persistence in non-professional phagocytes

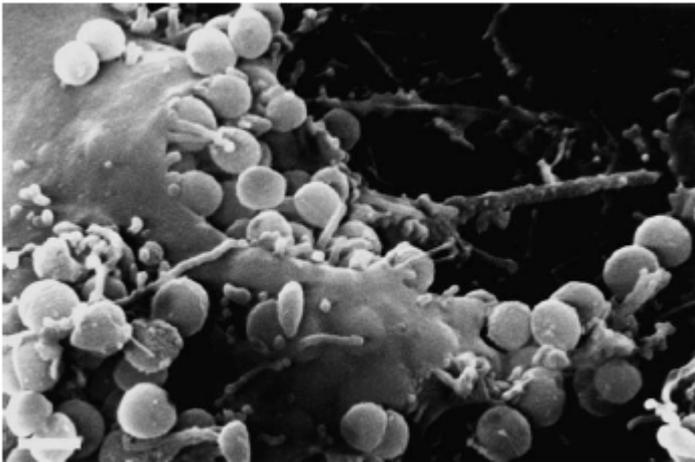
Bettina Löffler\*, Lorena Tuchscher, Silke Niemann, Georg Peters

International Journal of Medical Microbiology 304 (2014) 170-176

Décrit avec de nombreux types cellulaires

- Cellules endothéliales
- Cellules épithéliales
- Kératinocytes
- Fibroblastes
- Leucocytes
- .... **et les cellules osseuses !**

En culture



Ostéoblaste endocytant des *S. aureus*

Ellington *et al.* J Bone Joint Surg Br 2003

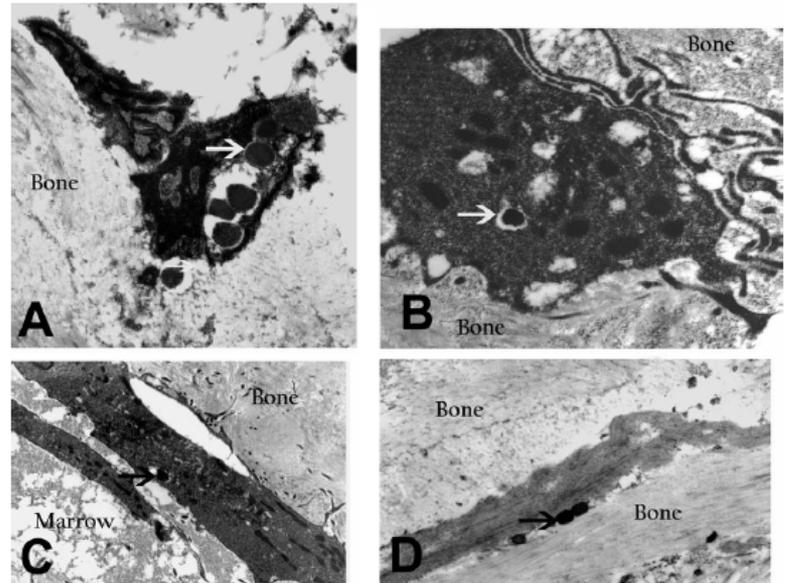
Mini Review

## Interaction of staphylococci with bone

John A. Wright, Sean P. Nair\*

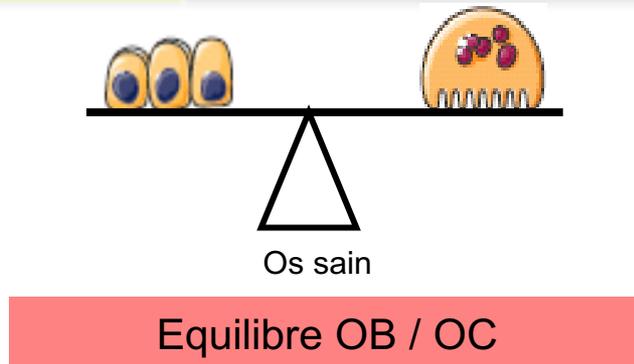
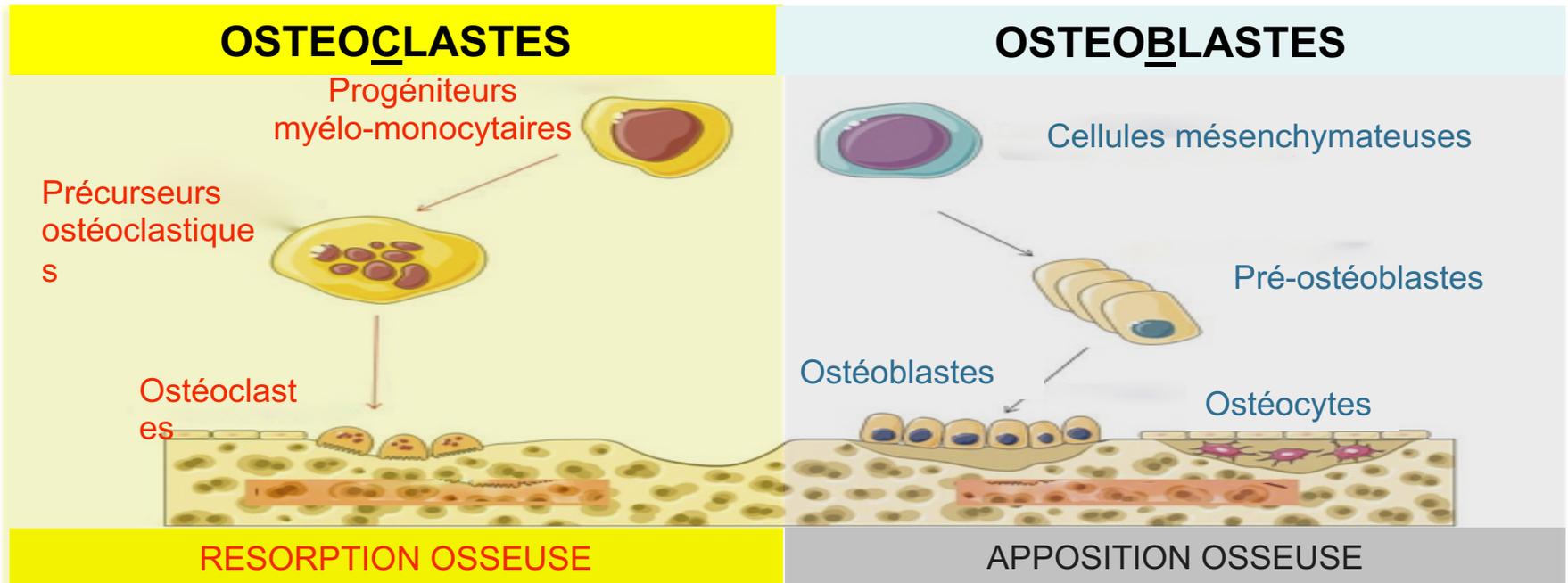
International Journal of Medical Microbiology 300 (2010) 193-204

In vivo (patient atteint d'ostéomyélite récurrente)

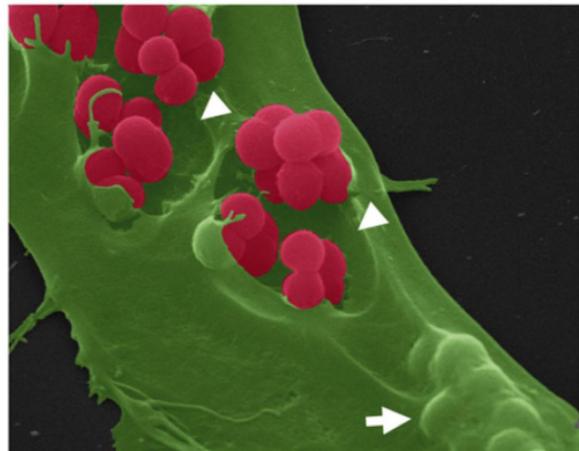
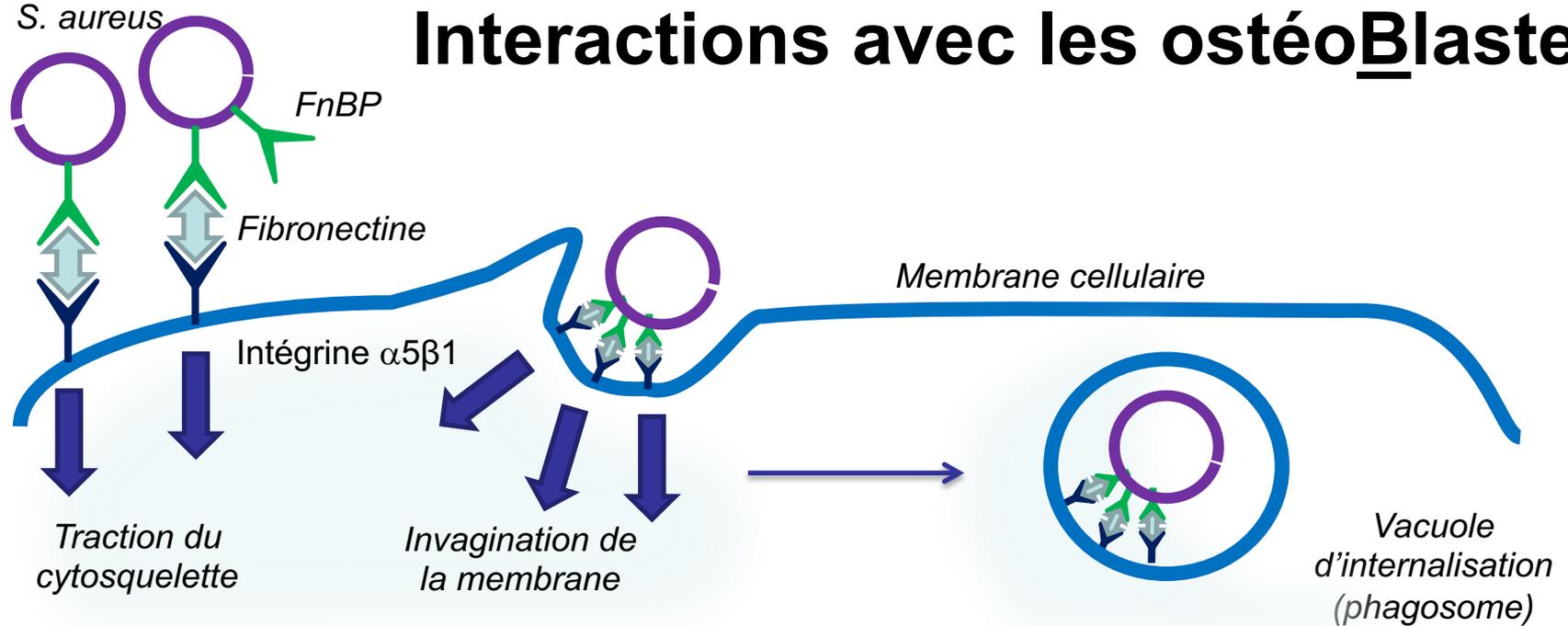


Bosse *et al.* J Bone Joint Surg Am 2005

# Interaction avec les cellules osseuses

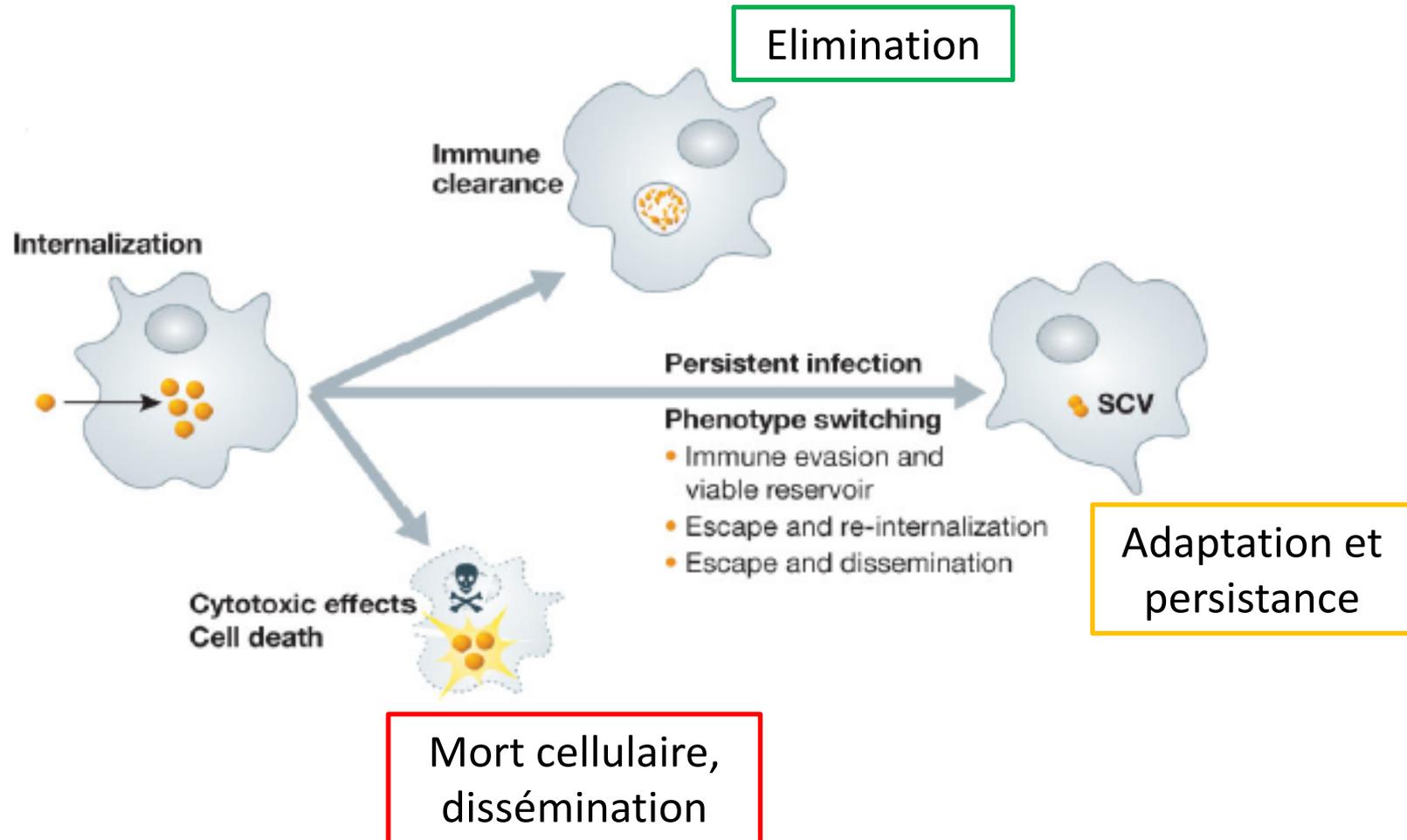


## Interactions avec les ostéoBlastes

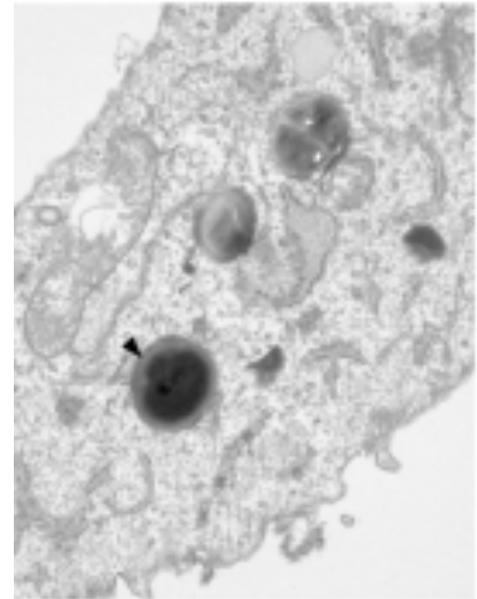
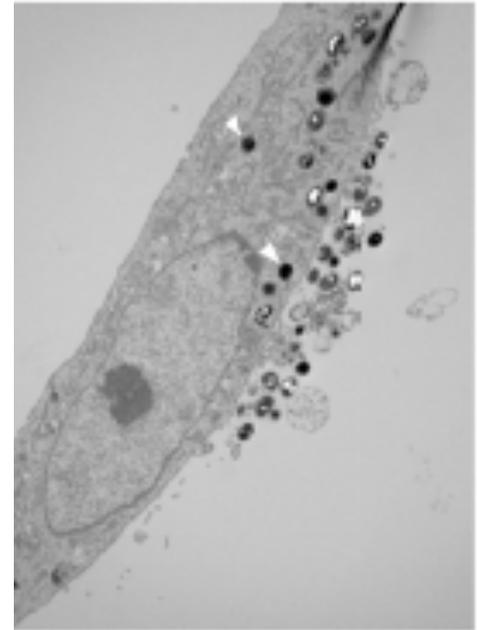
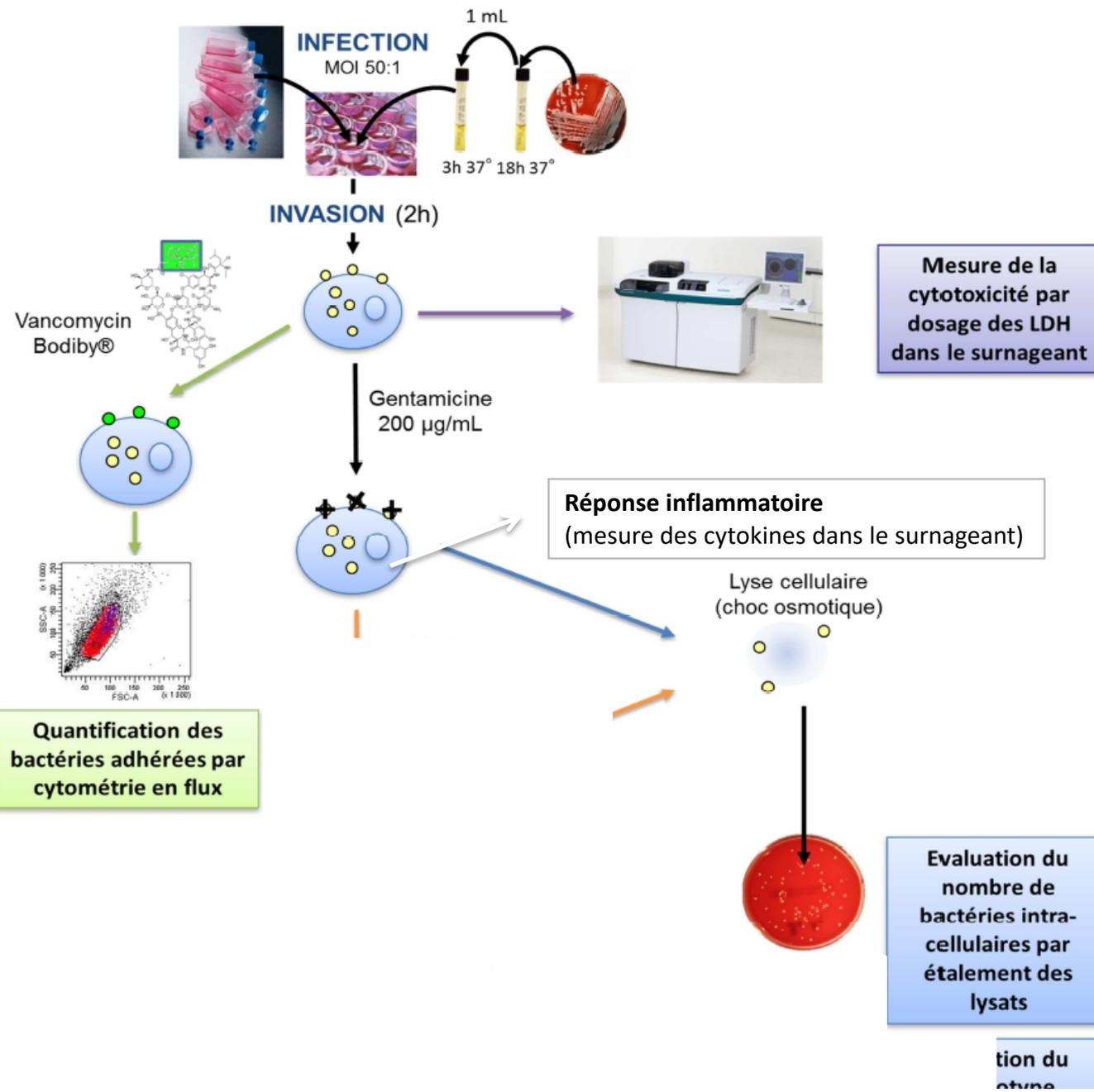


Microscopie électronique  
Hoffmann *et al.*  
Eur J Cell Biol 2011

# Devenir intracellulaire de *S. aureus* dans les OB



# IOA et réservoir intracellulaire OB



tion du  
ctyne

# MRSA

## HA-MRSA (n=15)

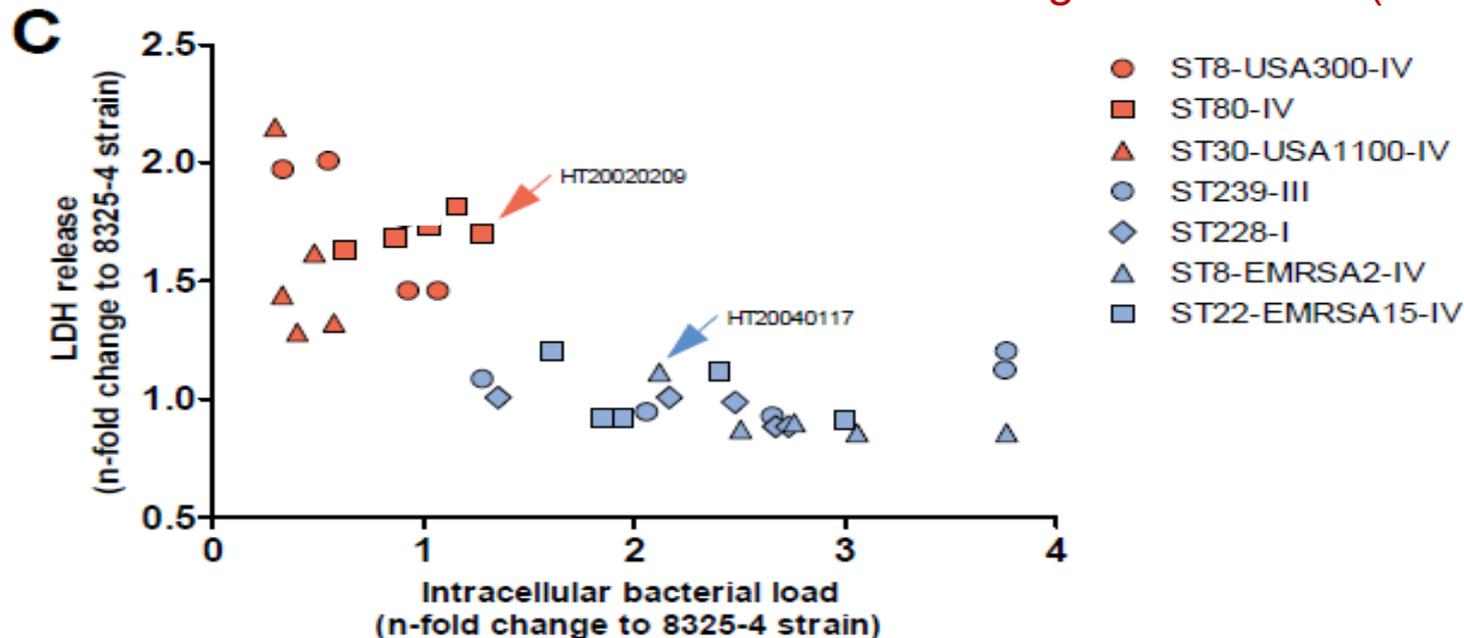
- Infections post-opératoires
- Sur matériel
- Indolentes : chronicisation, récidence
- **Faible cytotoxicité**
- **Survie intracellulaire +++**

## PSMs of Hypervirulent *Staphylococcus aureus* Act as Intracellular Toxins That Kill Infected Osteoblasts

Jean-Philippe Rasigade<sup>1,2,3\*</sup>, Sophie Trouillet-Assant<sup>1</sup>, Tristan Ferry<sup>1</sup>, Binh An Diep<sup>4</sup>, Anaïs Sapin<sup>3</sup>, Yannick Lhoste<sup>3</sup>, Jérémy Ranfaing<sup>1</sup>, Cédric Badiou<sup>1</sup>, Yvonne Benito<sup>2</sup>, Michèle Bes<sup>2</sup>, Florence Couzon<sup>1</sup>, Sylvestre Tigaud<sup>3</sup>, Gérard Lina<sup>1,2</sup>, Jérôme Etienne<sup>1,2</sup>, François Vandenesch<sup>1,2</sup>, Frédéric Laurent<sup>1,2,3</sup>

## CA-MRSA (n=20)

- Ostéomyélites (enfants) +++
- Progression rapide, inflammation majeure
- destruction osseuse, dommages tissulaire
- **Cytotoxicité +++**
- **Faible survie intracellulaire**
- **Dommages tissulaires (rôle de la PVL)**

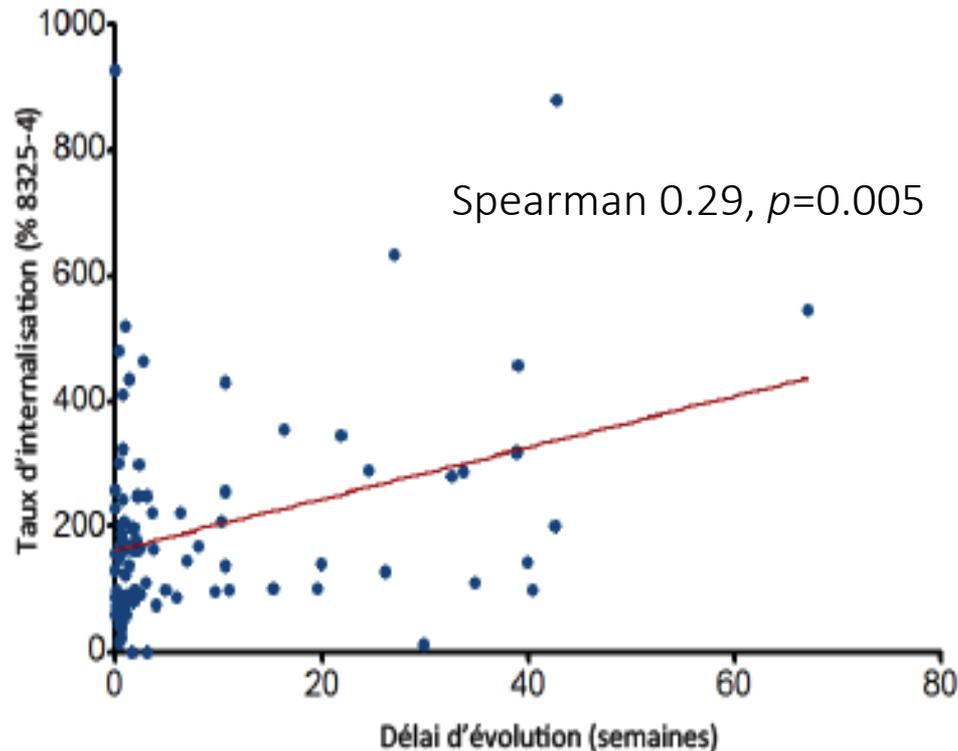


## MSSA

**Delta-toxin production deficiency in *Staphylococcus aureus*: a diagnostic marker of bone and joint infection chronicity linked with osteoblast invasion and biofilm formation**

*Clin Microbiol Infect* 2015; **21**: 568.e1–568.e11

F. Valour<sup>1,2,3,4</sup>, J.-P. Rasigade<sup>2,3,4</sup>, S. Trouillet-Assant<sup>3</sup>, J. Gagnaire<sup>2</sup>, A. Bouaziz<sup>1</sup>, J. Karsenty<sup>1</sup>, C. Lacour<sup>2</sup>, M. Bes<sup>2,3</sup>, S. Lustig<sup>3,4,5</sup>, T. Bénet<sup>6</sup>, C. Chidiac<sup>1,3,4</sup>, J. Etienne<sup>2,3,4</sup>, F. Vandenesch<sup>2,3,4</sup>, T. Ferry<sup>1,3,4</sup> and F. Laurent<sup>2,3,4</sup>, on behalf of the Lyon BJI Study Group

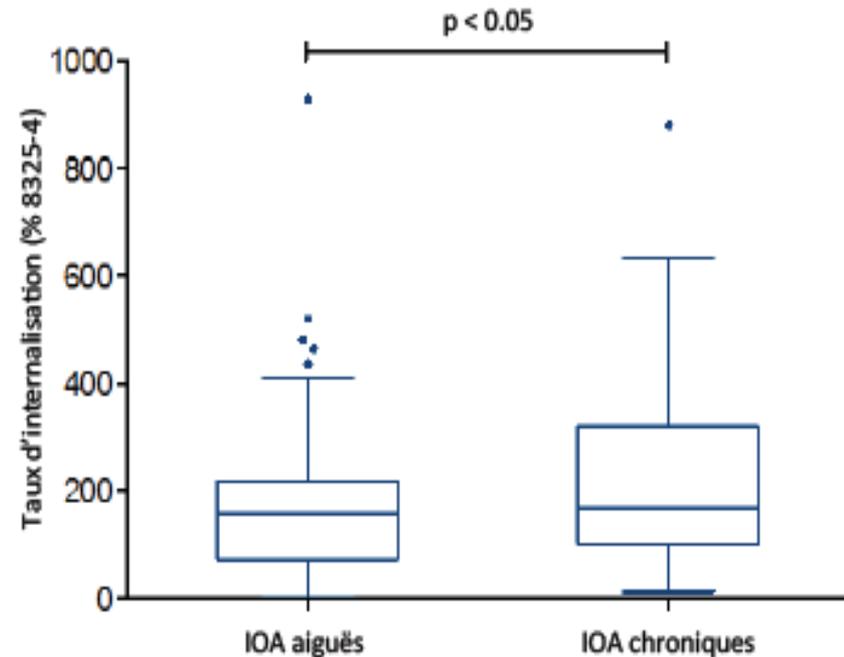


95 couples patient-souche inclus

IOA aiguës  
n=64

IOA chroniques  
n=31

Délai d'évolution > 4 semaines



## Persistence : fond génétique ou adaptation ?

Cellular Microbiology (2016) 18(10), 1405–1414

doi:10.1111/cmi.12582  
First published online 1 April 2016

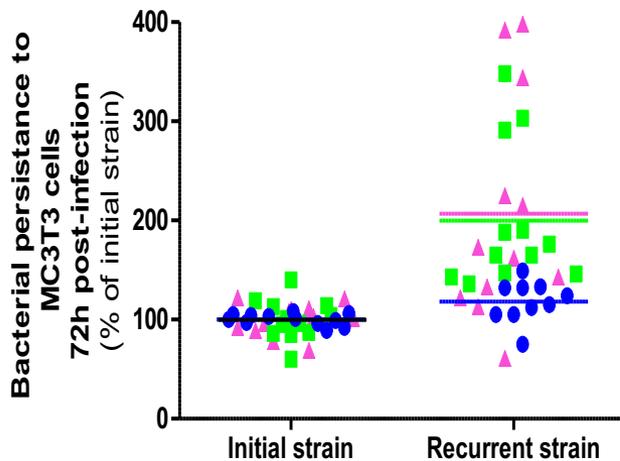
### Adaptive processes of *Staphylococcus aureus* isolates during the progression from acute to chronic bone and joint infections in patients

Sophie Trouillet-Assant,<sup>1,2\*,†</sup> Lucie Lelièvre,<sup>1,†</sup>  
Patricia Martins-Simões,<sup>1,2</sup> Luiz Gonzaga,<sup>3</sup>  
Jason Tasse,<sup>1,2</sup> Florent Valour,<sup>1,4</sup>  
Jean-Philippe Rasigade,<sup>1,2,5</sup> François Vandenesch,<sup>1,2,5</sup>  
Rafael Lucas Muniz Guedes,<sup>3</sup>  
Ana Tereza Ribeiro de Vasconcelos,<sup>3</sup>  
Jocelyne Caillon,<sup>6</sup> Sebastien Lustig,<sup>7</sup> Tristan Ferry,<sup>1,4</sup>  
Cédric Jacqueline,<sup>6,‡</sup> Guilherme Loss de Moraes<sup>3,‡</sup> and  
Frédéric Laurent<sup>1,2,5,‡</sup>

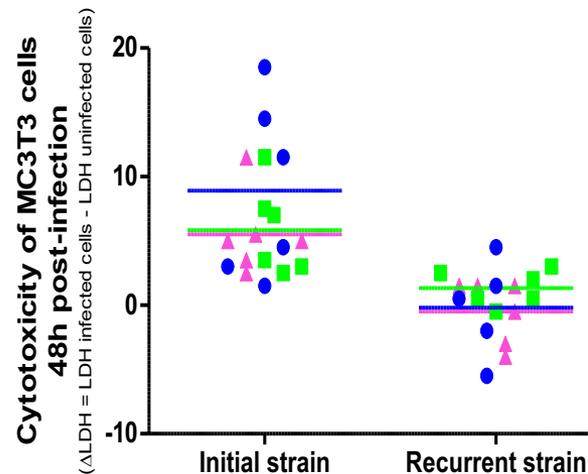
<sup>1</sup>Centre International de Recherche en Infectiologie, INSERM U1111, Pathogenesis of staphylococcal infections, University of Lyon 1, Lyon, France.

in the intracellular compartments of host bone cells, were less cytotoxic and induced less mortality in a mouse infection model compared with the initial isolates despite the lack of significant changes at the genomic level. These findings suggest that *S. aureus* BJI chronicization is associated with an *in vivo* bacterial phenotypical adaptation that leads to decreased virulence and host immune escape, which is linked to increased intraosteoblastic persistence and biofilm formation.

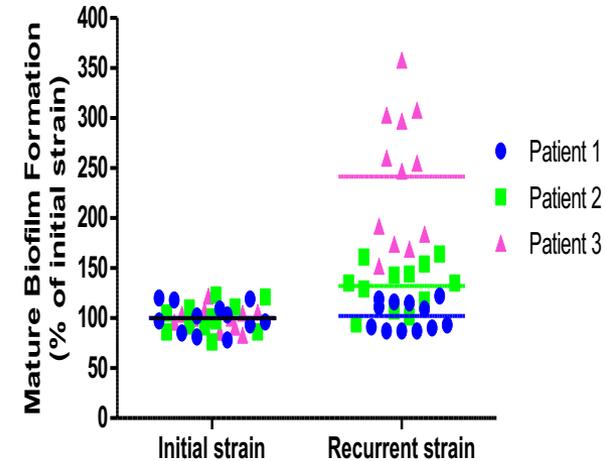
Patient no.	Sex, age (year)	Site of infection	Duration of symptoms (days) <sup>a</sup>	Surgical treatment	Duration of antibiotherapy (days)	Time to failure or relapse (days) <sup>b</sup>
1	M, 26	Tibia osteosynthesis material	12	Material removed	82	0
2	M, 80	Total knee arthroplasty	3	Irrigation and debridement	191	10
3	F, 82	Total hip arthroplasty	3	Irrigation and debridement	98	36



↑ Persistence



↓ Cytotoxicité



↑ Biofilm

**PHENOMENES ADAPTATIFS assurant une augmentation de la capacité de persistance au cours du développement de l'IOA chronique**

## Persistence : fond génétique ou adaptation ?

Cellular Microbiology (2016) 18(10), 1405–1414

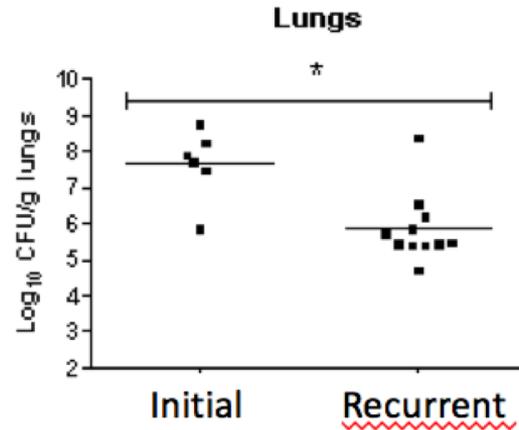
doi:10.1111/cmi.12582  
First published online 1 April 2016

**Adaptive processes of *Staphylococcus aureus* isolates during the progression from acute to chronic bone and joint infections in patients**

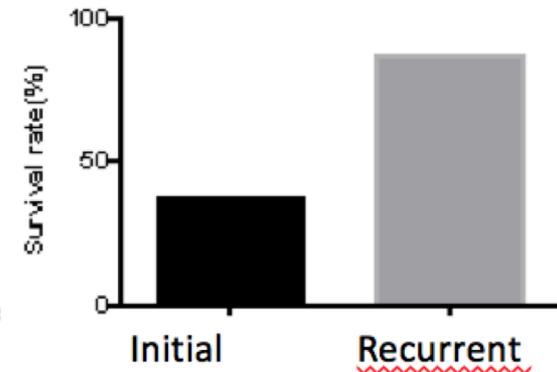
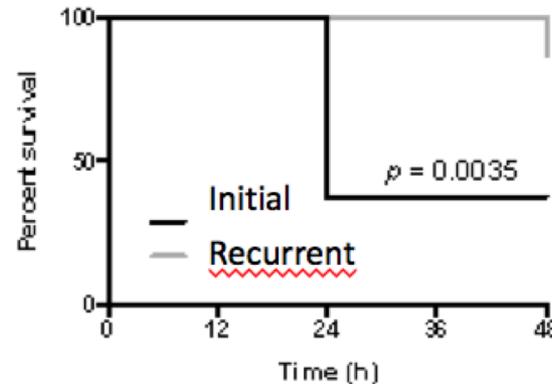
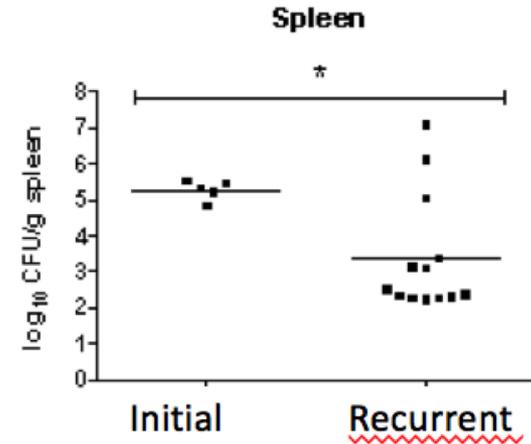
Sophie Trouillet-Assant,<sup>1,2\*,†</sup> Lucie Lelièvre,<sup>1,†</sup>  
Patrícia Martins-Simões,<sup>1,2</sup> Luiz Gonzaga,<sup>3</sup>  
Jason Tasse,<sup>1,2</sup> Florent Valour,<sup>1,4</sup>  
Jean-Philippe Rasiqade,<sup>1,2,5</sup> François Vandenesch,<sup>1,2,5</sup>  
Rafael Lucas Muniz Guedes,<sup>3</sup>  
Ana Tereza Ribeiro de Vasconcelos,<sup>3</sup>  
Jocelyne Caillon,<sup>6</sup> Sebastien Lustig,<sup>7</sup> Tristan Ferry,<sup>1,4</sup>  
Cédric Jacqueline,<sup>6,‡</sup> Guilherme Loss de Morais<sup>3,‡</sup> and  
Frédéric Laurent<sup>1,2,5,‡</sup>

<sup>1</sup>Centre International de Recherche en Infectiologie,  
INSERM U1111, Pathogenesis of staphylococcal  
infections, University of Lyon 1, Lyon, France.

48H



Modèle pneumopathie



**PHENOMENES ADAPTATIFS assurant une augmentation de la capacité de persistance au cours du développement de l'IOA chronique**

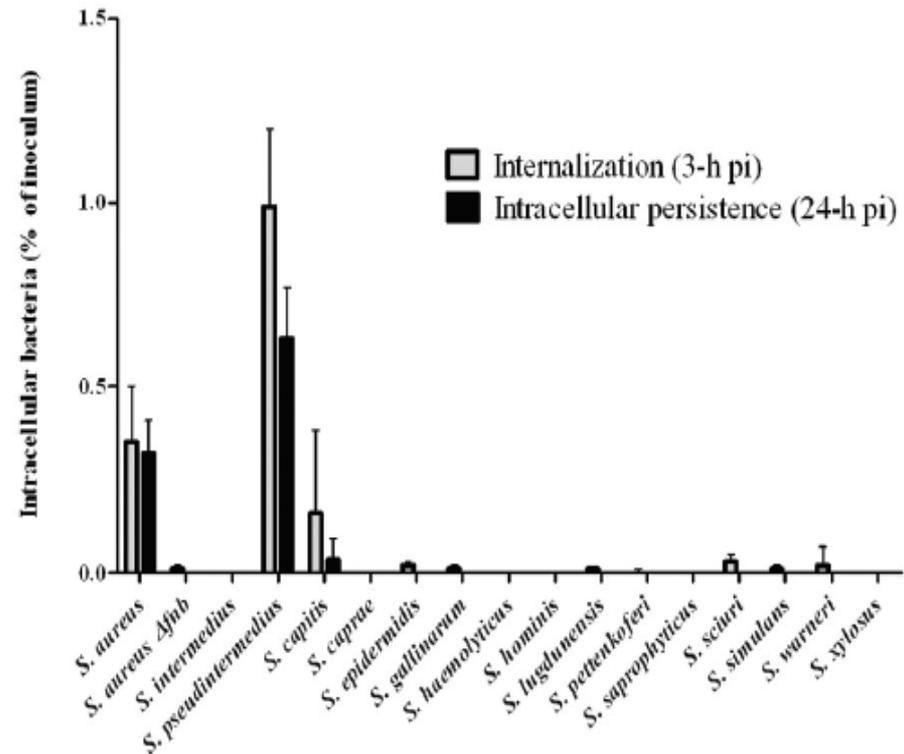
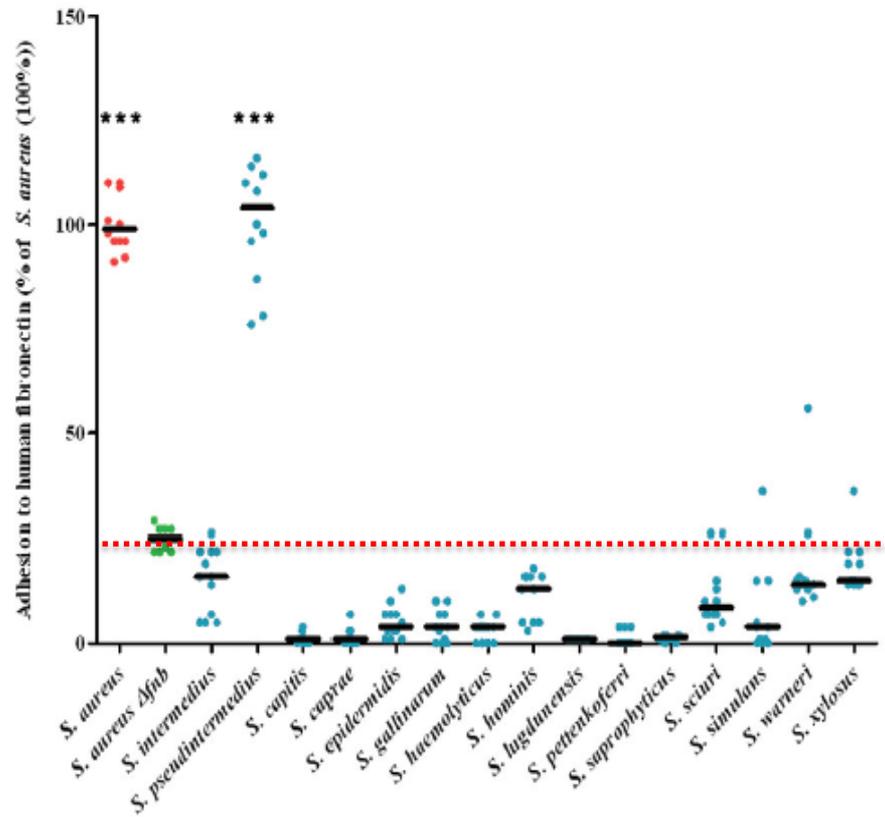
# IOA et réservoir intracellulaire OB

## Pathophysiological Mechanisms of *Staphylococcus Non-aureus* Bone and Joint Infection: Interspecies Homogeneity and Specific Behavior of *S. pseudintermedius*

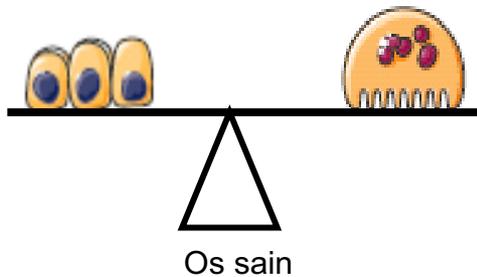
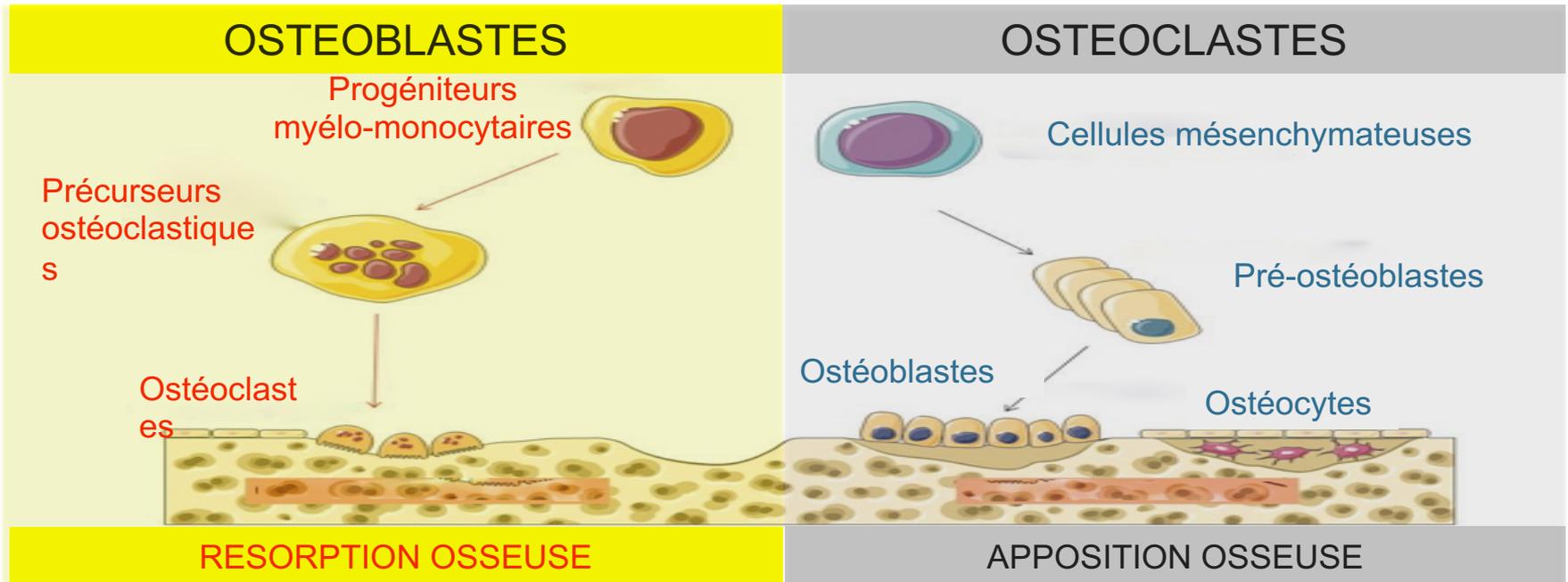
Yousef Maall<sup>1,2</sup>, Patrícia Martins-Silvões<sup>1,2</sup>, Florent Valour<sup>1,3</sup>, Daniel Bouvard<sup>4,5</sup>, Jean-Philippe Rasigade<sup>1,6</sup>, Michele Bes<sup>6</sup>, Marisa Haenni<sup>7</sup>, Tristan Ferry<sup>1,3</sup>, Frédéric Laurent<sup>1,2,6,7\*</sup> and Sophie Trouillet-Assant<sup>1,2†</sup>

Evaluation de l'adhésion et internalisation dans les ostéoblastes de 16 espèces de SCN (souches cliniques responsables d'IOA)

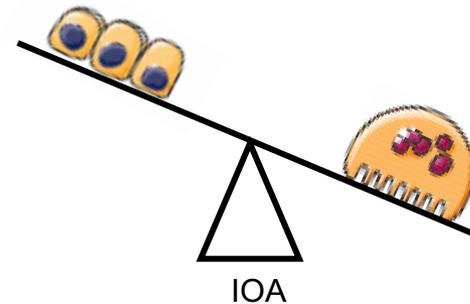
**Hétérogénéité de capacité d'internalisation et de persistance des SCN**  
**Oui pour *S. pseudintermedius*, *S. schleiferi*, *S. argenteus*, ...**



# Interaction avec les cellules osseuses : ostéoClastes



Equilibre OB / OC

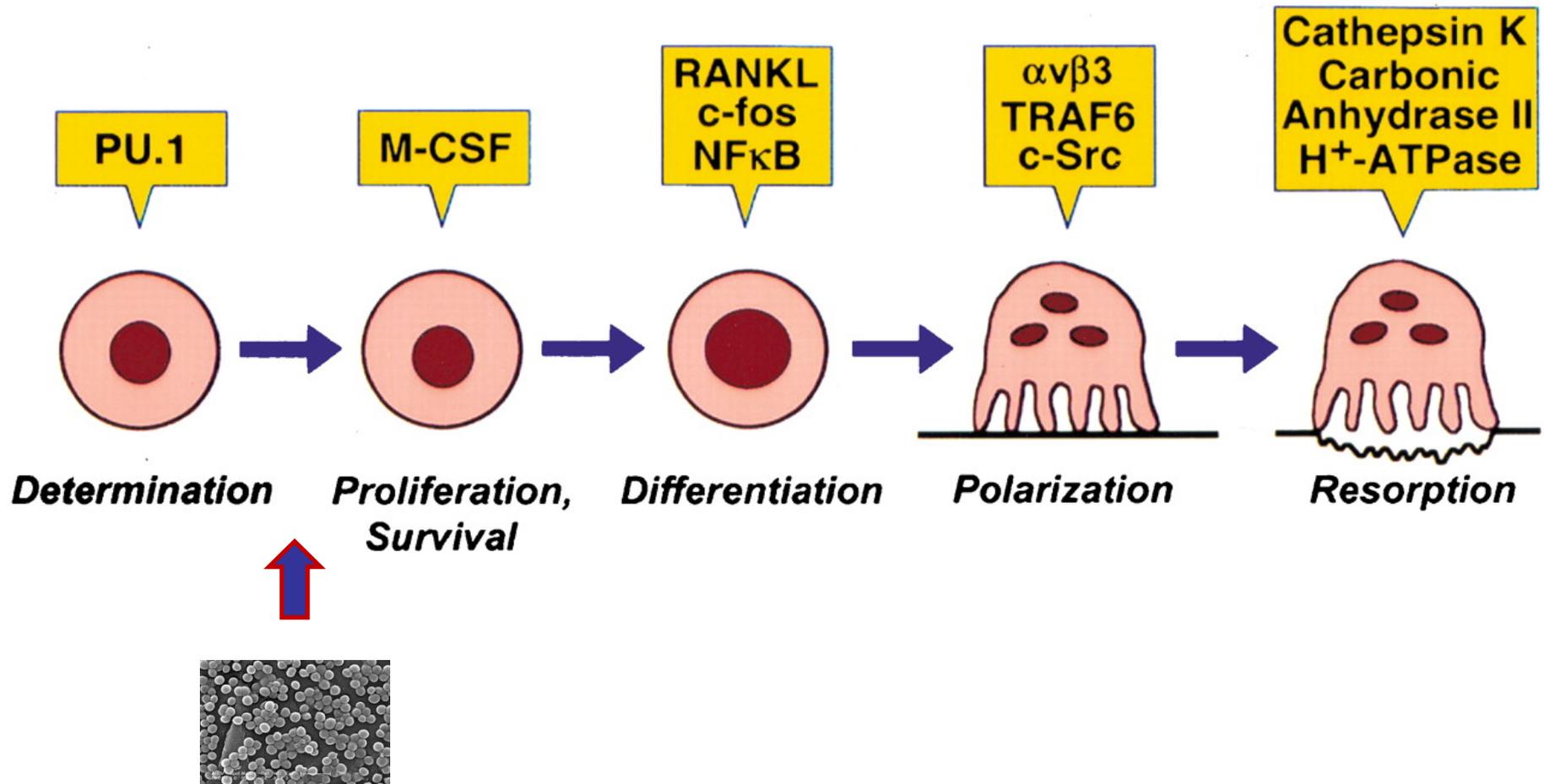


Ostéolyse progressive

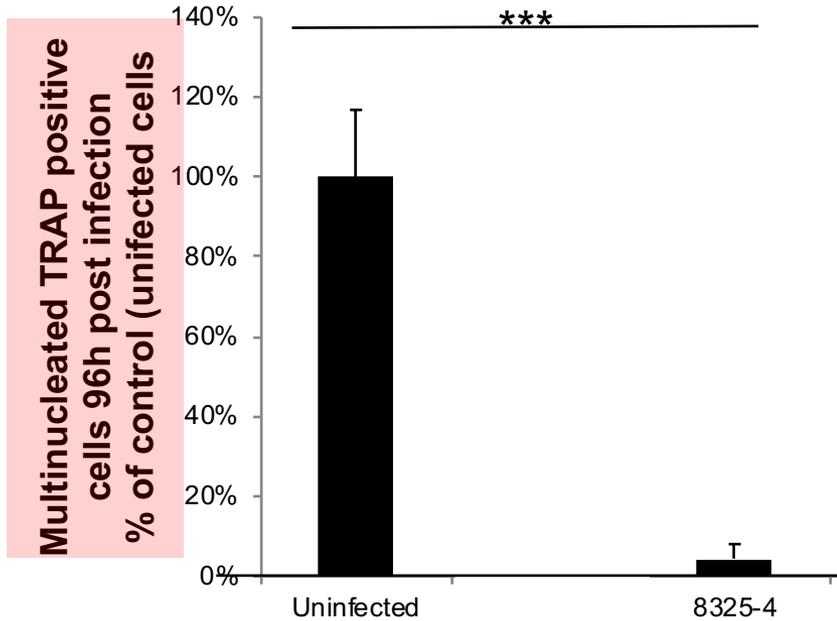
- Descellement prothétique
- Séquestres



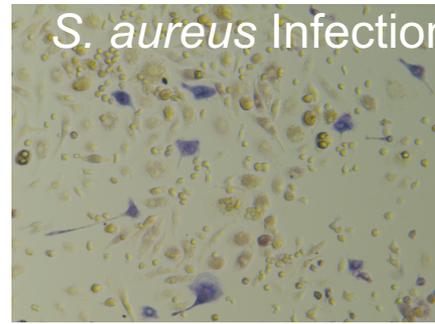
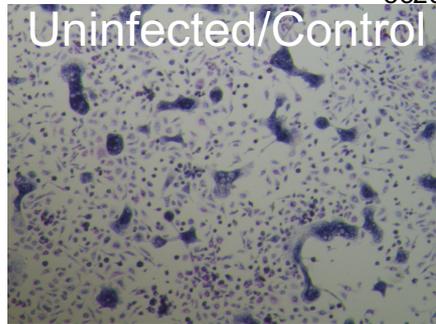
## Interaction avec les ostéoClastes



# IOA et réservoir intracellulaire OC

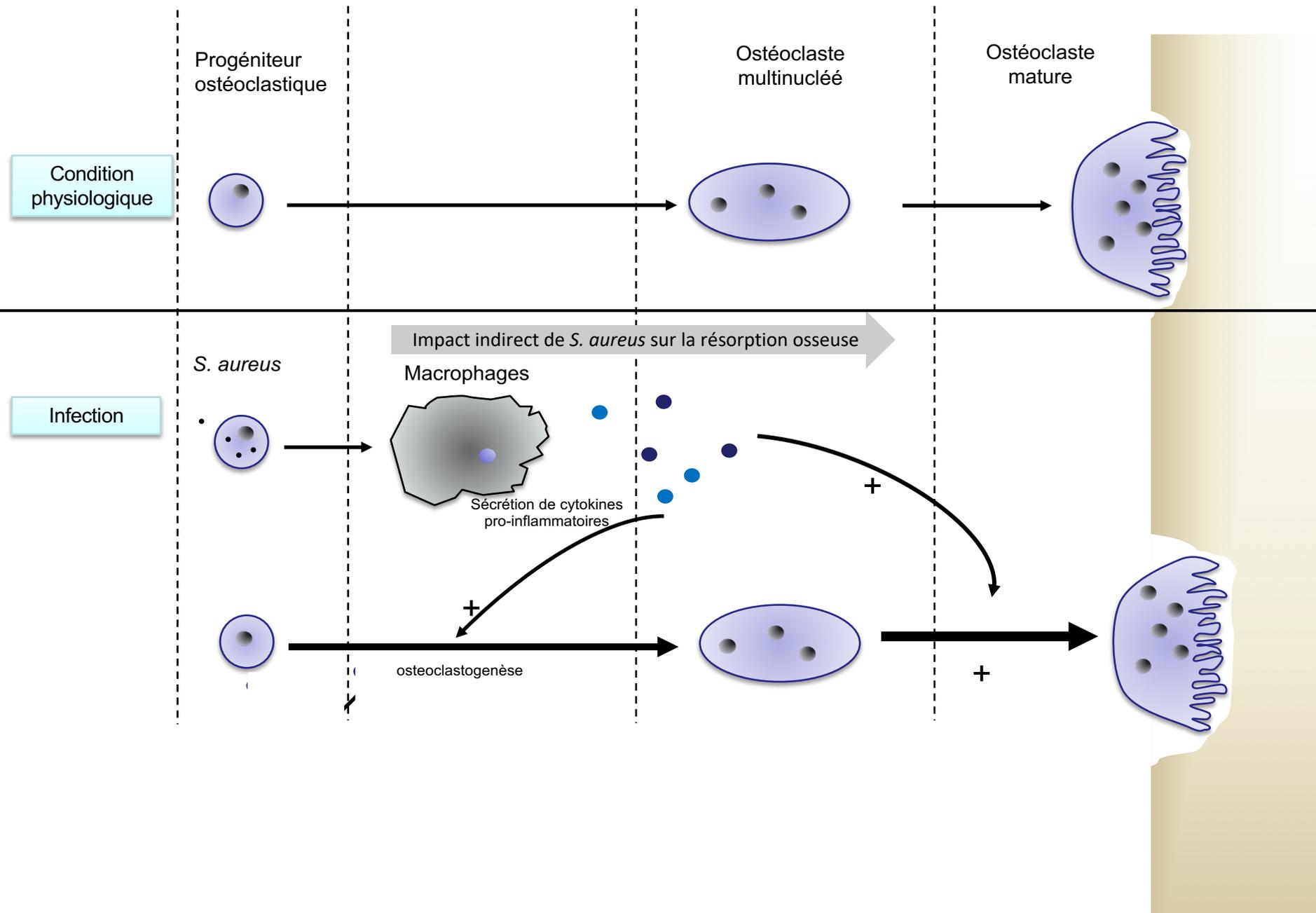


Infection par *S. aureus*  
Inhibition de  
l'ostéoclastogenèse

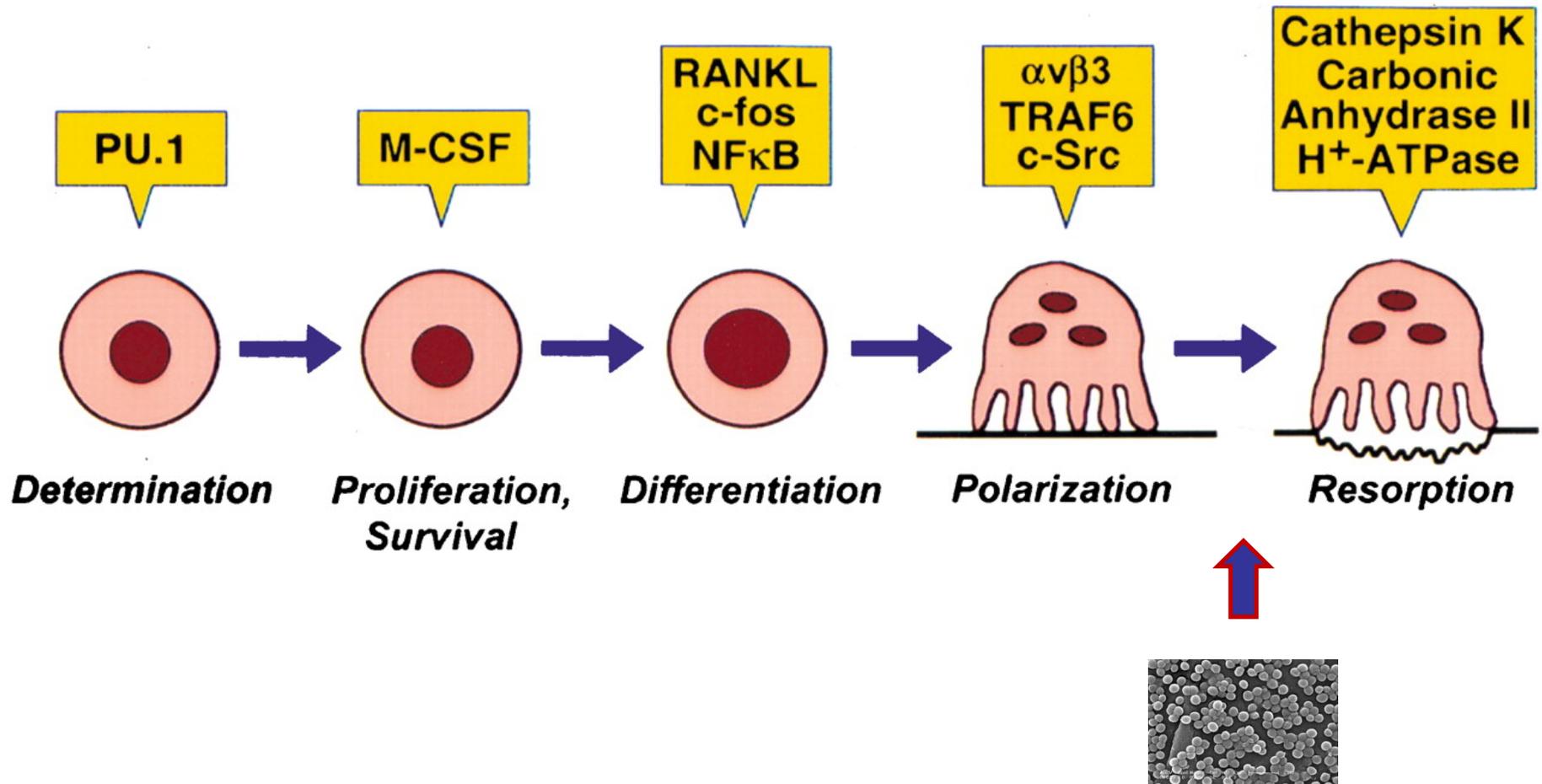


- Typage cytométrique = **macrophages**
- **Relargage de cytokines pro-inflammatoires**
- Surnageant = **boost de la résorption osseuse** par des ostéoclastes non infectés

# IOA et réservoir intracellulaire OC

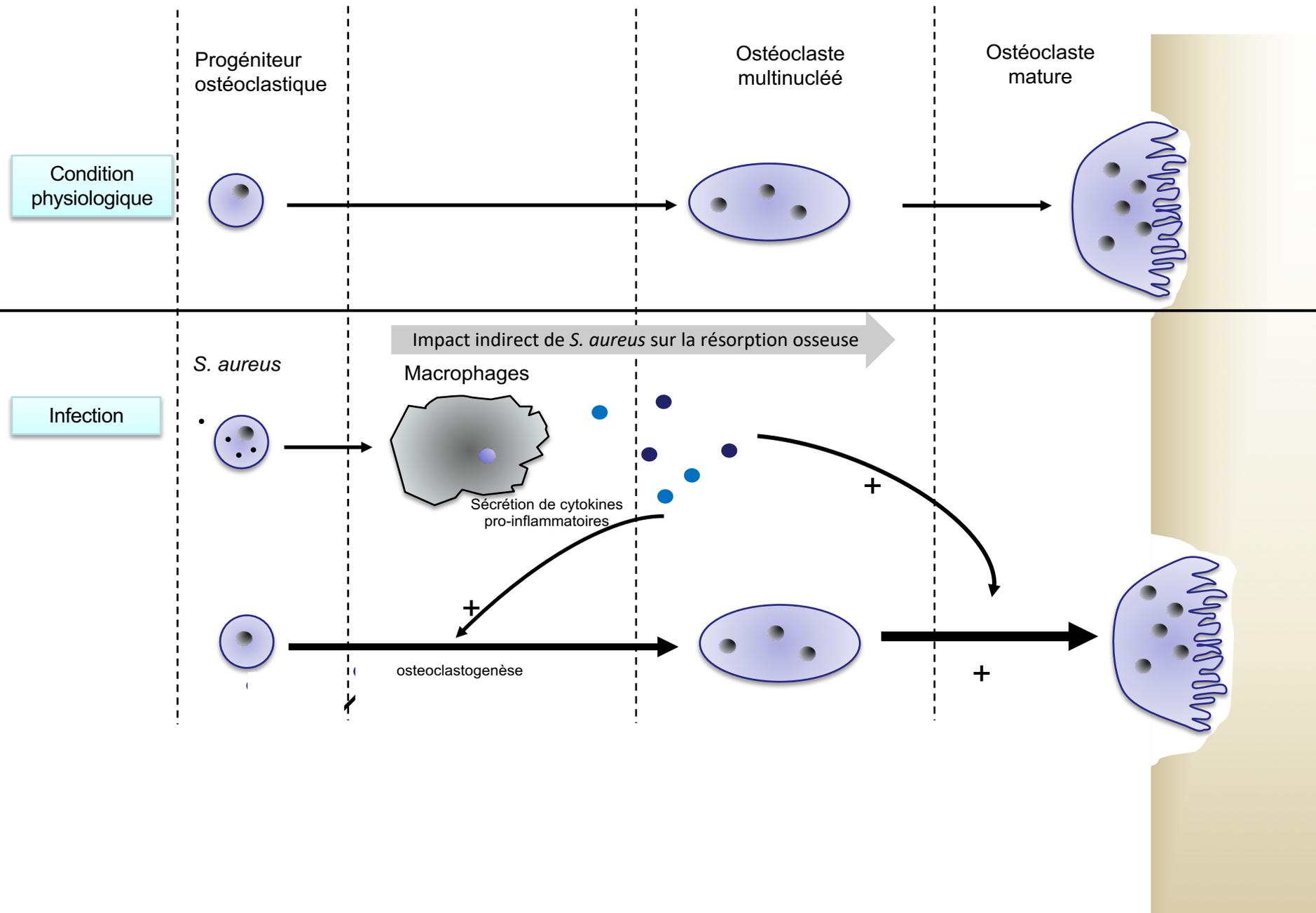


# IOA et réservoir intracellulaire OC

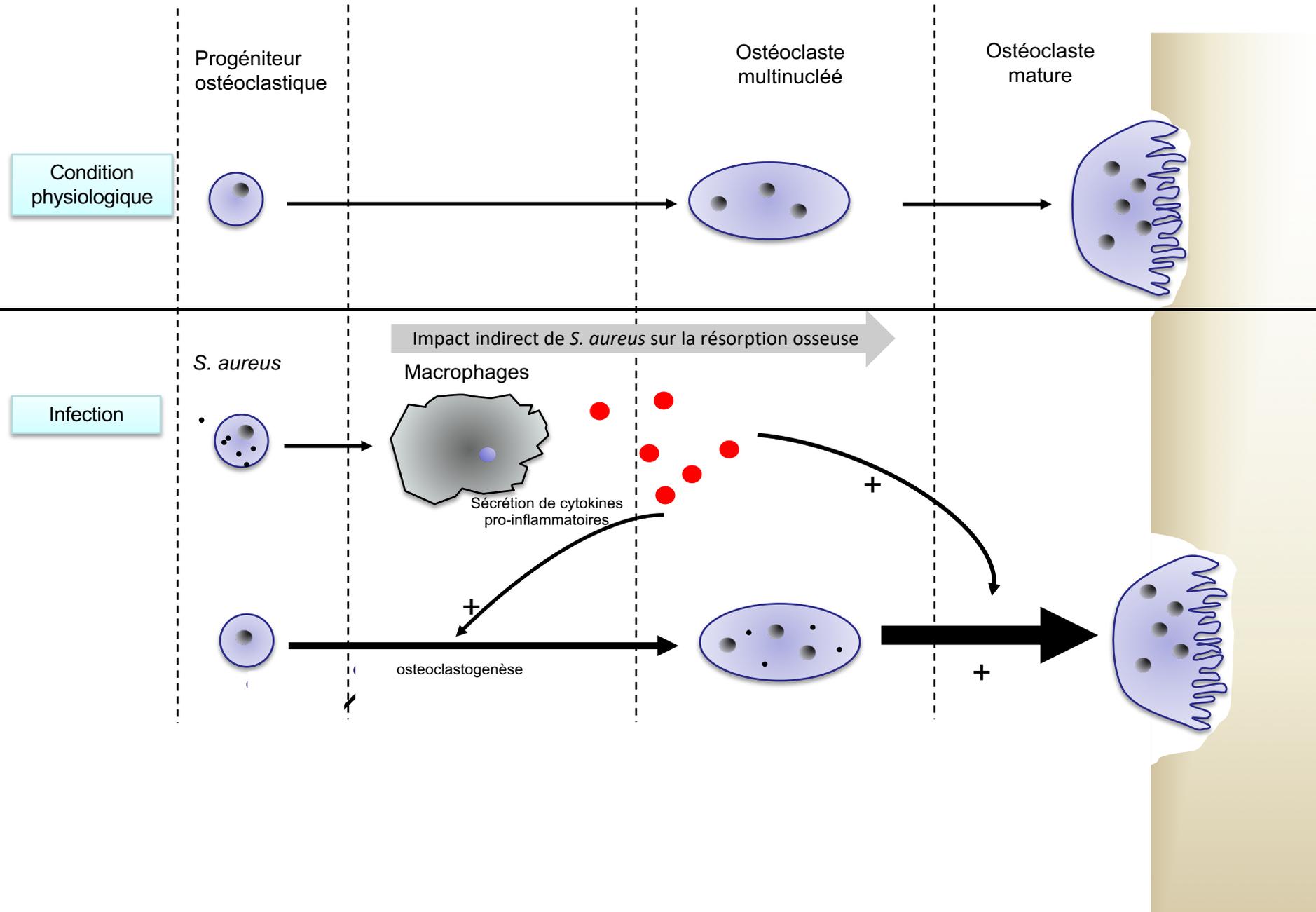




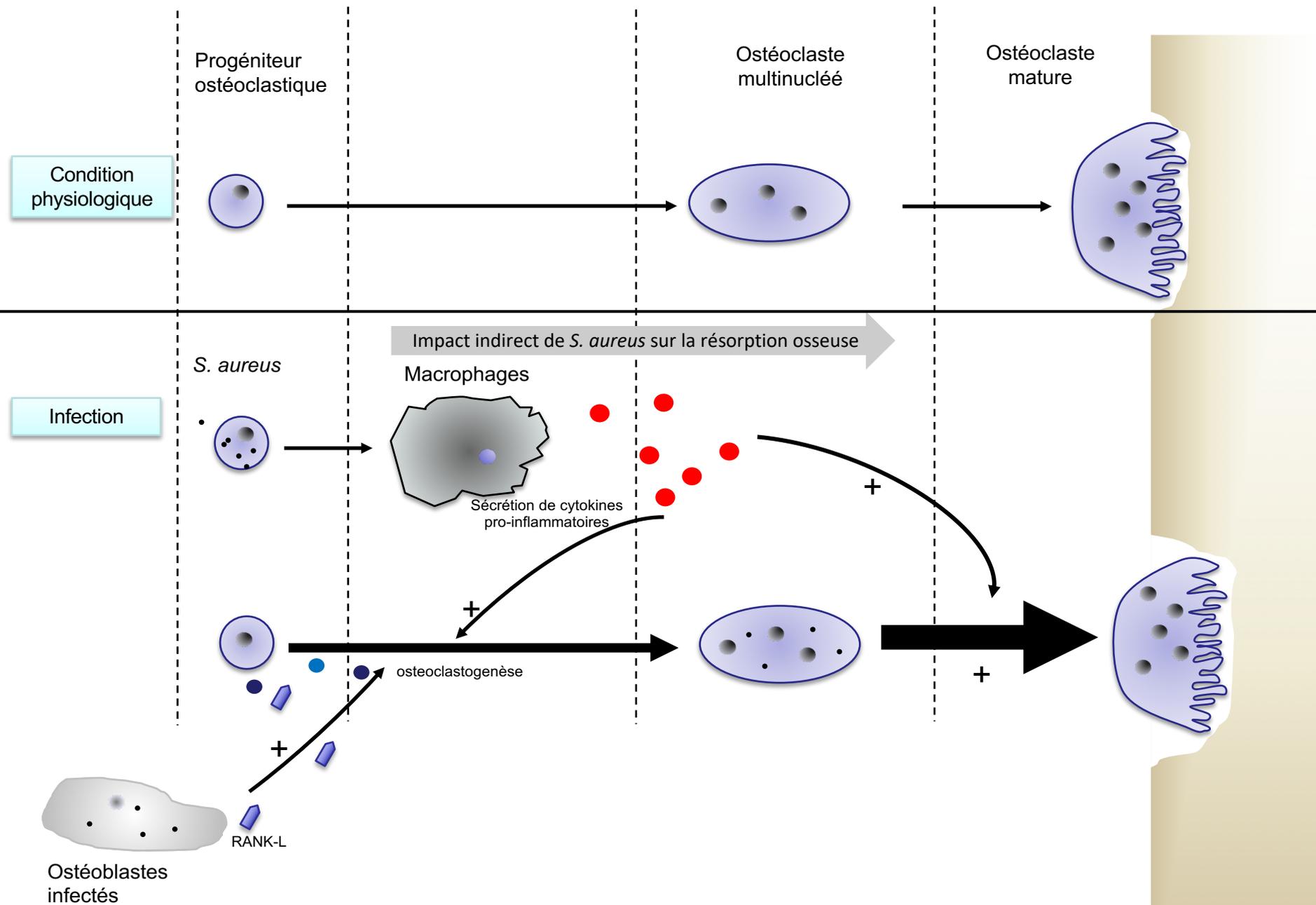
# IOA et réservoir intracellulaire OC



# IOA et réservoir intracellulaire OC

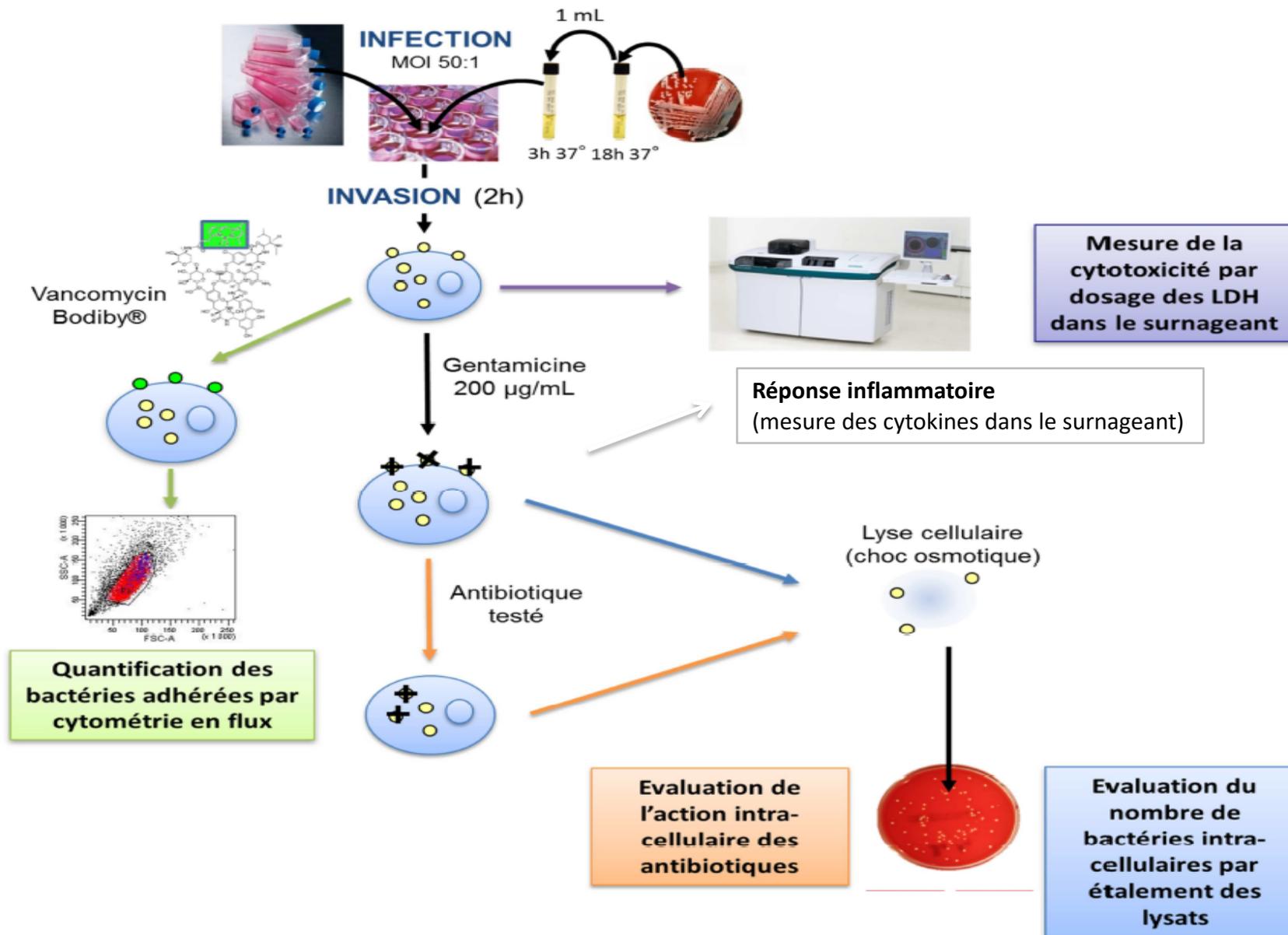


# IOA et réservoir intracellulaire OC





# FOCUS : réservoir intracellulaire OB et thérapeutique



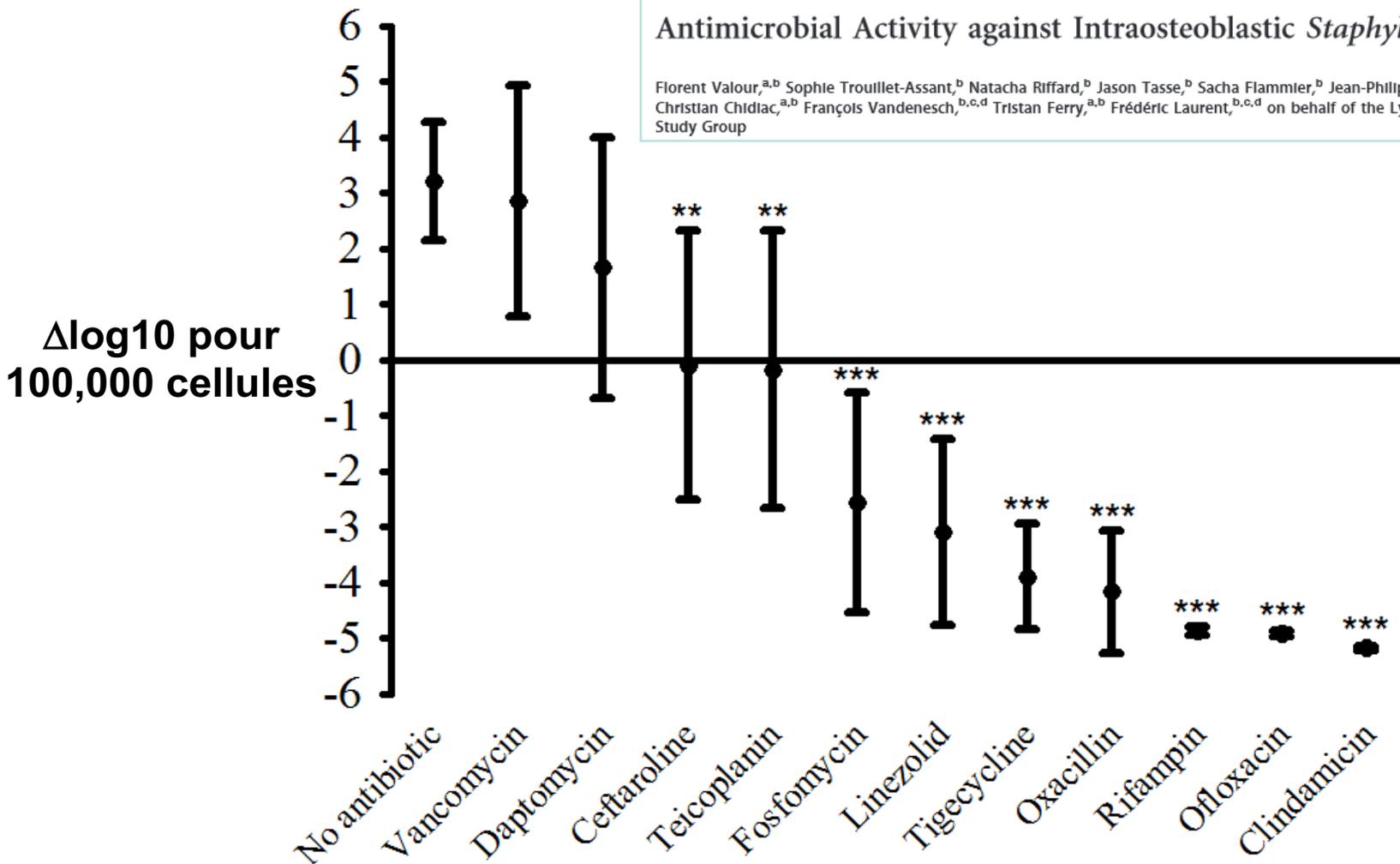


# FOCUS : réservoir intracellulaire et thérapeutique

  
Journals.ASM.org

Antimicrobial Activity against Intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*

Florent Valour,<sup>a,b</sup> Sophie Trouillet-Assant,<sup>b</sup> Natacha Riffard,<sup>b</sup> Jason Tasse,<sup>b</sup> Sacha Flammler,<sup>b</sup> Jean-Philippe Rasigade,<sup>b,c</sup> Christian Chidiac,<sup>a,b</sup> François Vandenesch,<sup>b,c,d</sup> Tristan Ferry,<sup>a,b</sup> Frédéric Laurent,<sup>b,c,d</sup> on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group



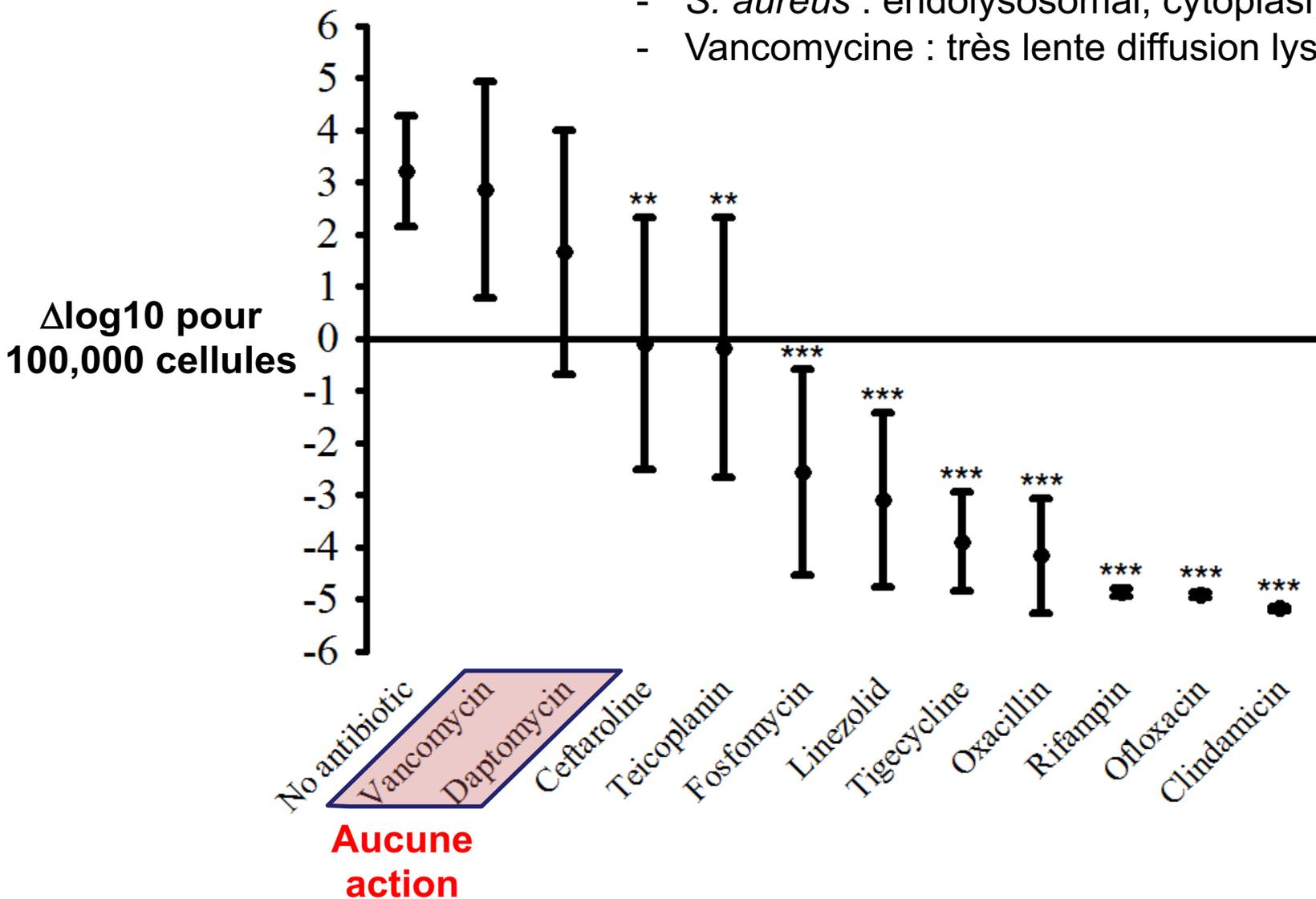
Concentrations utilisées = concentrations osseuses



# FOCUS : réservoir intracellulaire et thérapeutique

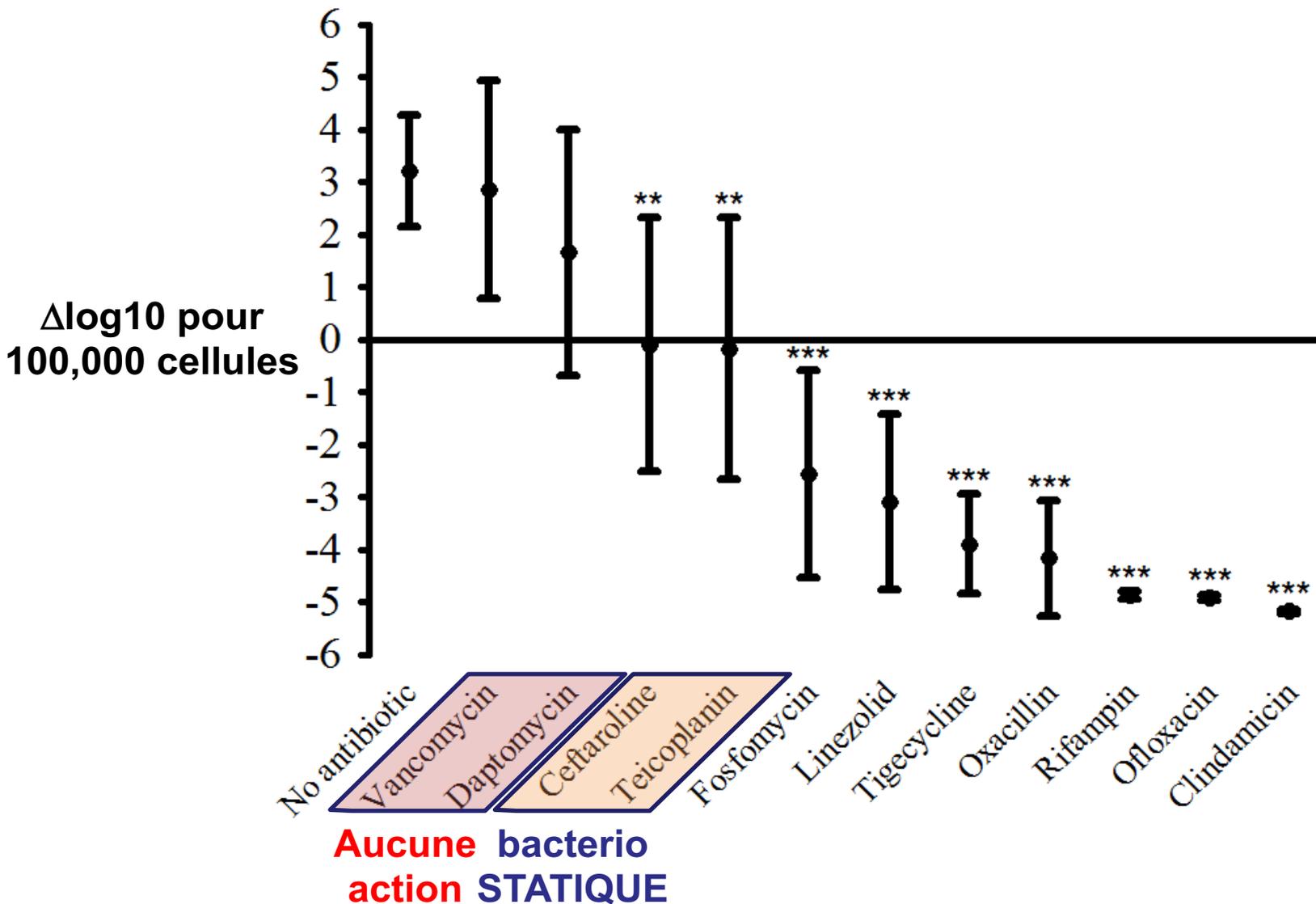
## Importance de la localisation intra-cellulaire

- *S. aureus* : endolysosomal, cytoplasme (30%)
- Vancomycine : très lente diffusion lysosomale





# FOCUS : réservoir intracellulaire et thérapeutique

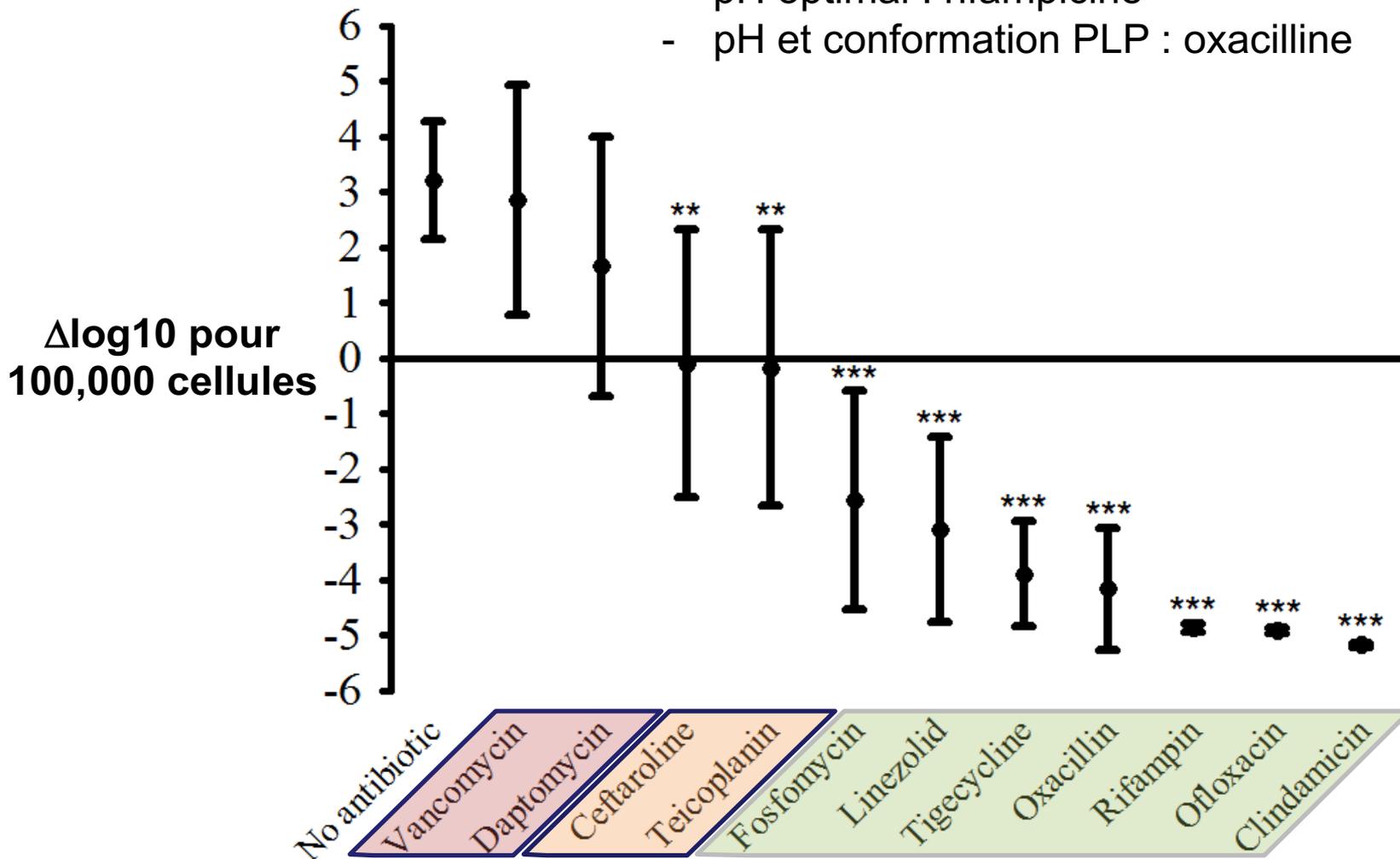




# FOCUS : réservoir intracellulaire et thérapeutique

## Importance des conditions physico-chimiques

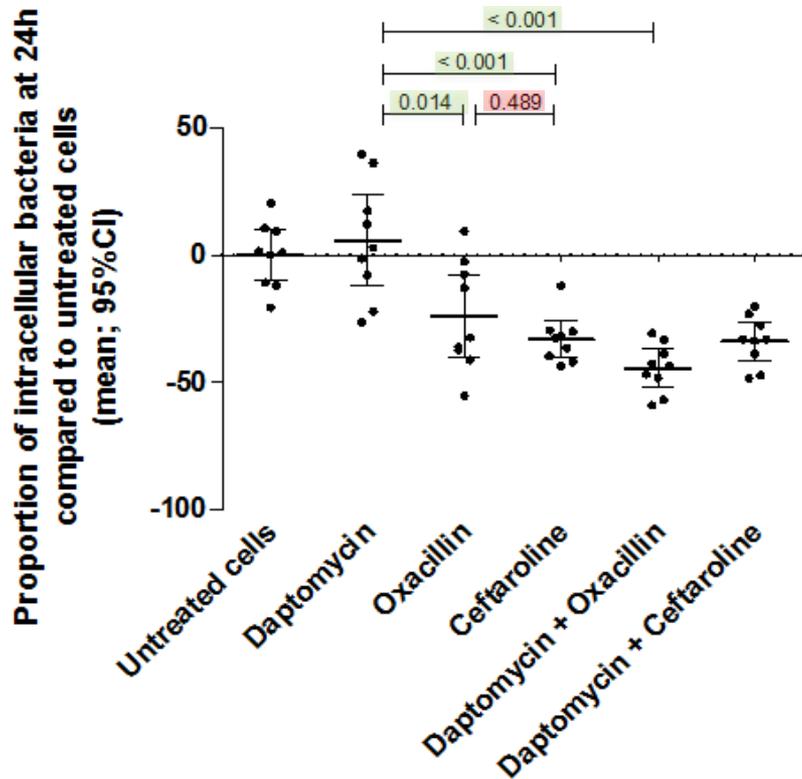
- pH optimal : rifampicine
- pH et conformation PLP : oxacilline



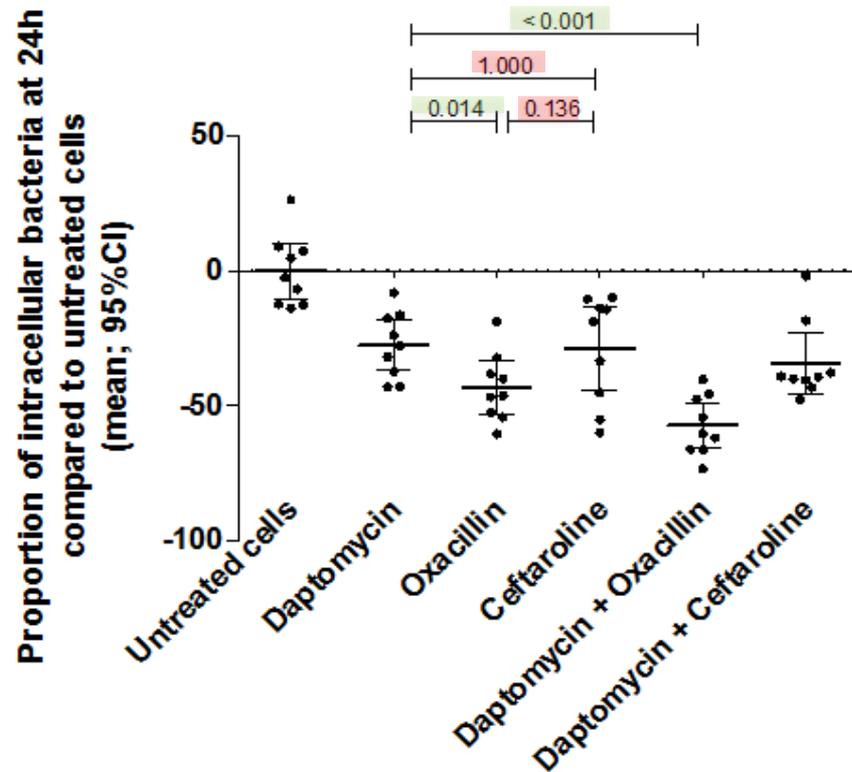


# FOCUS : réservoir intracellulaire et thérapeutique

## MSSA

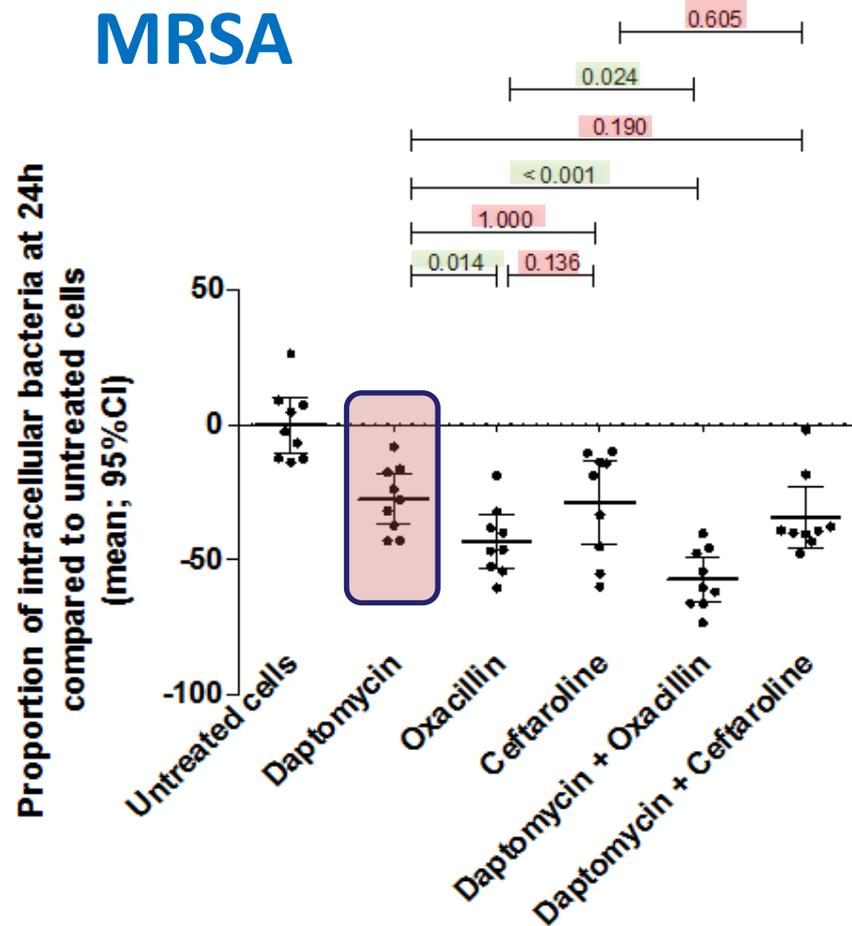
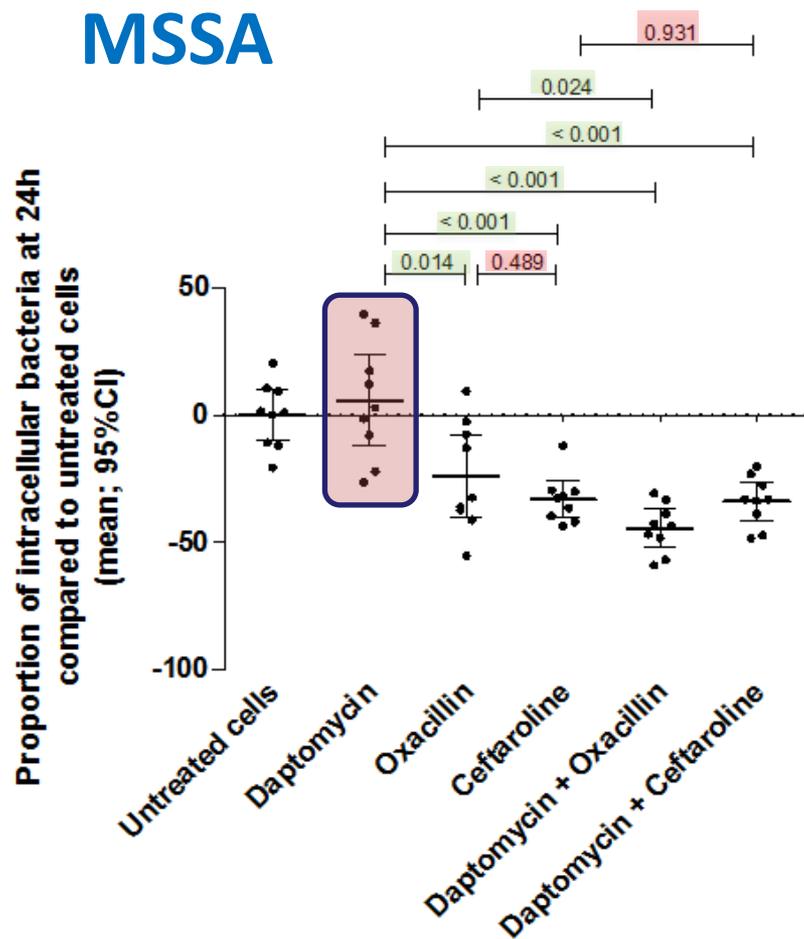


## MRSA





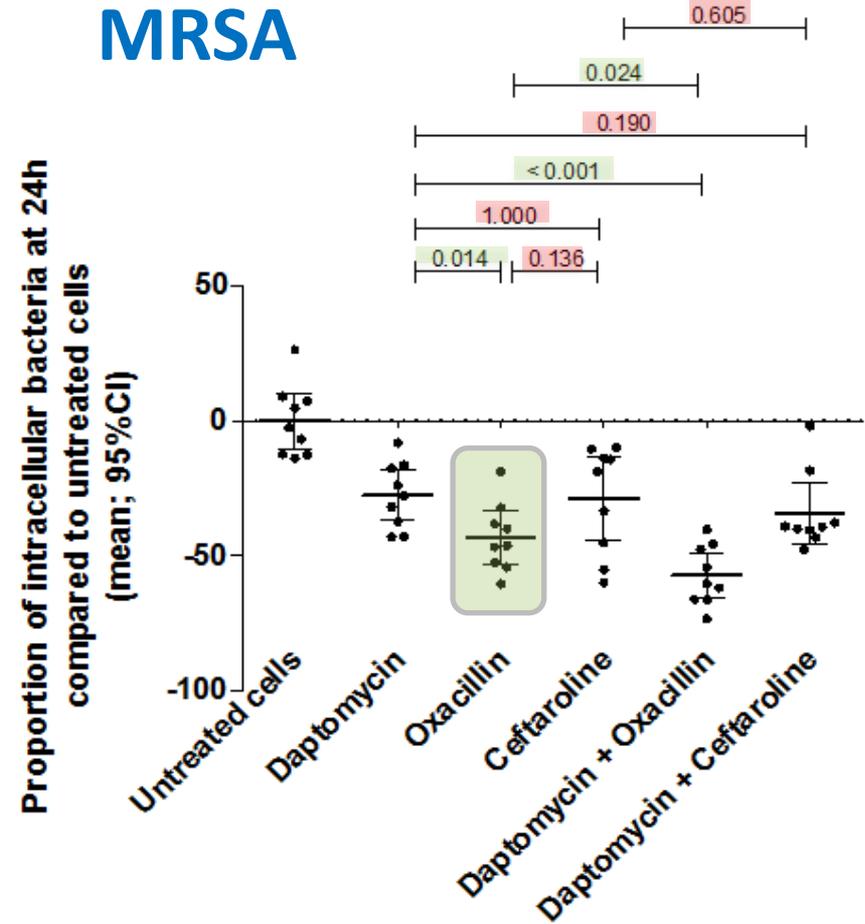
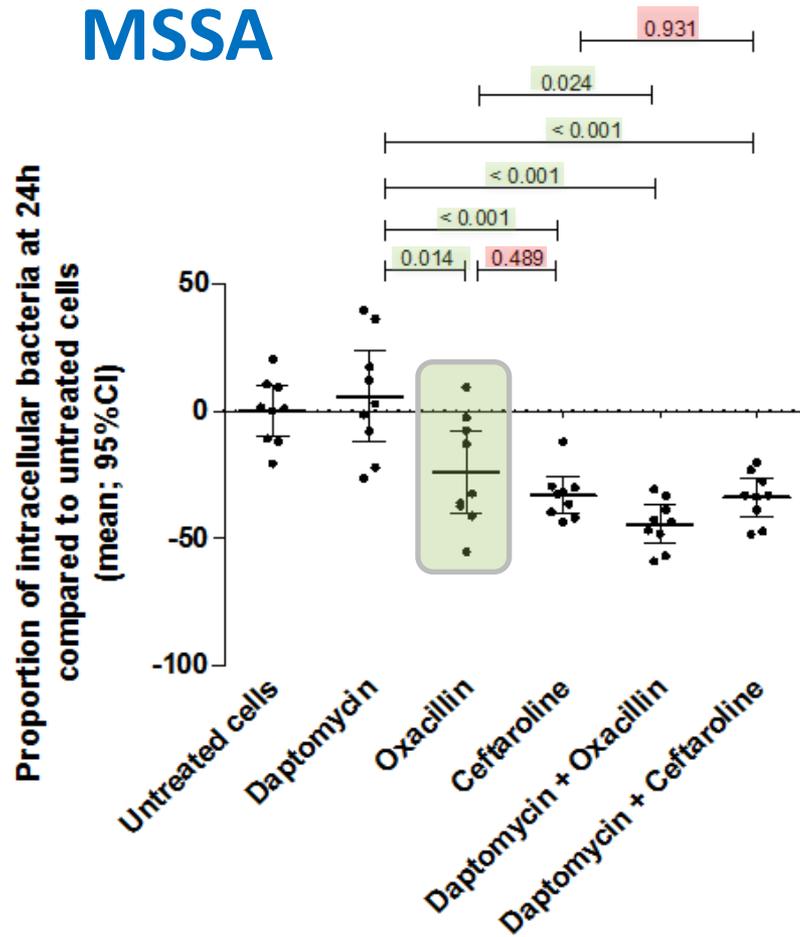
# FOCUS : réservoir intracellulaire et thérapeutique



→ Confirmation of the weak intraosteoblastic activity of daptomycin against MSSA/MRSA



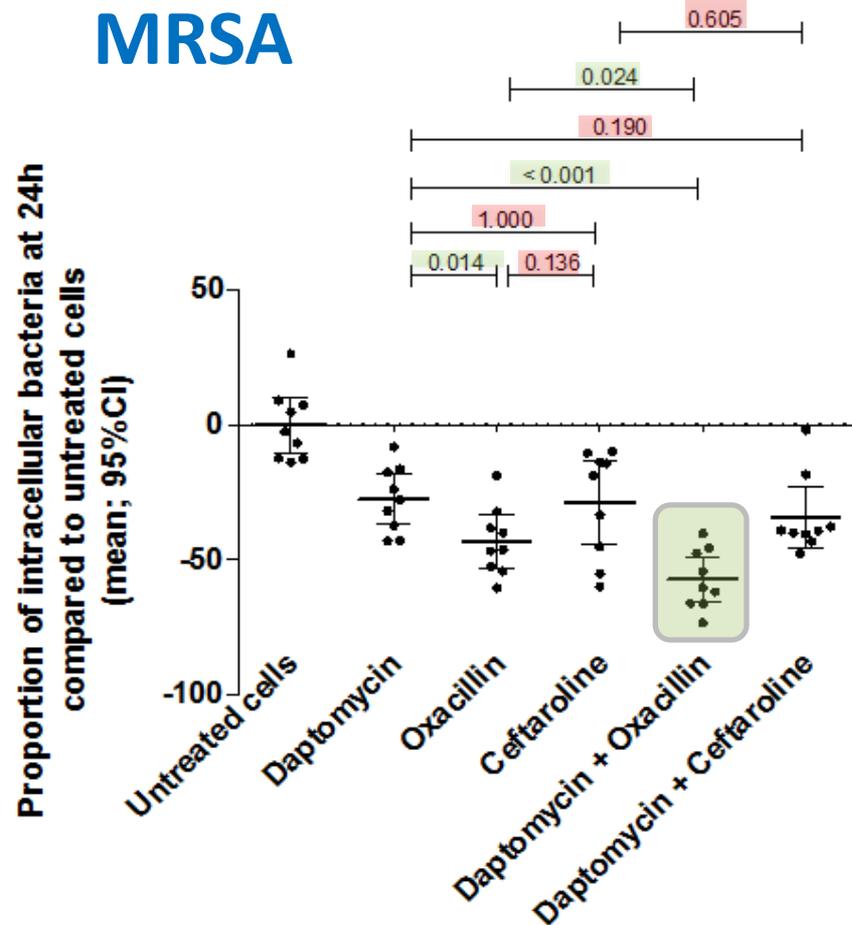
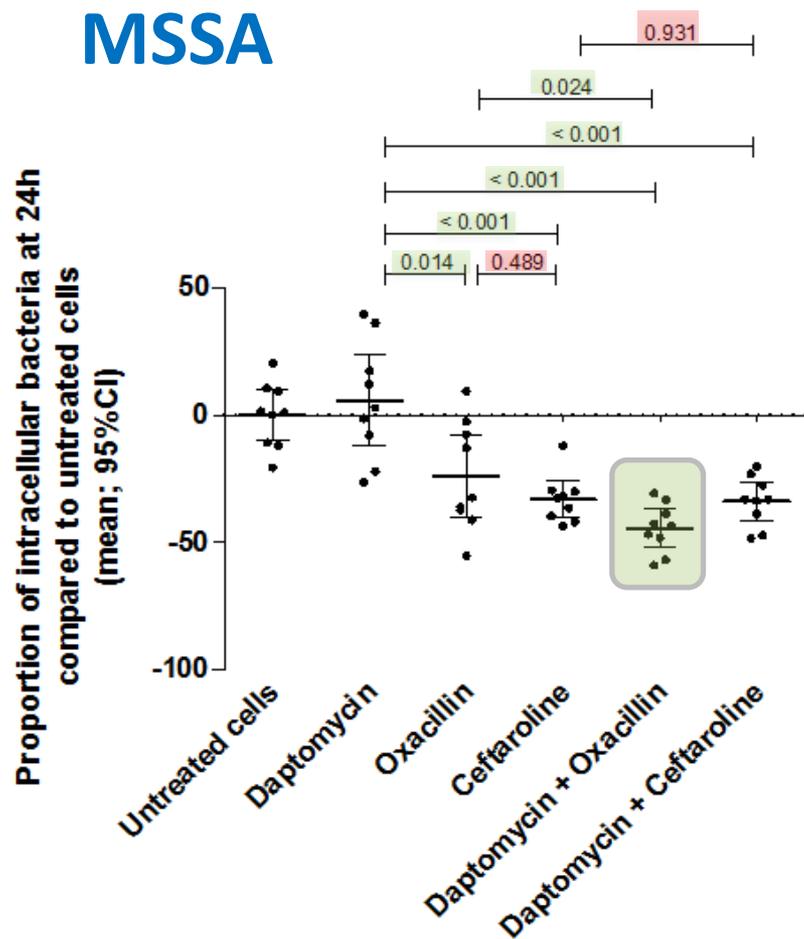
# FOCUS : réservoir intracellulaire et thérapeutique



→ **Acceptable efficacy of oxacillin against intracellular *S. aureus* INCLUDING MRSA**



# FOCUS : réservoir intracellulaire et thérapeutique



→ Superiority of the daptomycin-oxacillin combination compared to each molecule alone not observed for the daptomycin-ceftarolin combination



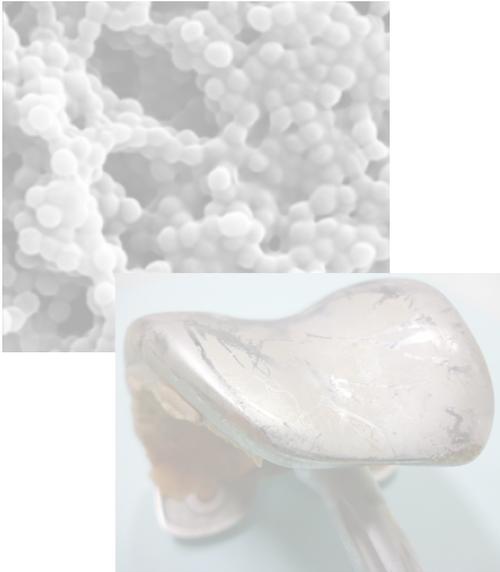
## Impact du pH intralysosomal

	SASM			SARM		
	pH 7	pH 5	p-value	pH 7	pH 5	p-value
Daptomycin	0,25	2,00	0,002	0,25	2,00	0,002
Oxacillin	0,50	0,06	0,047	128, 00	0,25	0,001
Ceftaroline	4,00	0,08	0,059	8,00	0,06	0,047

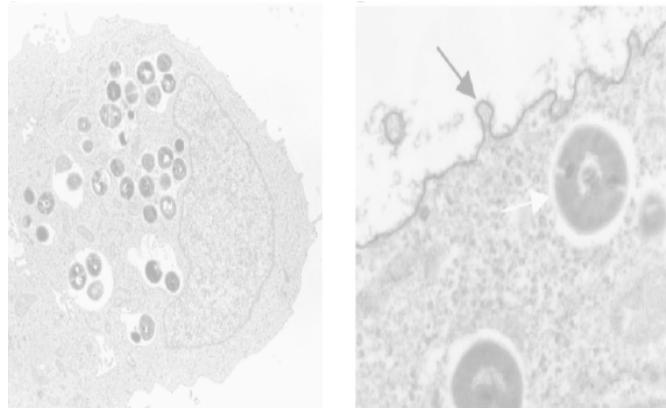
- Intracellular restauration of oxacillin activity against MRSA is (at least partly) due to a major decrease in MICs at the intralysosomal acidic pH
- Intracellular weak activity of daptomycin might be partly due to its decrease in activity at acidic pH

Chronicité et persistance  
MECANISMES BACTERIENS

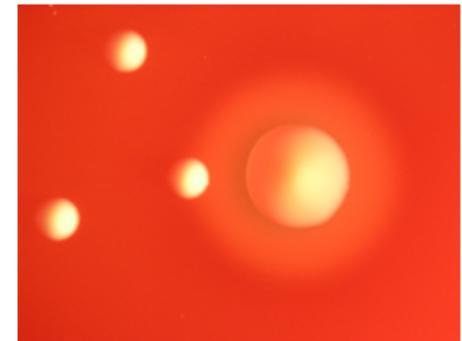
BIOFILM



VIE INTRACELLULAIRE



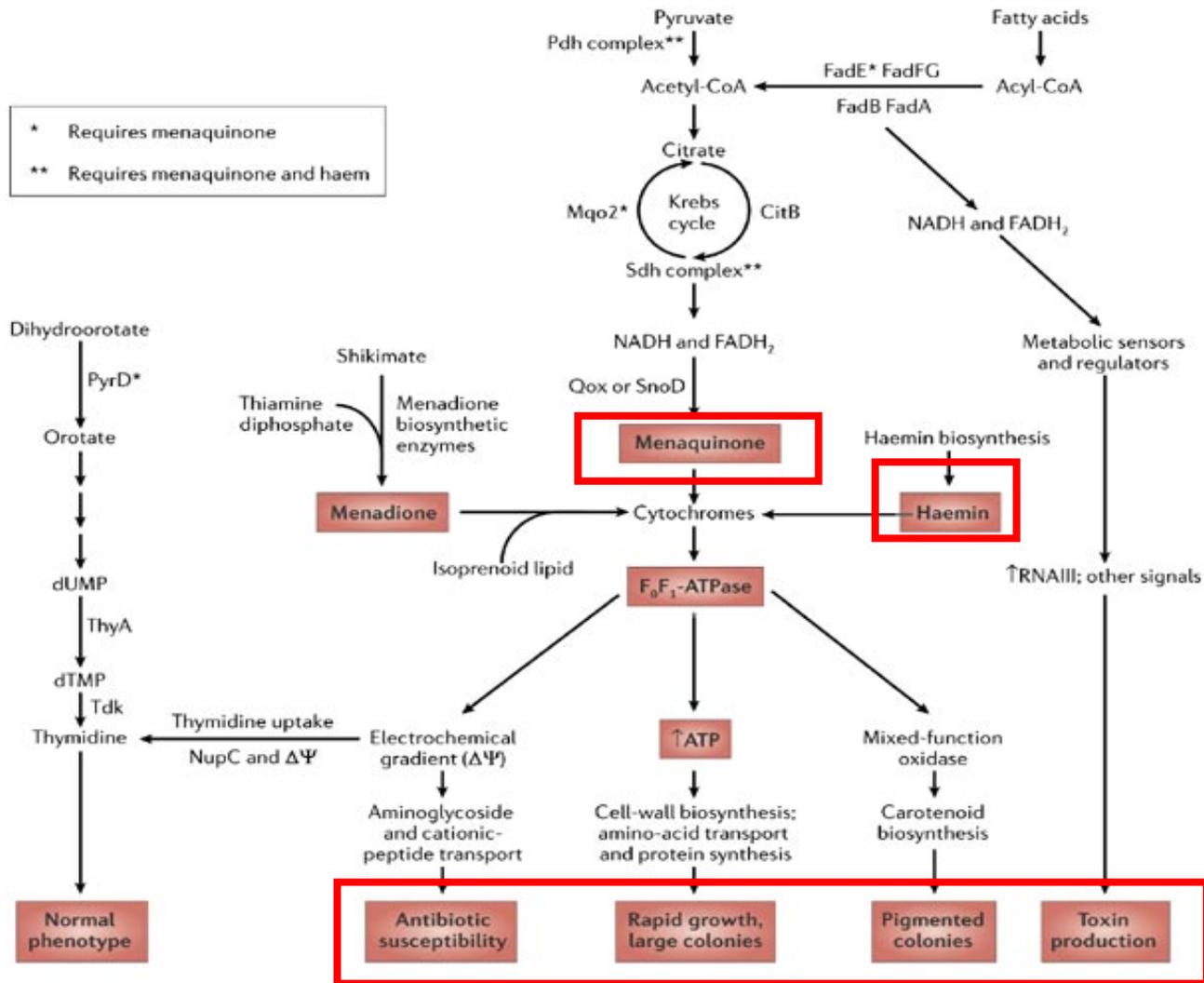
**SMALL  
COLONY VARIANT  
(SCV)**



## Difficulté de détection des SCV



# Apparition de SCV chez les staphylocoques : Anomalies dans transport d'électron/perte de certaines voies métaboliques



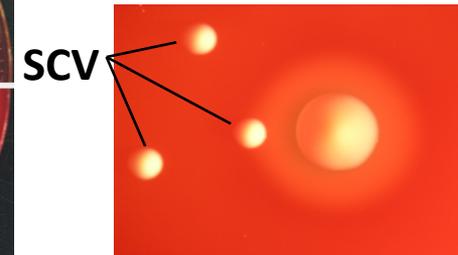
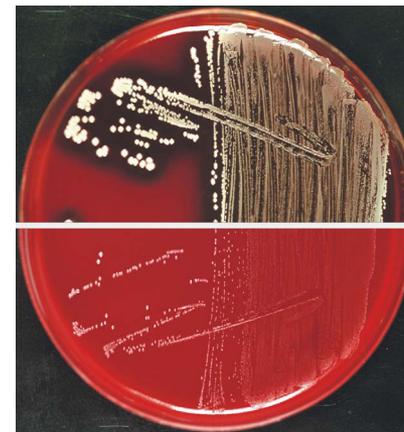
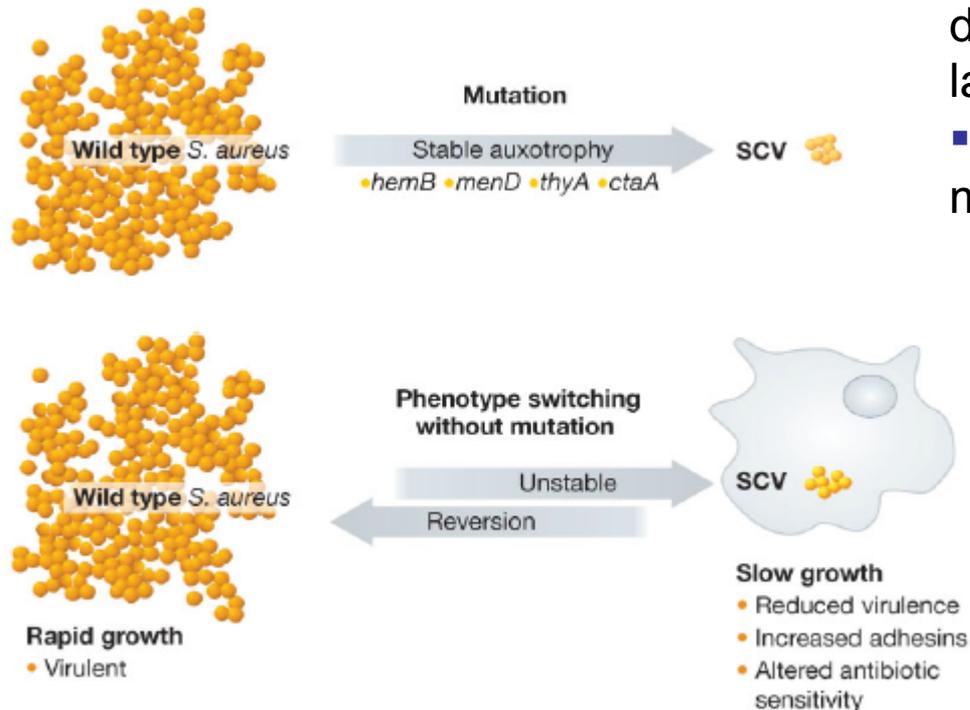
## Modifications phénotypiques des SCV

### Adaptation à un environnement hostile : os, biofilm, intracellulaire

- Croissance lente (temps de doublement x 10)
- Petites colonies atypiques
- Résistance accrue aux antibiotiques
- Adhérence +++
- Survie intracellulaire +++
- Révertant

### Mécanismes ?

- Altérations dans la chaîne de transport d'électrons (ménadione, hémine) ou dans la synthèse de thymidine
- Dysrégulations de l'expression ou mutations

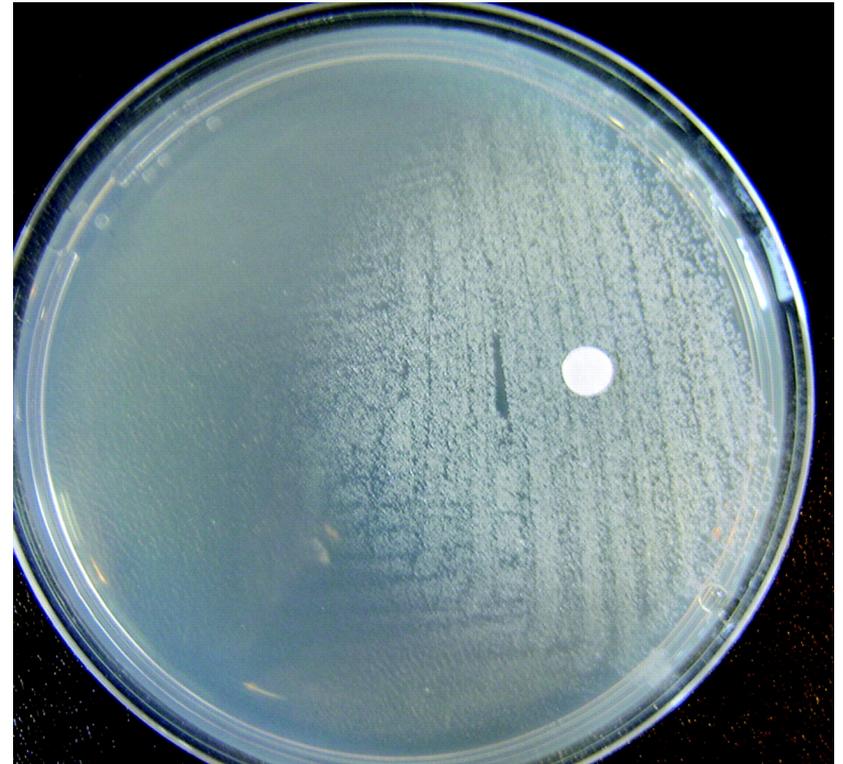


**Apparition de SCV chez les staphylocoques :  
Anomalies dans transport d'électron/perte de certaines voies métaboliques**

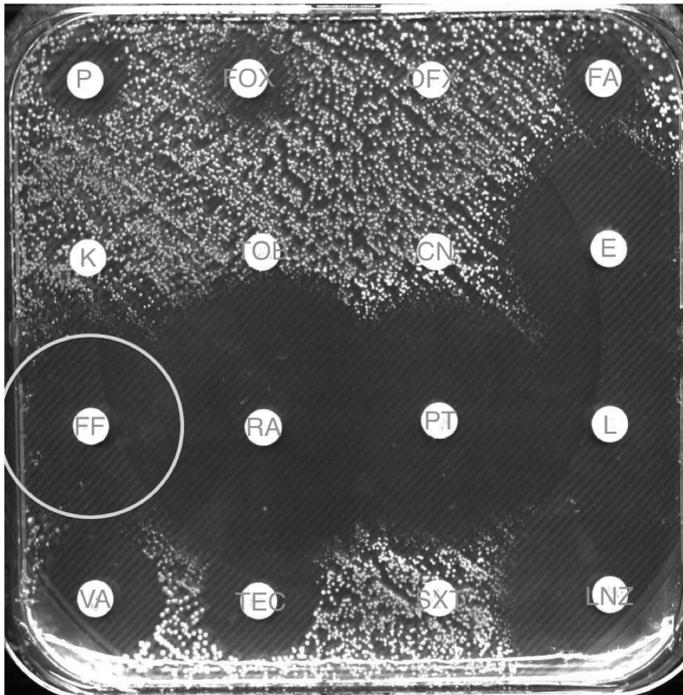
**Complementation of hemin auxotrophy**



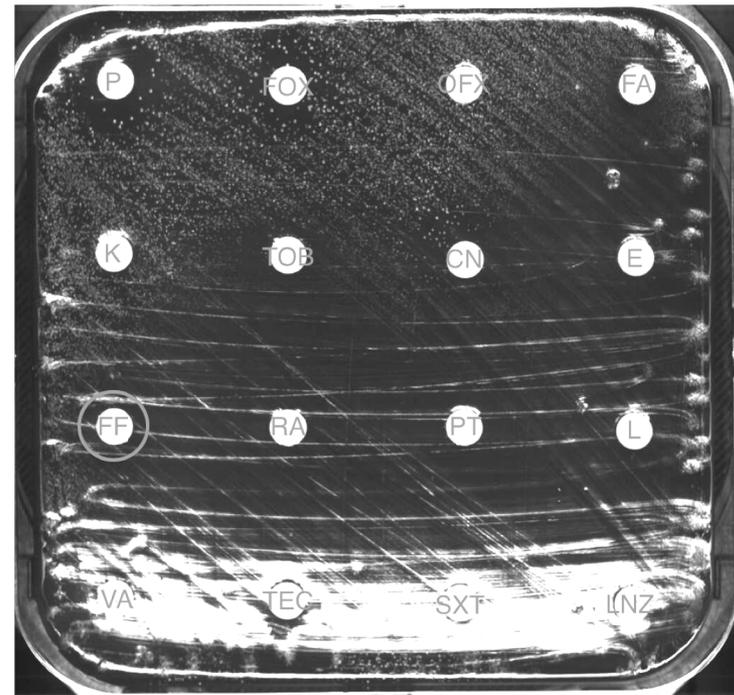
**Complementation of menadione auxotrophy**



**Apparition de SCV chez les staphylocoques :  
Anomalies dans transport d'électron/perte de certaines voies métaboliques**



*S. epidermidis*



*S. epidermidis* de phénotype SCV

## Modifications phénotypiques des SCV

### Adaptation à un environnement hostile : os, biofilm, intracellulaire

- Croissance lente (temps de doublement x 10)
- Petites colonies atypiques
- Résistance accrue aux antibiotiques
- Adhérence +++
- Survie intracellulaire +++
- Révertant

#### *Staphylococcus aureus* Small Colony Variants in Prosthetic Joint Infection

Parham Sendi,<sup>1</sup> Markus Rohrbach,<sup>2</sup> Peter Graber,<sup>1</sup> Reno Frei,<sup>3</sup> Peter E. Ochsner,<sup>2</sup> and Werner Zimmerli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unit of Infectious Diseases, Basel University Medical Clinic Liestal and <sup>2</sup>Clinic of Orthopedic Surgery, Kantonsspital, Liestal, and <sup>3</sup>Microbiology Laboratory, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

Sendi et al. *Clin Infect Dis.* 2006

Research Article December 16, 2010 EMBO Molecular Medicine

### *Staphylococcus aureus* phenotype switching: an effective bacterial strategy to escape host immune response and establish a chronic infection

Lorena Tuchscher<sup>1</sup>, Eva Medina<sup>2</sup>, Muzaffar Hussain<sup>1</sup>, Wolfgang Völker<sup>3</sup>, Vanessa Heitmann<sup>1</sup>, Silke Niemann<sup>1</sup>, Dirk Holzinger<sup>4,5</sup>, Johannes Roth<sup>4,5</sup>, Richard A. Proctor<sup>6</sup>, Karsten Becker<sup>1</sup>, Georg Peters<sup>1,4</sup>, Bettina Löffler<sup>1,4\*</sup>

*J Antimicrob Chemother* 2016; **71**: 438–448  
doi:10.1093/jac/dkv371 Advance Access publication 20 November 2015

### *Staphylococcus aureus* develops increased resistance to antibiotics by forming dynamic small colony variants during chronic osteomyelitis

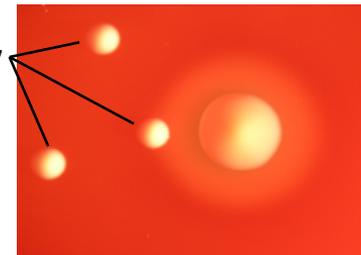
L. Tuchscher<sup>1†</sup>, C. A. Kreis<sup>2†</sup>, V. Hoerr<sup>1,3†</sup>, L. Flint<sup>4</sup>, M. Hachmeister<sup>4</sup>, J. Geraci<sup>1</sup>, S. Bremer-Streck<sup>5</sup>, M. Kiehntopf<sup>6</sup>, E. Medina<sup>6</sup>, M. Kribus<sup>7</sup>, M. Raschke<sup>2</sup>, M. Pletz<sup>8</sup>, G. Peters<sup>4</sup> and B. Löffler<sup>1,9</sup>

Décrits dans de nombreuses situations cliniques  
(IOA, infections / matériel, mucoviscidose ...)

... et chez de nombreuses espèces  
(staphylocoques, *Pseudomonas*, *E. coli*, *P. acnes* ...)



SCV



## Clinical Characteristics and Outcomes of Prosthetic Joint Infection Caused by Small Colony Variant Staphylococci

Aaron J. Tande,<sup>a,b</sup> Douglas R. Osmon,<sup>a</sup> Kerryl E. Greenwood-Quaintance,<sup>b</sup> Tad M. Mabry,<sup>c</sup> Arlen D. Hanssen,<sup>c</sup> Robin Patel<sup>a,b,d</sup>

September/October 2014 Volume 5 Issue 5 e01910-14

Retrospective series of 113 patients with staphylococcal PJI, with prospective testing of archived sonicate fluid samples

38 subjects (34%) with SCVs and 75 (66%) with only normal-phenotype (NP) bacteria

Characteristic <sup>d</sup>	SCV <sup>b</sup>		P value
	Yes (n = 38)	No (n = 75)	
<b>Orthopedic history</b>			
Joint age in days, median (range)	1,295 (216–13,712)	646 (23–11,883)	0.007
Prior arthroplasty revision	32 (84.2)	52 (70.3)	0.17
Time since last surgery in days, median (range)	743 (31–10,030)	306 (20–8,686)	<0.0001
Cemented arthroplasty	33 (86.8)	60 (80.0)	0.44
Antibiotic-loaded cement in place <sup>a</sup>	8 (44.4)	16 (39.0)	0.78
Aminoglycoside in cement <sup>a</sup>	7 (38.9)	8 (19.5)	0.19
<b>PJI history</b>			
Sinus tract	11 (28.9)	19 (25.3)	0.82
Duration of PJI symptoms in days, median (range)	491 (14–2,306)	165 (2–1,656)	0.0003
Prior surgery for this PJI	23 (60.5)	28 (37.3)	0.03
Cumulative antibiotic days in prior 6 mo, median (range)	66 (0–180)	13 (0–180)	0.37
Receiving 120 or more days of antibiotics in prior 6 mo	16 (42.1)	17 (22.7)	0.048
Serum WBC in 10 <sup>9</sup> cells/liter, median (range)	7.4 (4.5–11.7)	7.9 (3–23.3)	0.13
Serum ESR in mm/h, median (range)	46 (5–111)	43 (3–123)	0.54
Serum CRP in mg/liter, median (range)	23 (5–222)	44 (3–269)	0.2
<b>Preoperative SF aspirate</b>			
SF WBC in cells/ $\mu$ l, median (range)	26 (68.4)	51 (68.0)	0.13
SF neutrophil %, median (range)	28,574 (8,175–155,000)	44,275 (629–1,071,472)	0.13
SF neutrophil %, median (range)	88 (79–98)	91 (51–100)	0.84

+ chronique

+ chronique

+ ATB reęus

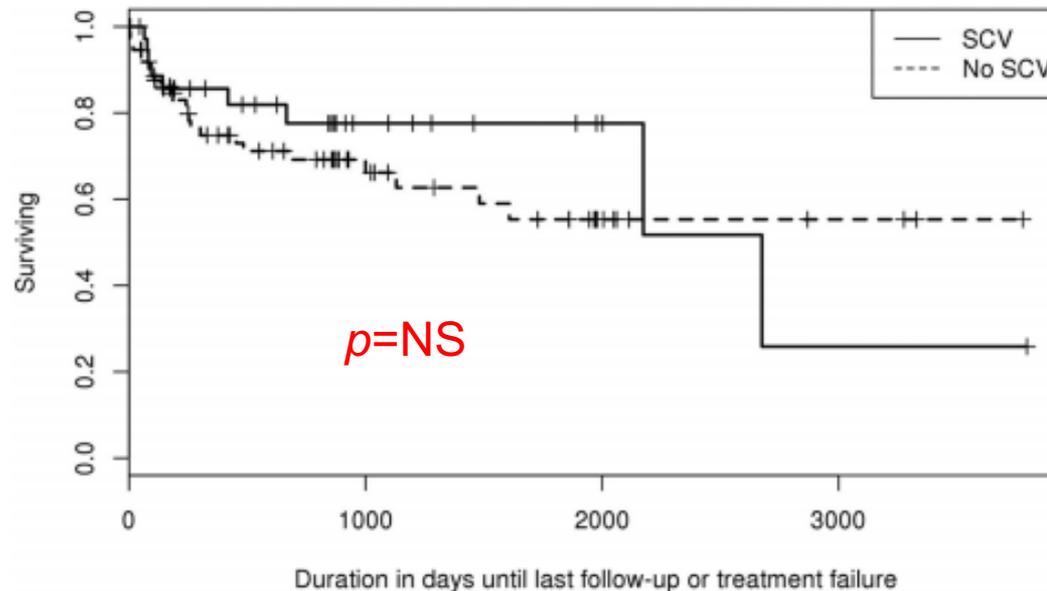
## Clinical Characteristics and Outcomes of Prosthetic Joint Infection Caused by Small Colony Variant Staphylococci

Aaron J. Tande,<sup>a,b</sup> Douglas R. Osmon,<sup>a</sup> Kerry E. Greenwood-Quaintance,<sup>b</sup> Tad M. Mabry,<sup>c</sup> Arlen D. Hanssen,<sup>c</sup> Robin Patel<sup>a,b,d</sup>

mBio September/October 2014 Volume 5 Issue 5 e01910-14

Retrospective series of 113 patients with staphylococcal PJI, with prospective testing of archived sonicate fluid samples

38 subjects (34%) with SCVs and 75 (66%) with only normal-phenotype (NP) bacteria



Treatment failure predictive factor = *S. aureus* (HR, 4.03; 95%CI, 1.80-9.04)

SCVs associés à la chronicité sans impact sur le pronostic



# FOCUS : SCVs, biofilm et diagnostic

## Intérêt de la sonication

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection

Andrej Trampuz, M.D., Kerryl E. Piper, M.S., Melissa J. Jacobson, A.S., Arlen D. Hanssen, M.D., Krishnan K. Unni, M.D., Douglas R. Osmon, M.D., Jayawant N. Mandrekar, Ph.D., Franklin R. Cockerill, M.D., James M. Steckelberg, M.D., James F. Greenleaf, Ph.D., and Robin Patel, M.D.



Culture de sonicat

17 suspicion de sepsis, 9 cultures +  
6 avec SCV

*S. aureus*

*S. epidermidis*

*P. aeruginosa*

*S. gallolyticus*

*P. acnes*

*S. sanguinis*

## SCV et IOA à *S. aureus*

- SCV associés à des IOA persistantes, récurrentes et réfractaires aux traitements ATB
- Adaptés à la survie intracellulaire prolongée
  - **Réservoir** à l'abri du système immunitaire et des ATB
  - Relargués par mort cellulaire
  - Facilement internalisés par une nouvelle cellule-hôte car capacité d'invasion accrue

➡ Source de **récidives**

- Résistance accrue à différents antibiotiques (aminosides, ATB agissant sur les bactéries en phase de multiplication)

➡ Source d'**échecs thérapeutiques**

## IOA à *S. aureus* hypervirulents

- *S. aureus* hypervirulents
    - Groupe polyphylétique
    - SASM et SARM
    - Expression de la **leucocidine de Panton-Valentine** (PVL) et de **Phénol Soluble Moduline** (PSM) +++
- **SASM** *pvl*<sup>+</sup> multisensibles : la plupart du temps en France
- SARM communautaires *pvl*<sup>+</sup> = **CA-MRSA** (community-acquired methicillin-resistant *S. aureus*)  
Etats-Unis (USA300), Maghreb (ST80)

## IOA à *S. aureus* hypervirulents

### ■ Ostéomyélites +++

- Evolution aiguë, chez l'enfant
- Progression rapide
- Inflammation majeure, destruction osseuse, extension aux tissus mous environnants voire septicémie
- Chirurgie nécessaire
- Cas très sévères, potentiellement défaillance multiviscérale

Pediatric Bone and Joint Infections Caused by  
Panton-Valentine Leukocidin-Positive *Staphylococcus aureus*

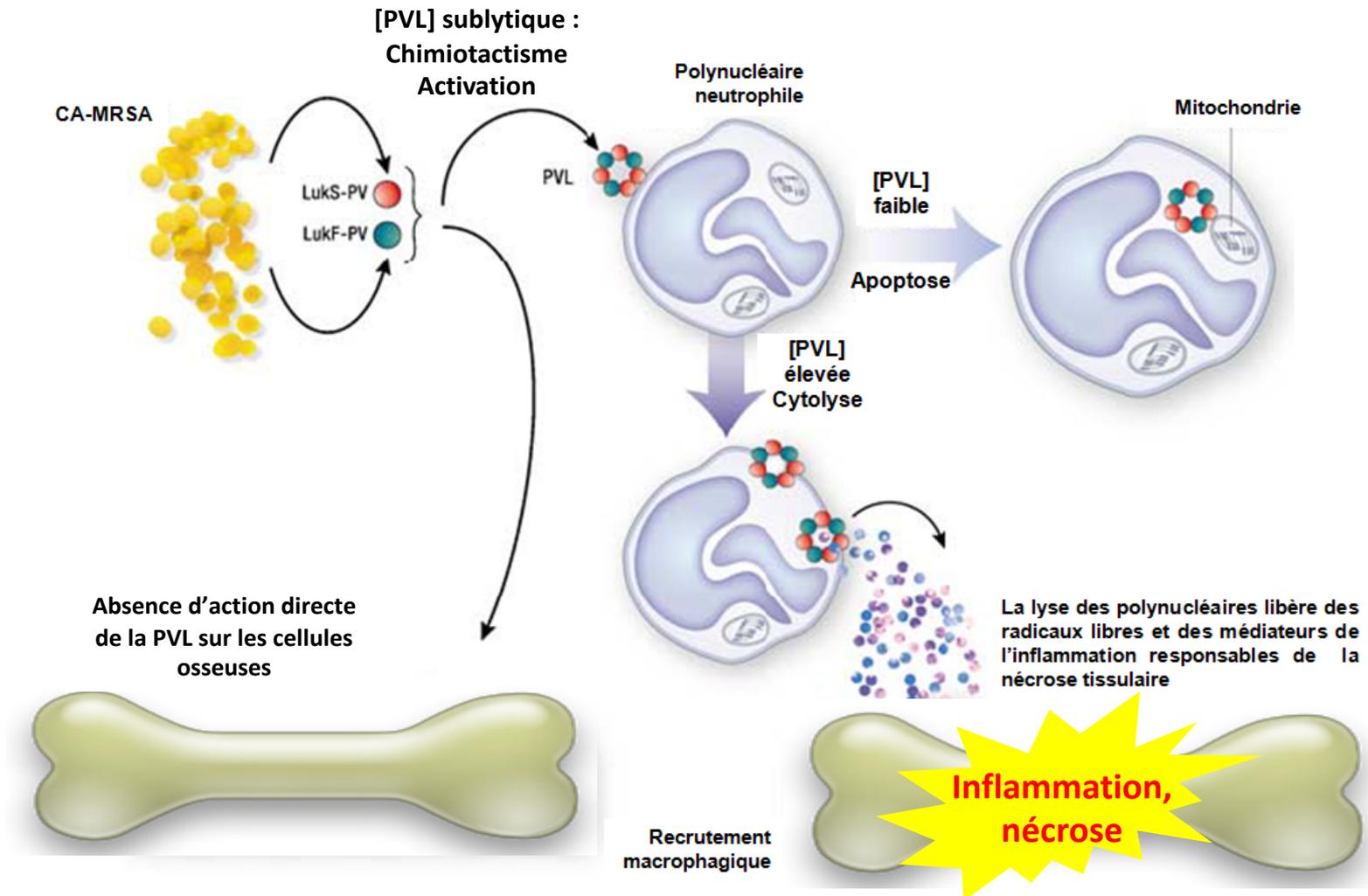
Bruno Dohin, MD, PhD,\* Yves Gillet, MD,† Rémi Kohler, MD,\* Gérard Lina, MD, PhD,‡  
François Vandenesch, MD, PhD,‡ Philippe Vanhems, MD, PhD,§ Daniel Floret, MD,†  
and Jerome Etienne, MD, PhD‡



# Mécanisme d'action de la PVL

## Action extracellulaire indirecte

- Dommages tissulaires médiés par le système immunitaire



# Conclusion

- ✓ Epidémiologie dominée par *S. aureus* et les SCN  
mais problématique montante des Enterob. et Pyo MDR
- ✓ Priorité = prendre correctement en charge les IOA aigus  
= limite les risques d'IOA chroniques
- ✓ IOA chroniques
  - Hétérogénéité des cas, des contextes
  - Encore beaucoup d'inconnues :
    - poids des différents mécanismes physiopathologies
    - rôle dans les échecs thérapeutiques
    - prises en charge/ options thérapeutiques optimales

# Conclusion

- ✓ Epidémiologie dominée par S. aureus et les SCN  
mais problématique montante des Enterob. et Pyo MDR
- ✓ Priorité = prendre correctement en charge les IOA aiguës  
= limite les risques d'IOA chroniques
- ✓ IOA chroniques
  - Hétérogénéité des cas, des contextes
  - Encore beaucoup d'inconnues :
    - poids des différents mécanismes physiopathologies
    - rôle dans les échecs thérapeutiques
    - prises en charge/ options thérapeutiques optimales

**Importance de la recherche fondamentale et clinique  
qui est/doit être un des piliers des CRIOAC**

# Conclusion



Florent  
VALOUR



Camille  
KOLENDA



Lélia  
ABAD



Jason  
TASSE



Allison  
FAURE



Céline  
DUPIEUX



Patricia  
MARTINS-SIMÕES



Marine  
BERGOT



Virginie  
TAFANI



Yousef  
MAALI



William  
MOUTON



Andréa  
CARA



Marina  
FARREL



Camille  
ANDRE



Marie  
LELOIRE



Claude-Alex  
GUSTAVE



Jérôme  
JOSSE



Alan  
DIOT



Pr. Tristan FERRY



Pr Sébastien LUSTIG



Laboratório  
Nacional de  
Computação  
Científica

Ana Tereza Vasconcelos  
Guilherme Loss

Agnes Figueiredo



UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO DE JANEIRO