

Ciment : avec ou sans antibiotique

Pr. Tristan Ferry
tristan.ferry@univ-lyon1.fr

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon
Université Claude Bernard Lyon1, Lyon

Centre International de Recherche en Infectiologie, CIRI, Inserm U1111, CNRS
UMR5308, ENS de Lyon, UCBL1, Lyon, France

CRIOAc Lyon

Ciment : avec ~~ou sans~~ antibiotique

Pr. Tristan Ferry
tristan.ferry@univ-lyon1.fr

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon
Université Claude Bernard Lyon1, Lyon

Centre International de Recherche en Infectiologie, CIRI, Inserm U1111, CNRS
UMR5308, ENS de Lyon, UCBL1, Lyon, France

CRIOAc Lyon

Les antibiotiques en systemique

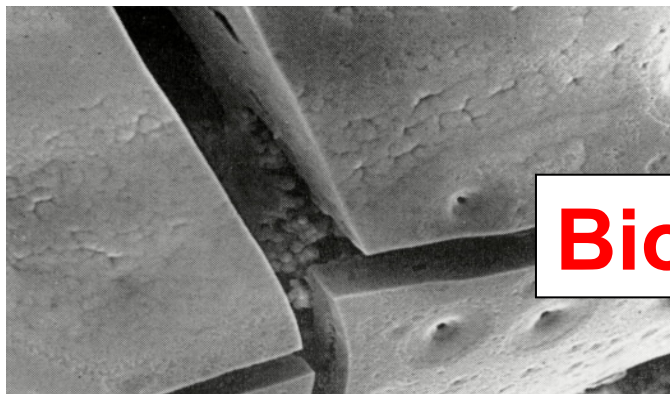
- Rôle **important** dans la prévention de l'infection de prothèse (réduction du risque de plus de 10% à <2%)
 - Antibioprophylaxie recommandée (SFAR)
 - Efficacité moindre en cas de reprise
 - Taux incompressible ?
- Rôle **important** dans le traitement de l'infection de prothèse :
 - Rôle majeur de la chirurgie
 - Rôle complémentaire de l'antibiothérapie pour traiter le(s) germe(s) retrouvé(s)
 - Notion d'antibiothérapie optimale (doses, voie d'administration, combinaisons)
 - Durée prolongée (> 6 semaines)

Les antibiotiques locaux

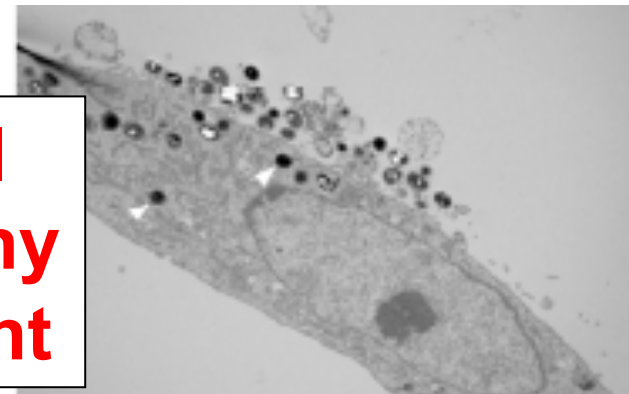
- Rôle **potentiellement** intéressant dans la prévention de l'infection de prothèse
 - Prothèse de 1^{ère} intention ?
 - Prothèse de révision ?
- Rôle **potentiellement** intéressant dans le traitement de l'infection de prothèse :
 - Utilisation de spacer aux antibiotiques dans le changement en 2 temps
 - Prothèse cimentée avec du ciment aux antibiotiques lors d'un changement en 1 temps

Le traitement des infections de prothèse est décevant

- Taux de rechute important
- Même chez des patients ayant eu une chirurgie et une antibiothérapie optimale
- Surtout lorsque *S. aureus* est en cause (récidive)
- Risque de « *superinfection* », quelque soit le germe initial en cause, à *S. epidermidis* multi-résistant



Biofilm



**Small
Colony
variant**

Small colony variants

Modifications phénotypiques réversibles

Adaptation à un milieu hostile (acidité, hypoxie...)

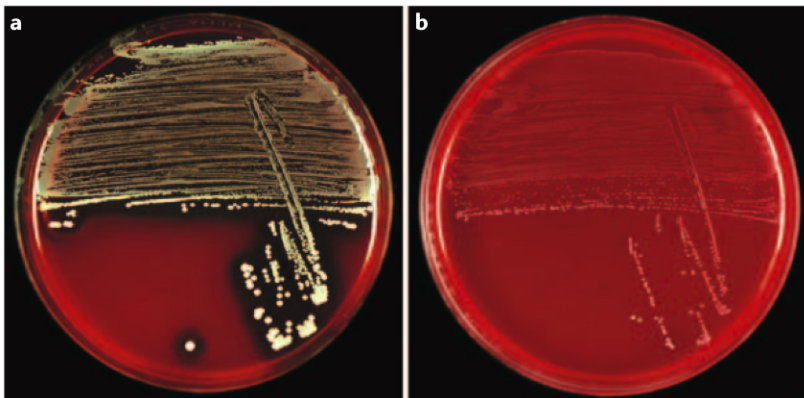
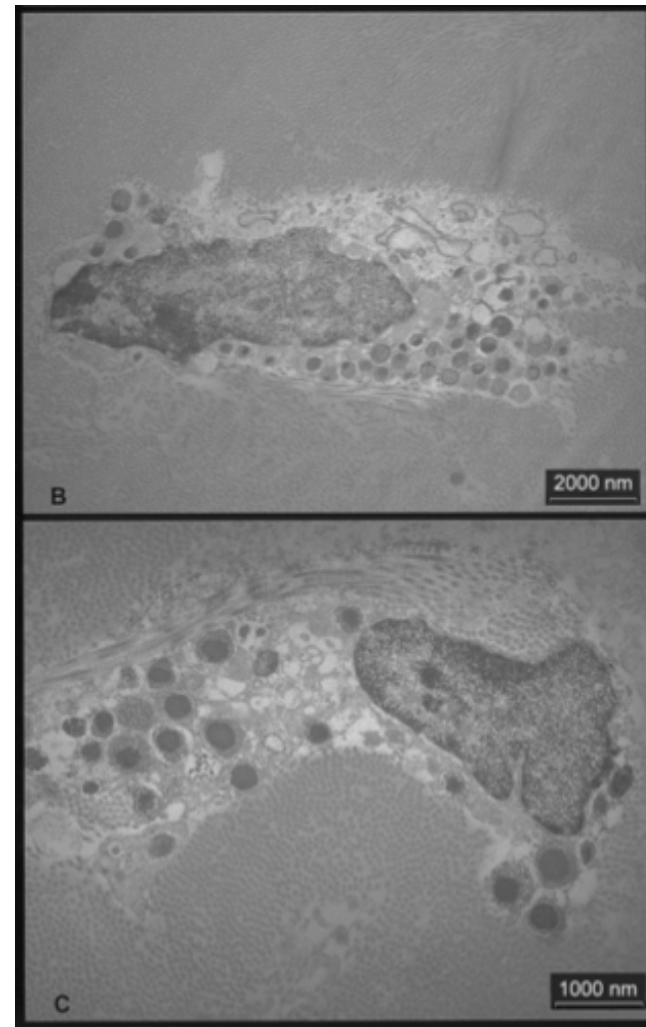
Altération du transport intracellulaire en électron

Croissance lente

Petites colonies atypiques

Résistance accrue aux antibiotiques

Survie accrue chez l'hôte (internalisation et persistance)

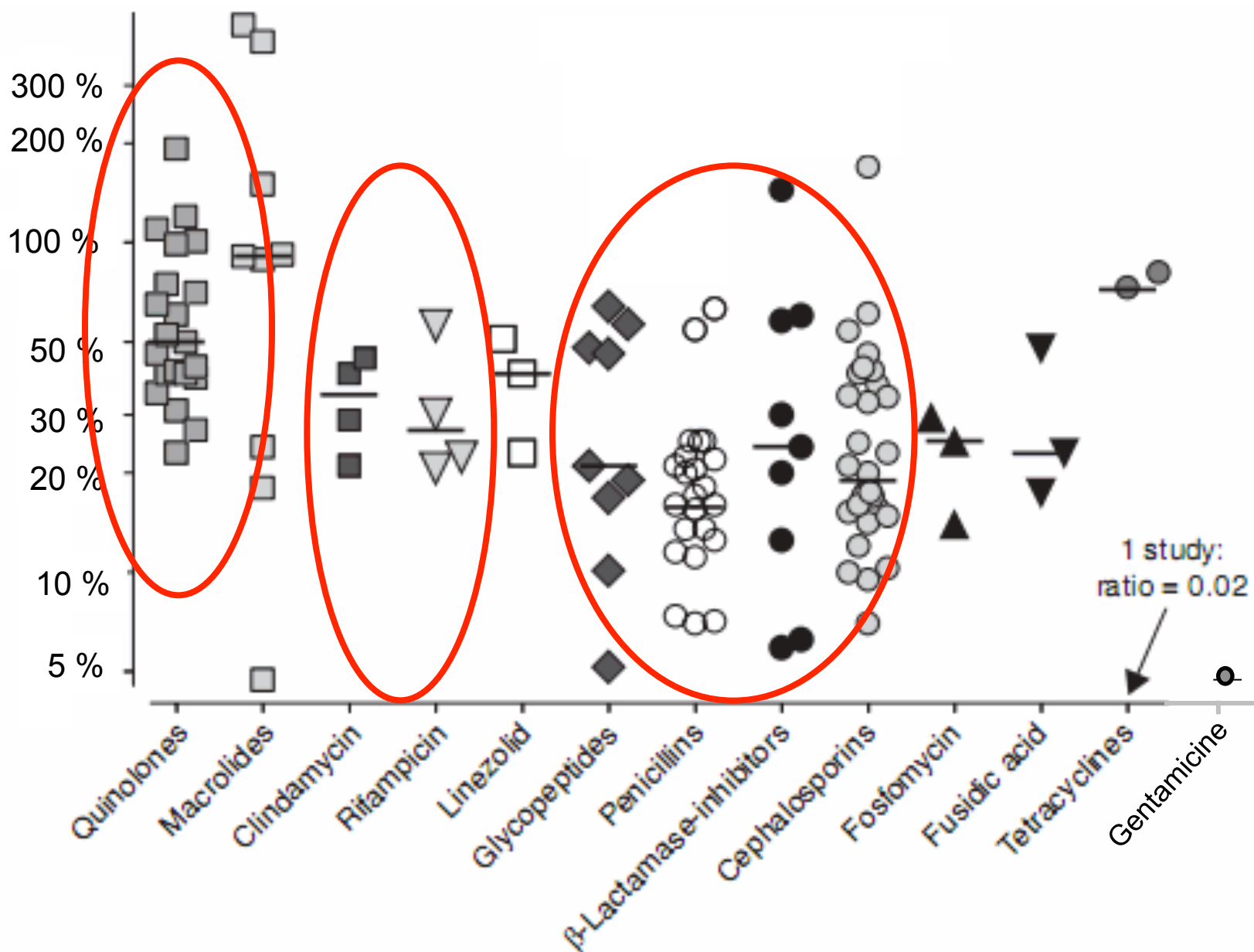


Staphylococcus aureus Small Colony Variants in Prosthetic Joint Infection

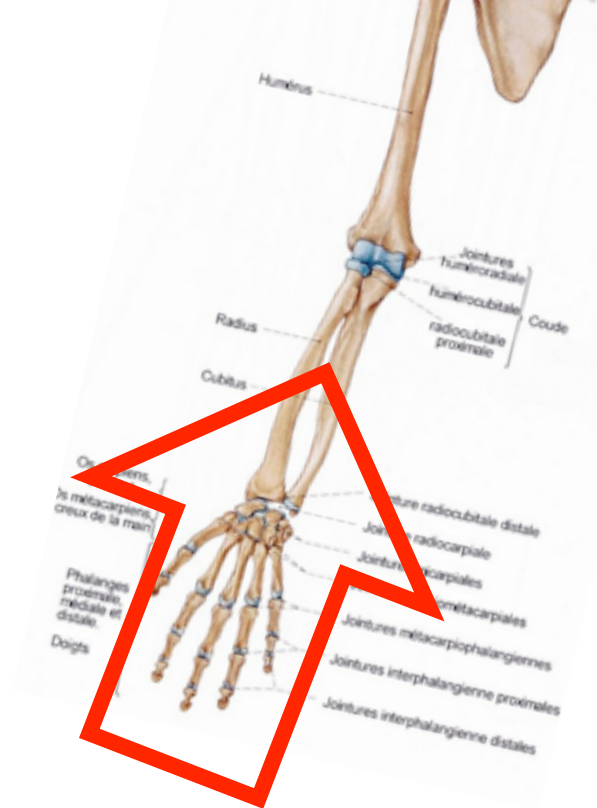
Parham Sendi,¹ Markus Rohrbach,² Peter Graber,¹ Reno Frei,² Peter E. Ochsner,² and Werner Zimmerli¹

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

Pénétration osseuse

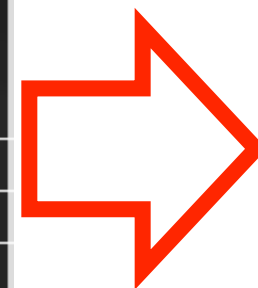
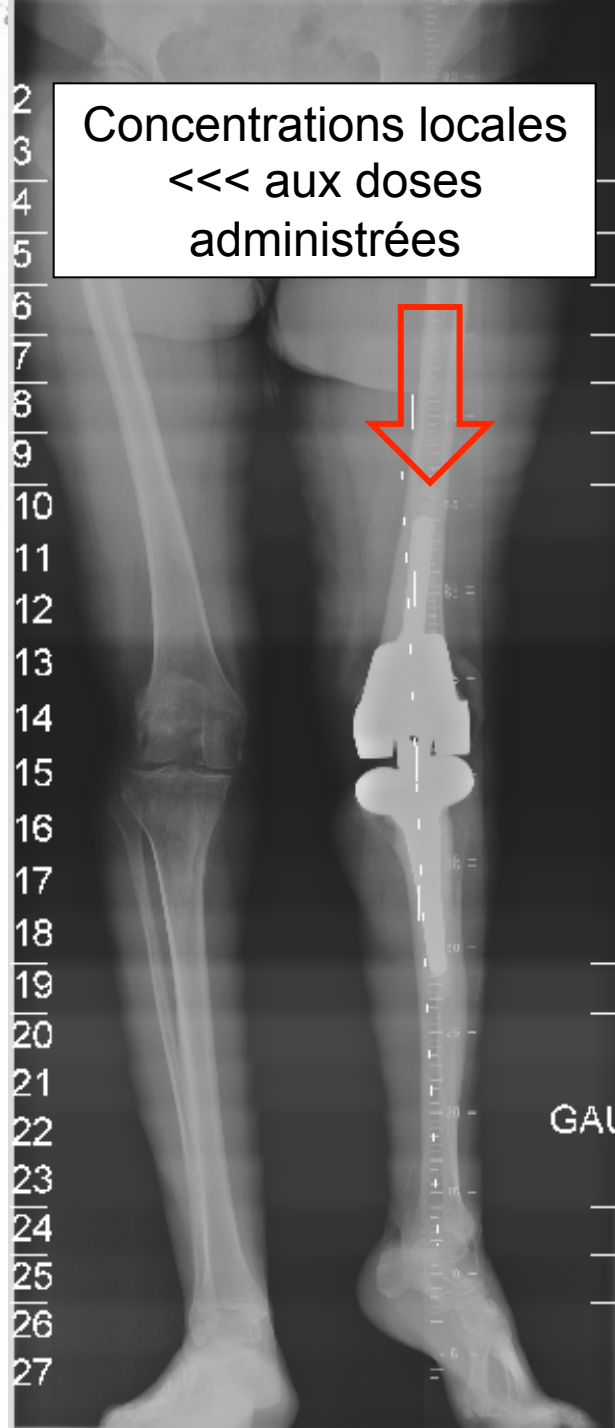


Landersdorfer *Clin Pharmacokinet* 2009



Fortes doses
d'antibiotique par voie
IV ou par voie orale

Concentrations locales
<<< aux doses
administrées



**Toxicité
systémique**

Antimicrobial-Related Severe Adverse Events during Treatment of Bone and Joint Infection Due to Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*

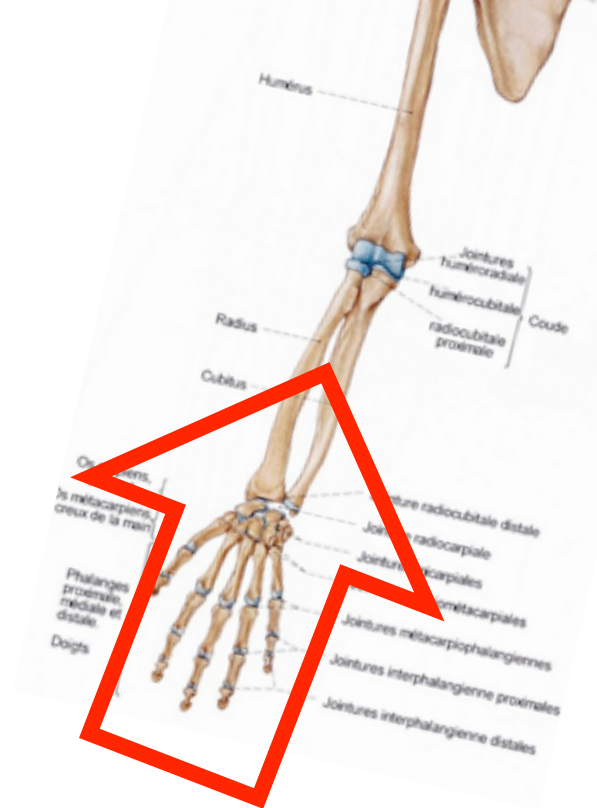
Florent Valour,^{a,b} Judith Karsenty,^a Anissa Bouaziz,^a Florence Ader,^{a,b} Michel Tod,^c Sébastien Lustig,^d Frédéric Laurent,^{b,e,f} René Ecochard,^g Christian Chidlac,^{a,b} Tristan Ferry,^{a,b} on behalf of the Lyon BJI Study Group

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^a; Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM U1111, International Center for Research in Infectious Diseases, Lyon, France^b; Pharmacie Hospitalière et Pharmacovigilance, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^c; Chirurgie Orthopédique, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^d; Laboratoire de Bactériologie, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^e; Centre National de Référence des Staphylocoques, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^f; Service de Biostatistiques, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^g

Thirty-eight **Serious Adverse Event** occurred in 30 patients **(15%)** in a delay 34 days (IQR 14.75-60.5)

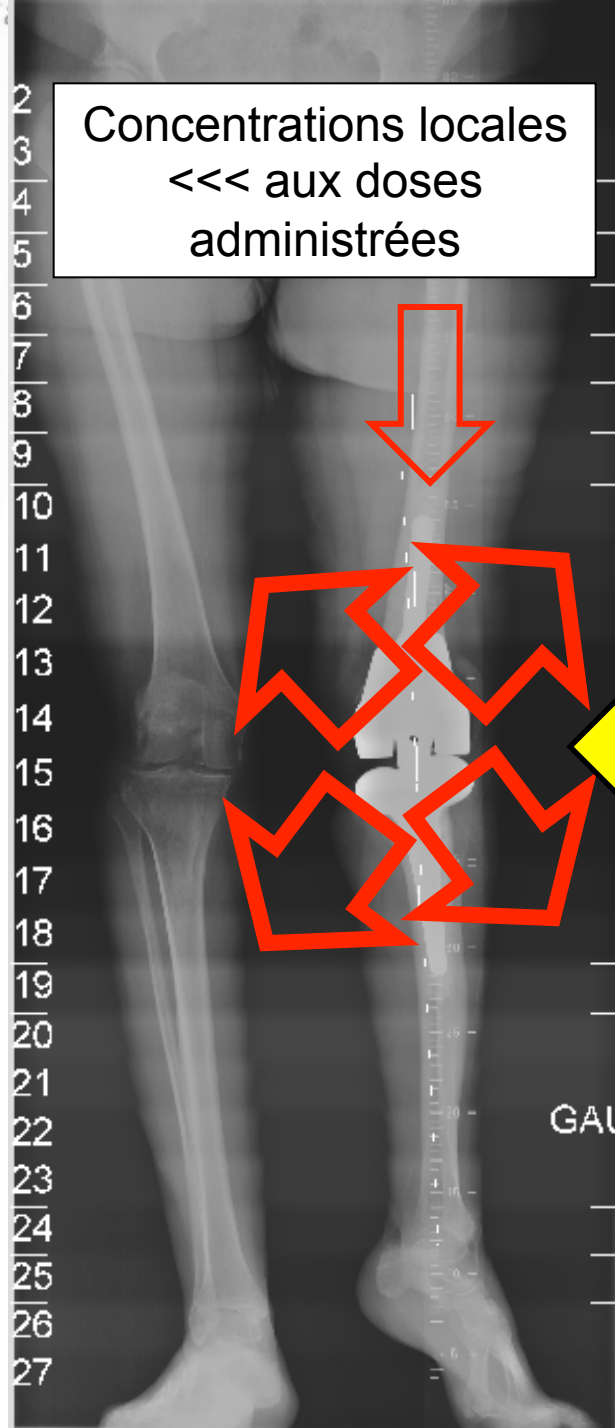
- 10 hematologic reactions
- 9 cutaneo-mucosal reactions
- 6 acute renal injuries
- 4 hypokalaemia
- 4 cholestatic hepatitis

The most frequently implicated antimicrobials were anti-staphylococcal penicillins



Fortes doses
d'antibiotique par voie
IV ou par voie orale

Concentrations locales
<<< aux doses
administrées



Ciment avec 1
Antibiotique
(gentamicine ou
vancomycine)



Mais risque de sélection
et de colonisation
(**biofilm**) avec des
bactéries **résistantes** ?

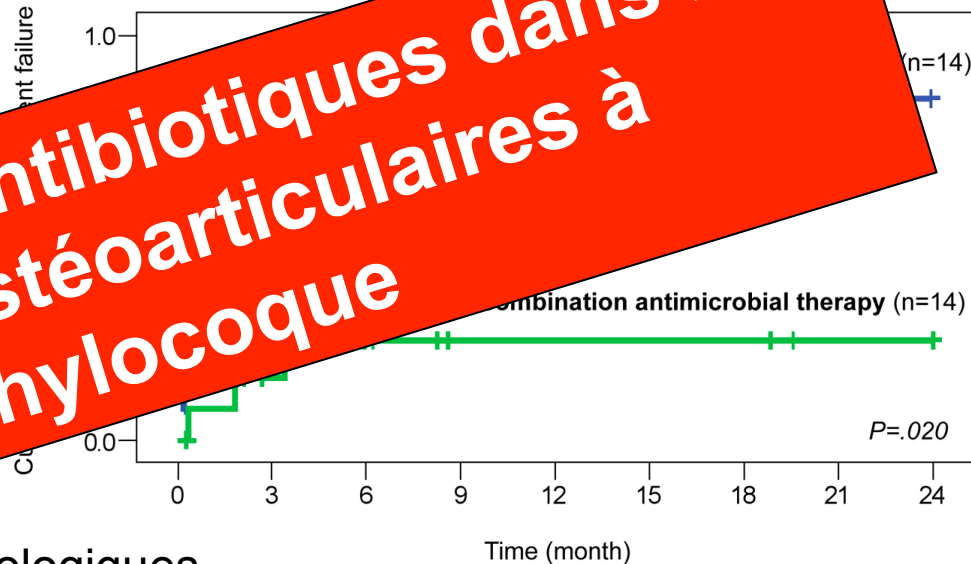
Induction **de small colony
variant** ?

ARTICLE

Risk factors for treatment failure in orthopedic device-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection

T. Ferry • I. Uçkay • P. Vaudaux • P. François •
J. Schrenzel • S. Harbarth • F. Laurent • L. Bernard •
F. Vandenesch • J. Etienne • P. Hoffmeyer • D. J. ...

Combinaison d'antibiotiques dans les infections ostéoarticulaires à staphylocoque



Analyse multivariée

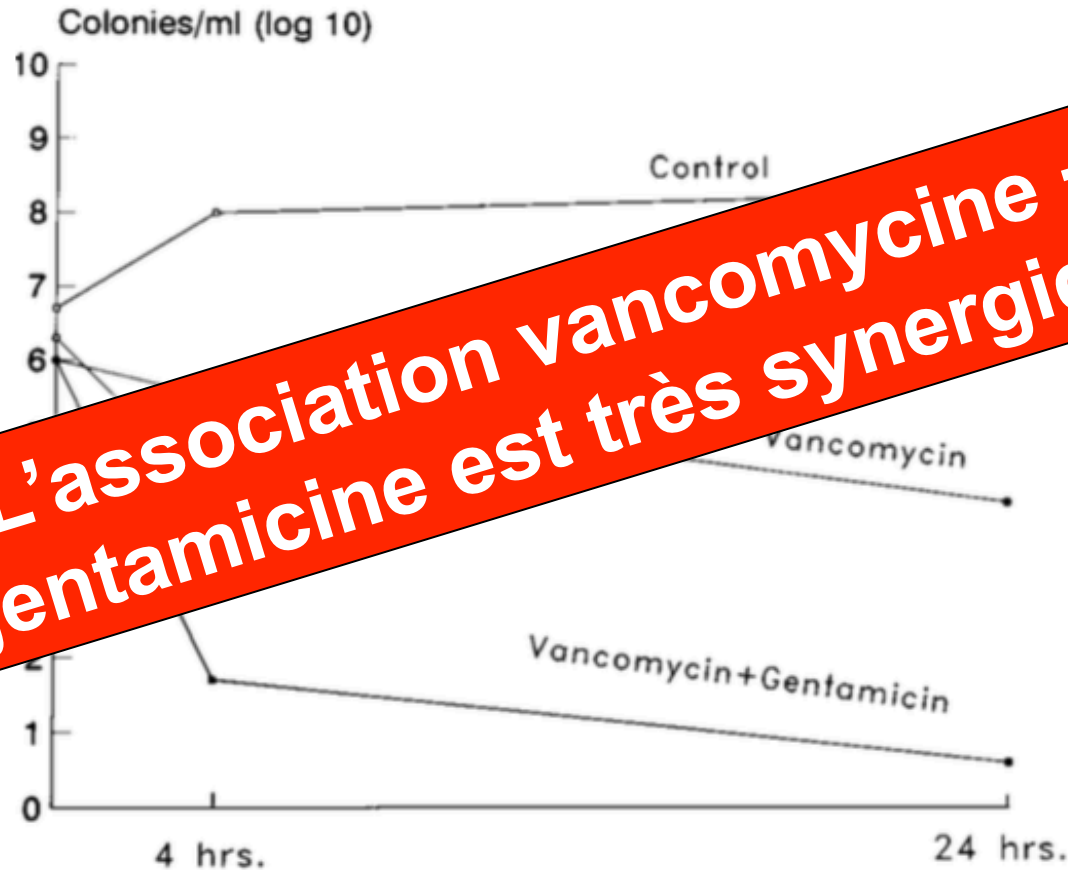
Implant laissé en place : OR 4,9 (1,3-18,2)

Monothérapie : OR 4,4 (1,2-16,3)

Vancomycin-Gentamicin Synergism Revisited: Effect of Gentamicin Susceptibility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

LUTFIYE MULAIZIMOGLU, STEPHANIE D. DRENNING, AND ROBERT R. MUDER*

Taksim Teaching Hospital, Istanbul, Turkey, and VA Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania



L'association vancomycine + gentamicine est très synergique

FIG. 1. Time-kill curve of a non-HLGR strain against which synergism was demonstrated.

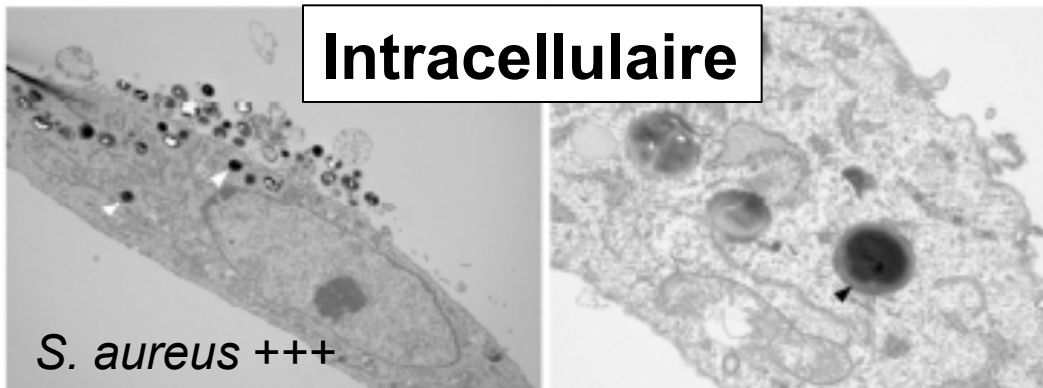
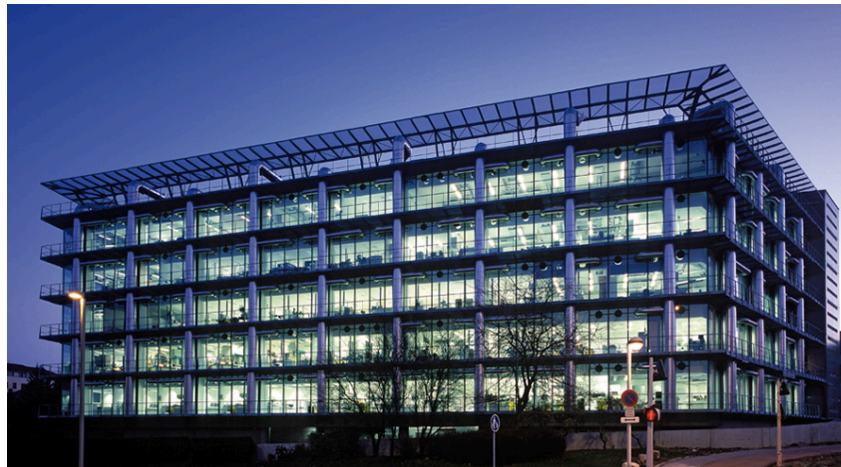
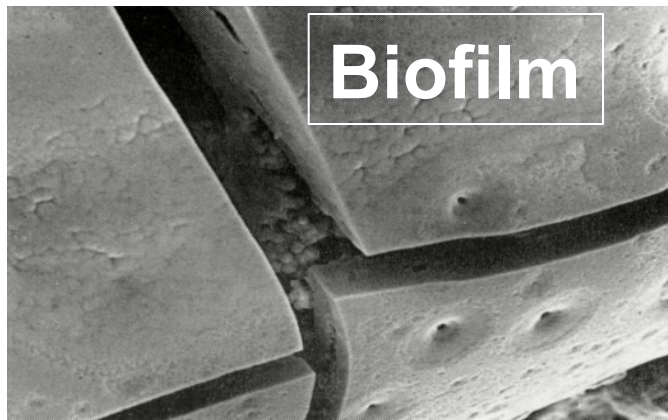
Recovery of Small Colony Variants of *Staphylococcus aureus* Following Gentamicin Bead Placement for Osteomyelitis

Table 1. Small colony variants and normal colony treatment.

Case no.	Colony type	Previous local gentamicin therapy				
1	n	No				No
2	n					No
3	n					No
4						No
5						No
6						No
7						No
8						No
9						No
10			Amox/CA	No	Contiguous	No
11		Yes	Vm, Cfur	Hemin	Postoperative	Yes
12		Yes	Cm	Hemin	Postoperative	Yes
13	SCV, n	Yes	Vm	Hemin	Posttraumatic	Yes
14	SCV, n	Yes	Oxa, Ctax, Cm	Menadione	Postvaccination	Yes

NOTE. Amox/CA = amoxicillin/clavulanic acid; Cfur = cefuroxime; Cm = clindamycin; Cpfx = ciprofloxacin; Ctax = cefotaxime; n = normal; Oxa = oxacillin; PenG = penicillin G; SCV = small colony variant; Vm = vancomycin.

* Relapse of osteomyelitis occurring more than 1 year after primary diagnosis and treatment.



Pr. Tristan Ferry
MD, PhD
Infectiologue



Pr. Sébastien Lustig
MD, PhD
Orthopédiste



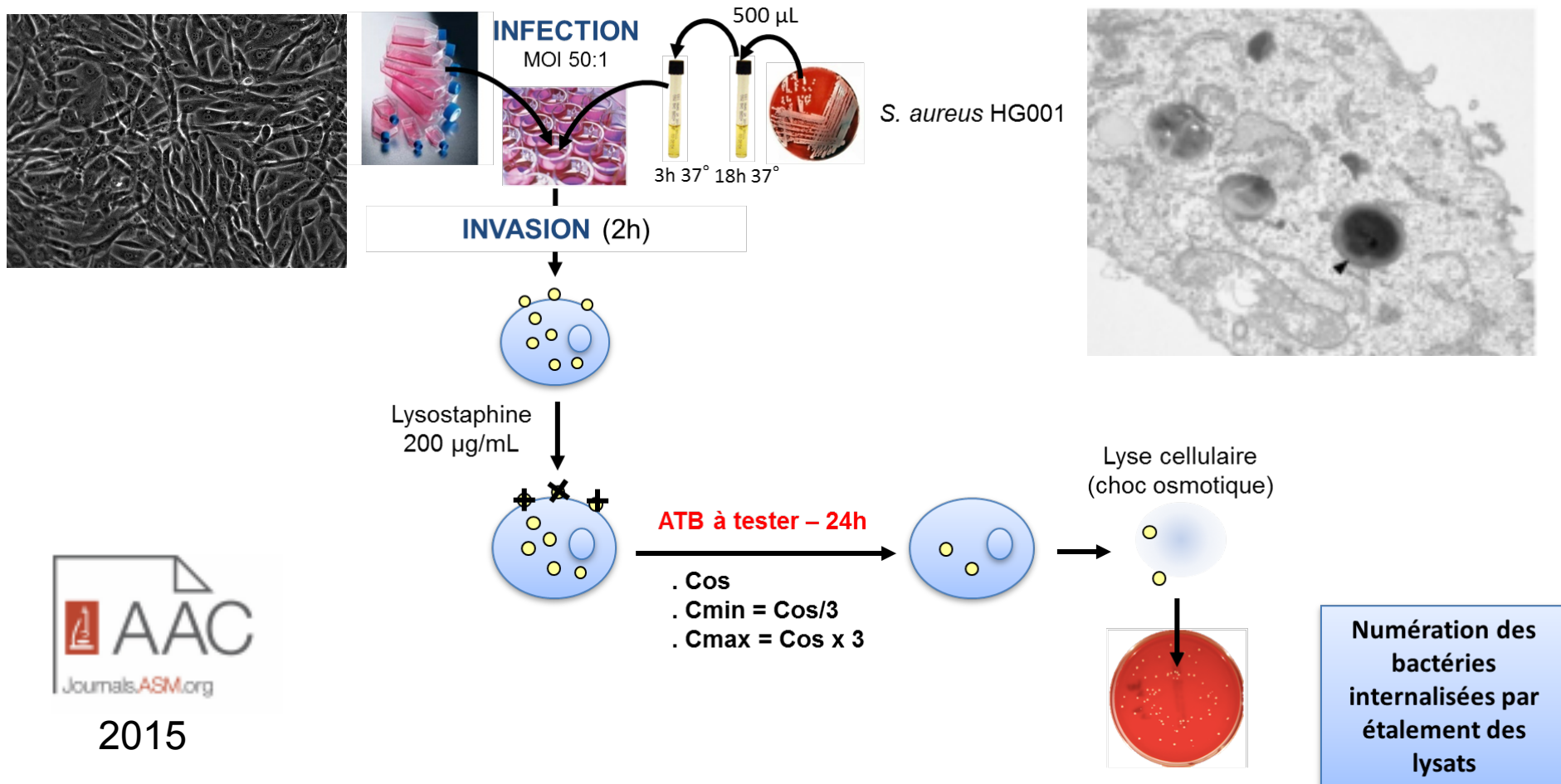
Dr. Frédéric Laurent
PharmD, PhD
Microbiologiste
Co-directeur CNR staphylocoque



Antimicrobial Activity against Intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*

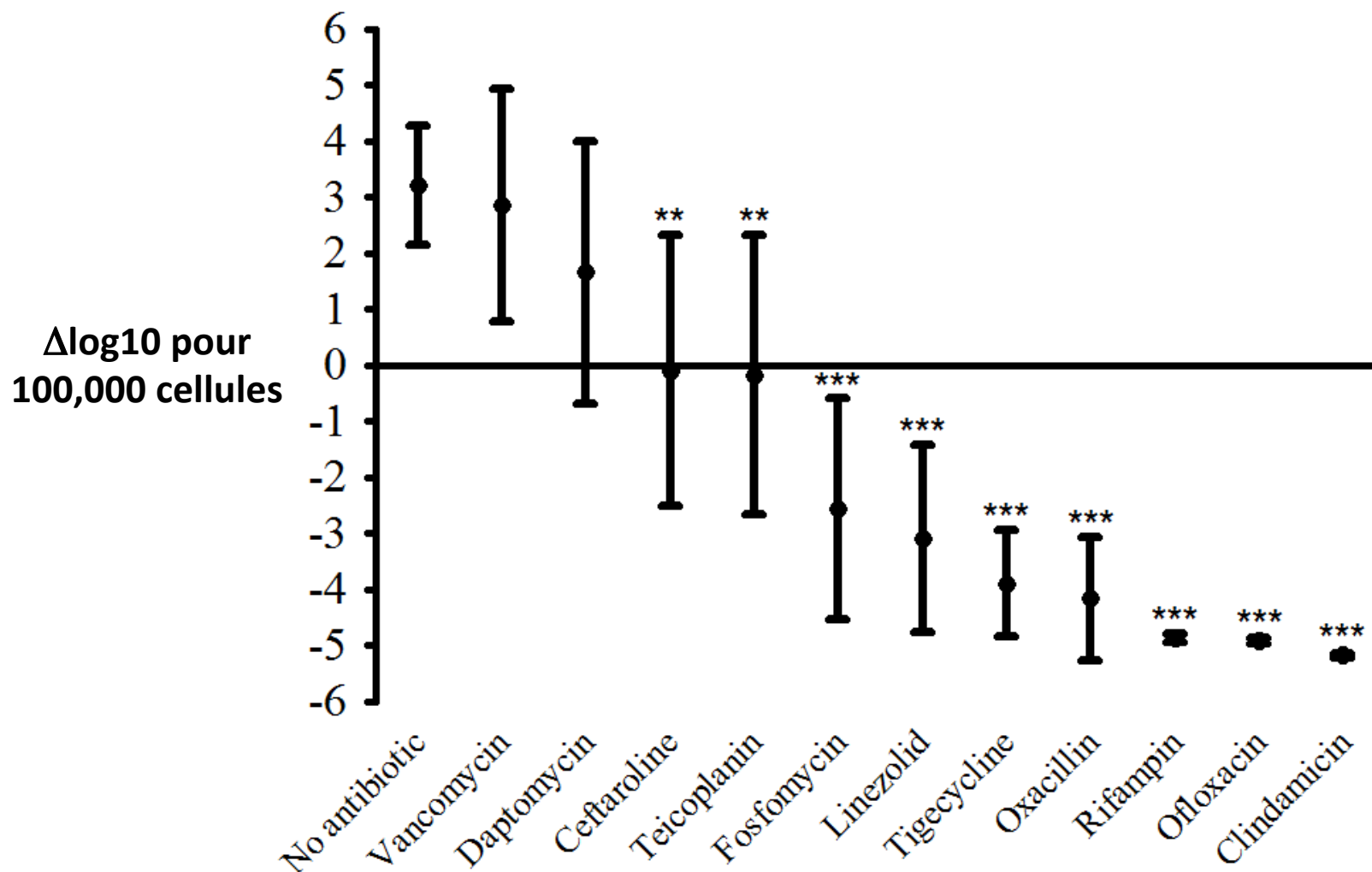
Florent Valour,^{a,b} Sophie Trouillet-Assant,^b Natacha Riffard,^b Jason Tasse,^b Sacha Flammier,^b Jean-Philippe Rasigade,^{b,c} Christian Chidiac,^{a,b} François Vandenesch,^{b,c,d} Tristan Ferry,^{a,b} Frédéric Laurent,^{b,c,d} on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group

Infectious Diseases Department, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^a; INSERM U1111, International Centre for Research in Infectiology, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France^b; Laboratory of Bacteriology, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^c; French National Reference Center for Staphylococci, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^d



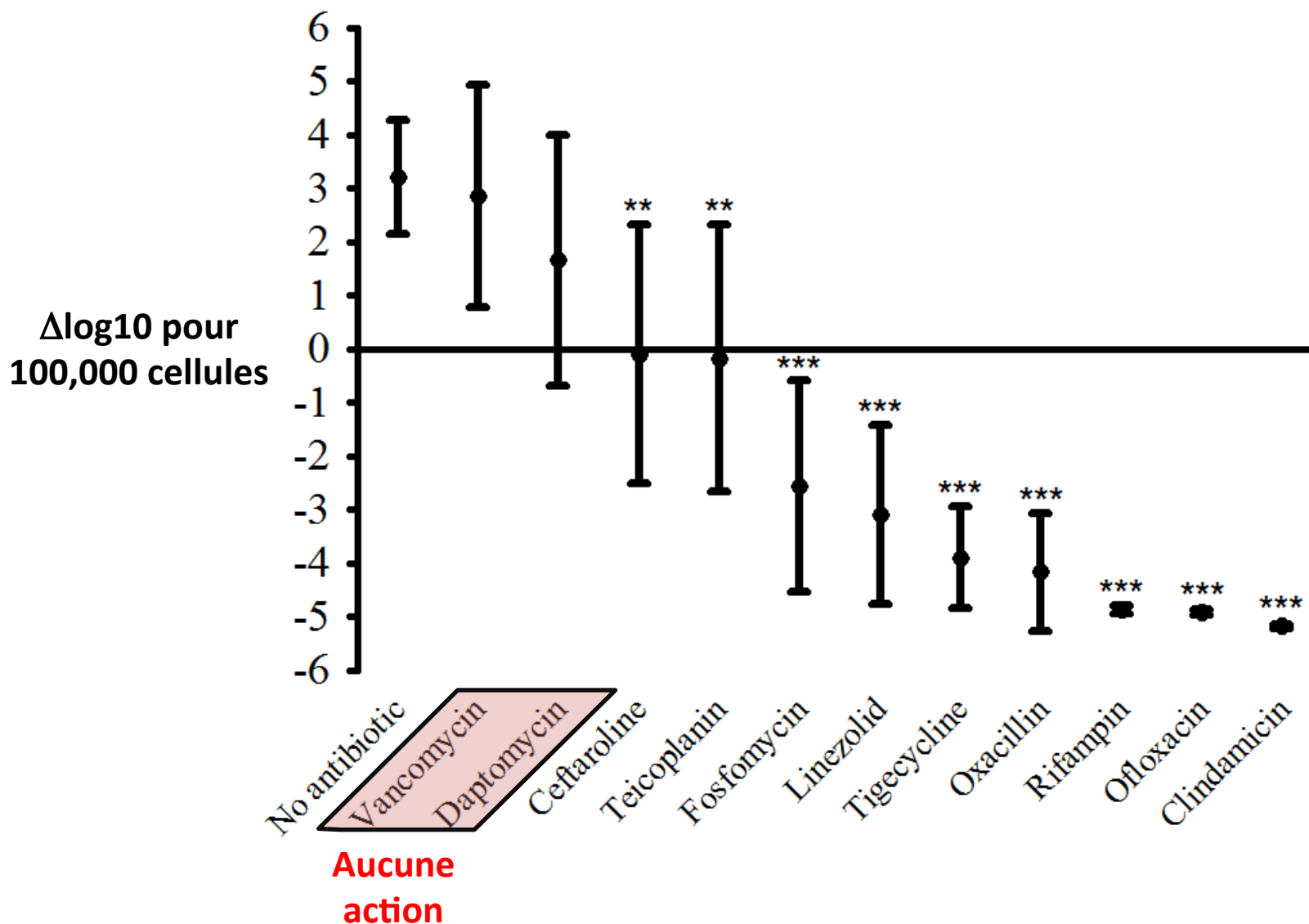
Action intracellulaire à concentration osseuse

Valour et al. BJI Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2015



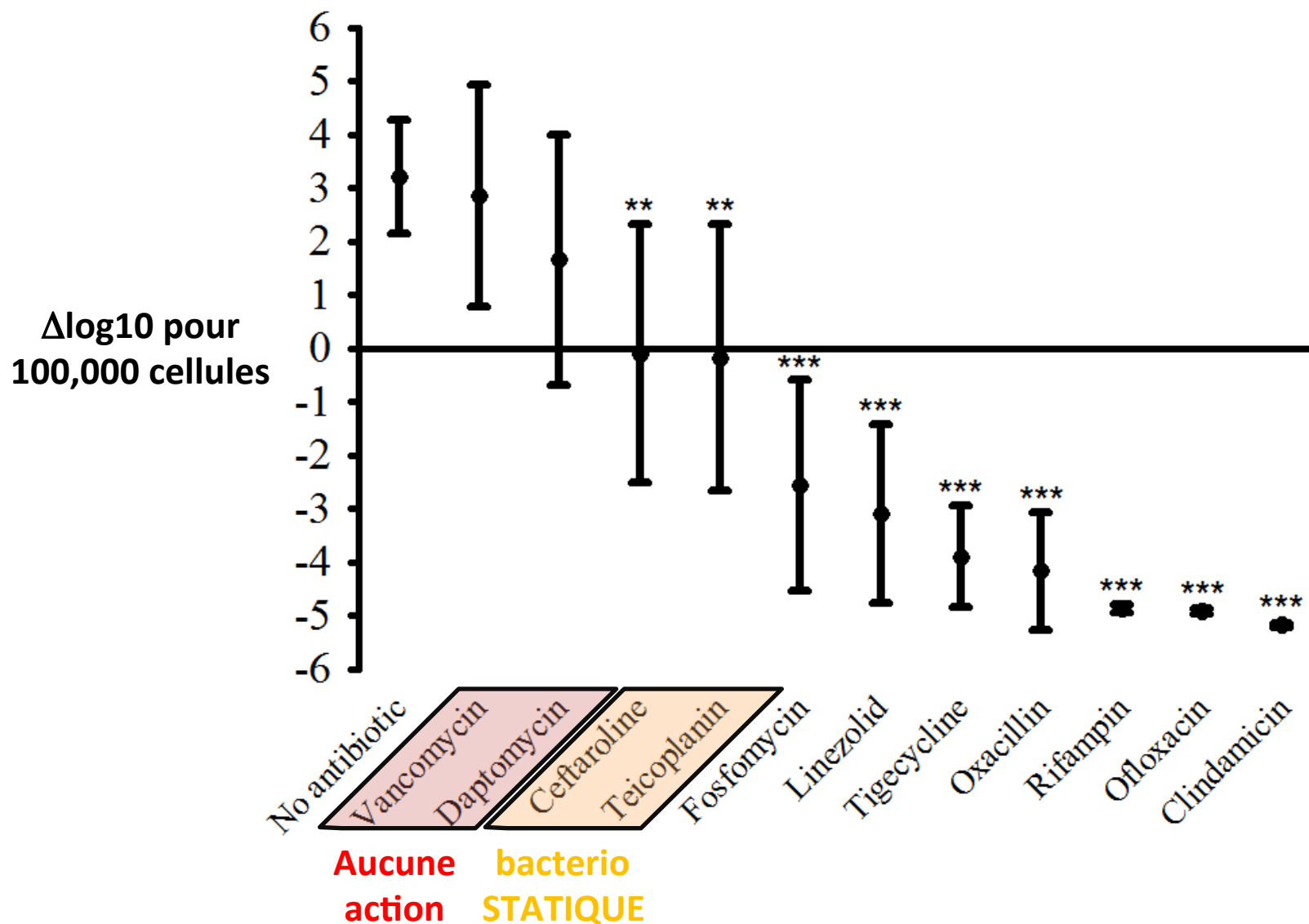
Action intracellulaire à concentration osseuse

Valour et al. BJI Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2015



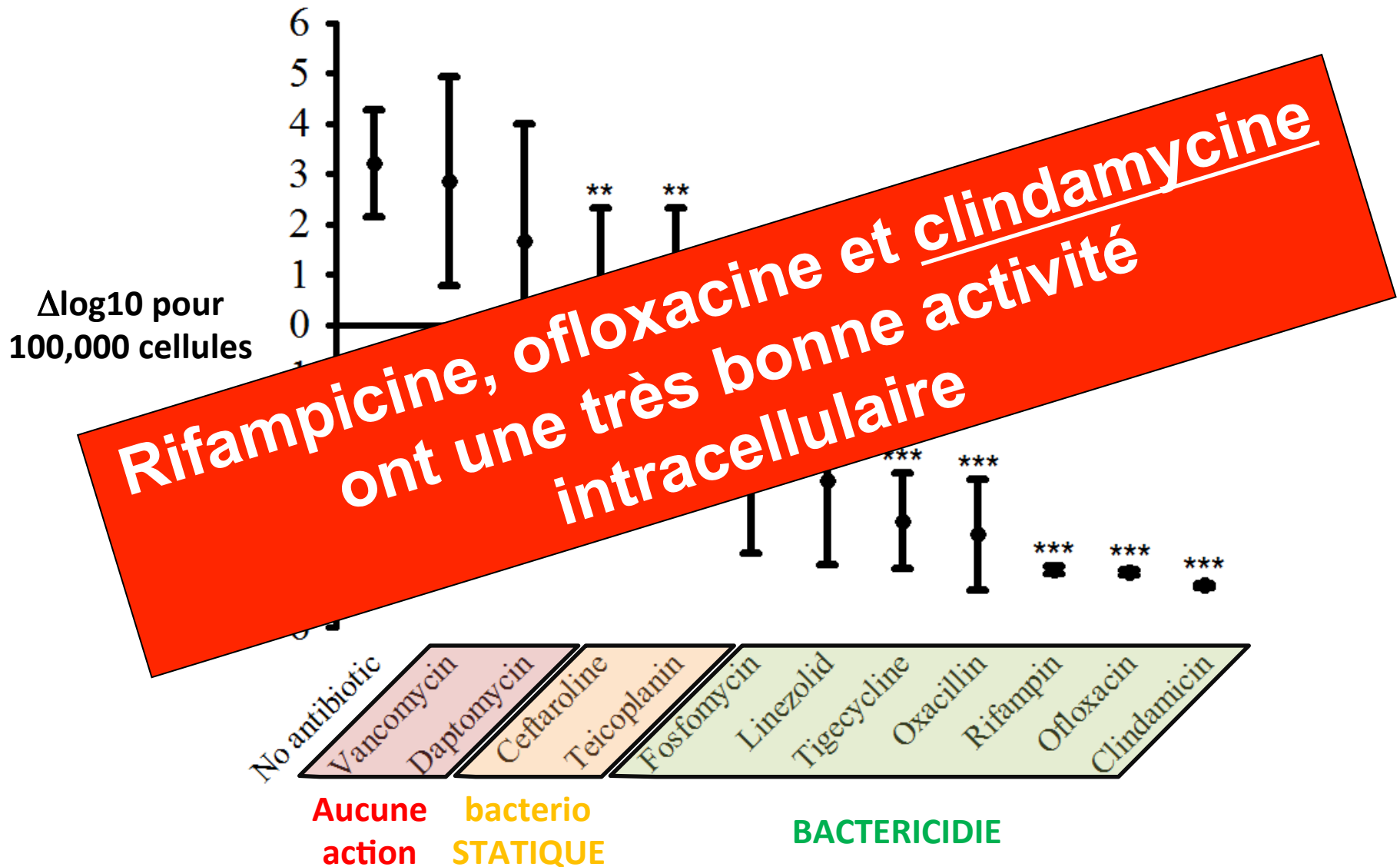
Action intracellulaire à concentration osseuse

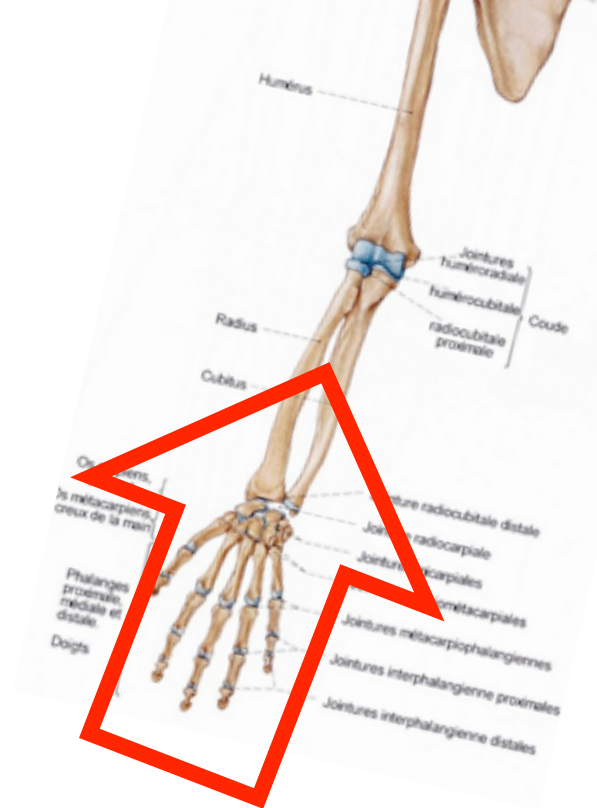
Valour et al. BJI Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2015



Action intracellulaire à concentration osseuse

Valour et al. BJI Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2015





Fortes doses
d'antibiotique par voie
IV ou par voie orale

Concentrations locales
<<< aux doses
administrées

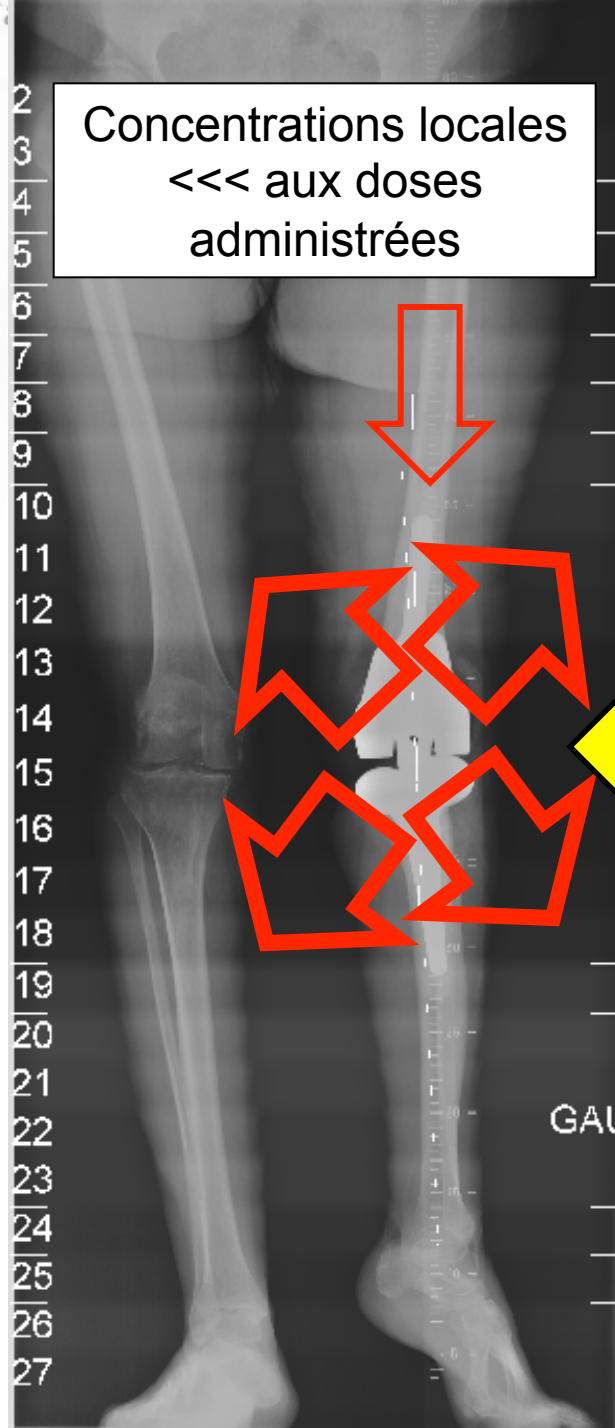
Ciment aux
antibiotiques



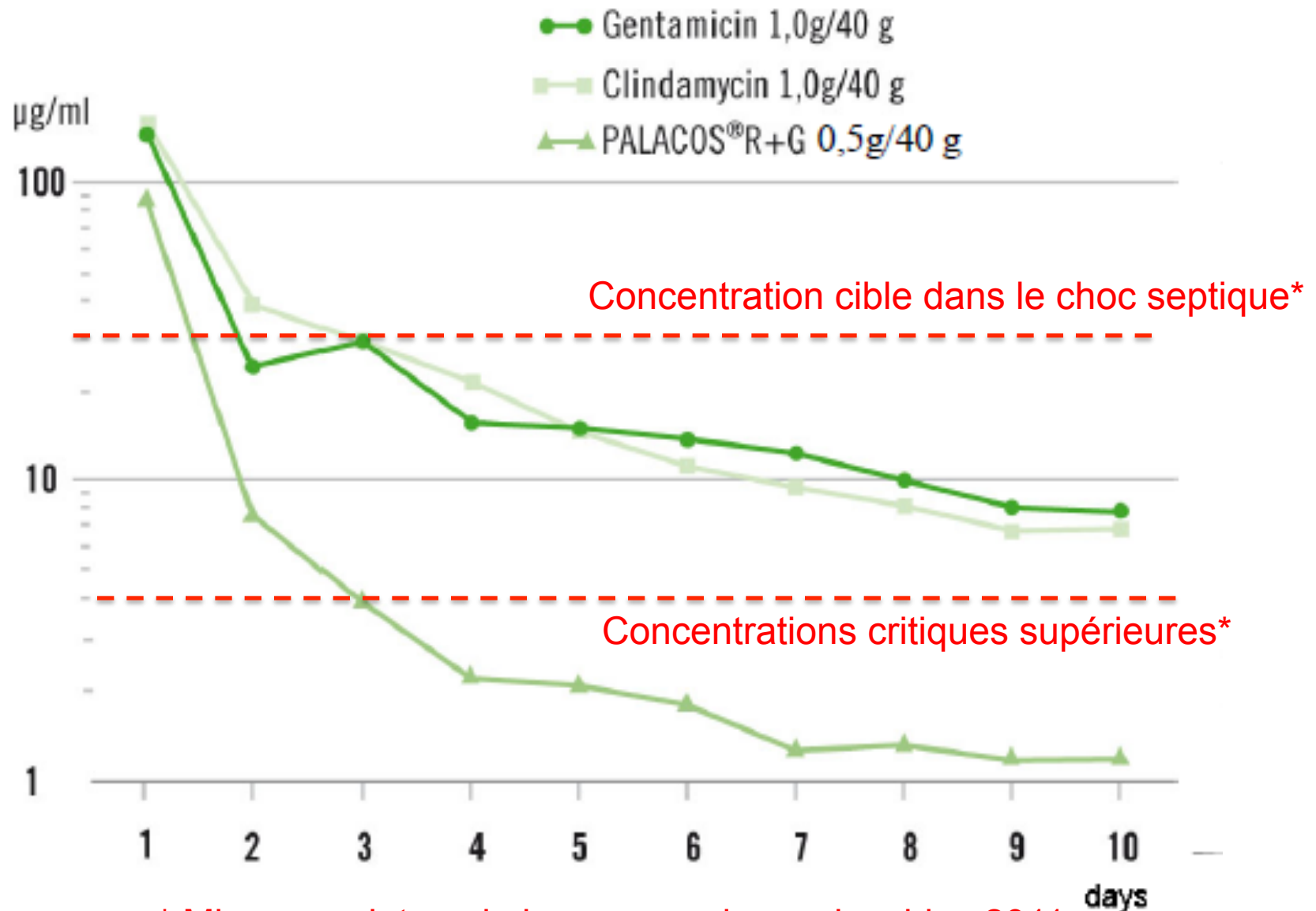
ou

Synergie
Vanco + Genta

**Bactéricidie extra
et intracellulaire**
Genta + Clinda



Concentration locale d'antibiotique



* Mise au point sur le bon usage des aminosides 2011

Copal Bone Cement Is More Effective in Preventing Biofilm Formation than Palacos R-G

Geert T. Ensing MD, PhD, Jim R. van Horn MD, PhD,
Henny C. van der Mei PhD, Henk J. Busscher PhD,
Daniëlle Neut PhD

Table 1. Composition of Palacos R-G and Copal bone cement provided by manufacturers

Components	Palacos R-G	Copal G+C
Powder	40.8 g	42.85 g
Gentamicin sulphate	0.84 g (0.5 g gentamicin)	1.67 g (1 g gentamicin)
Clindamycin hydrochloride	—	1.18 g (1 g clindamycin)

Copal Bone Cement Is More Effective in Preventing Biofilm Formation than Palacos R-G

Geert T. Ensing MD, PhD, Jim R. van Horn MD, PhD,
Henny C. van der Mei PhD, Henk J. Busscher PhD,
Daniëlle Neut PhD

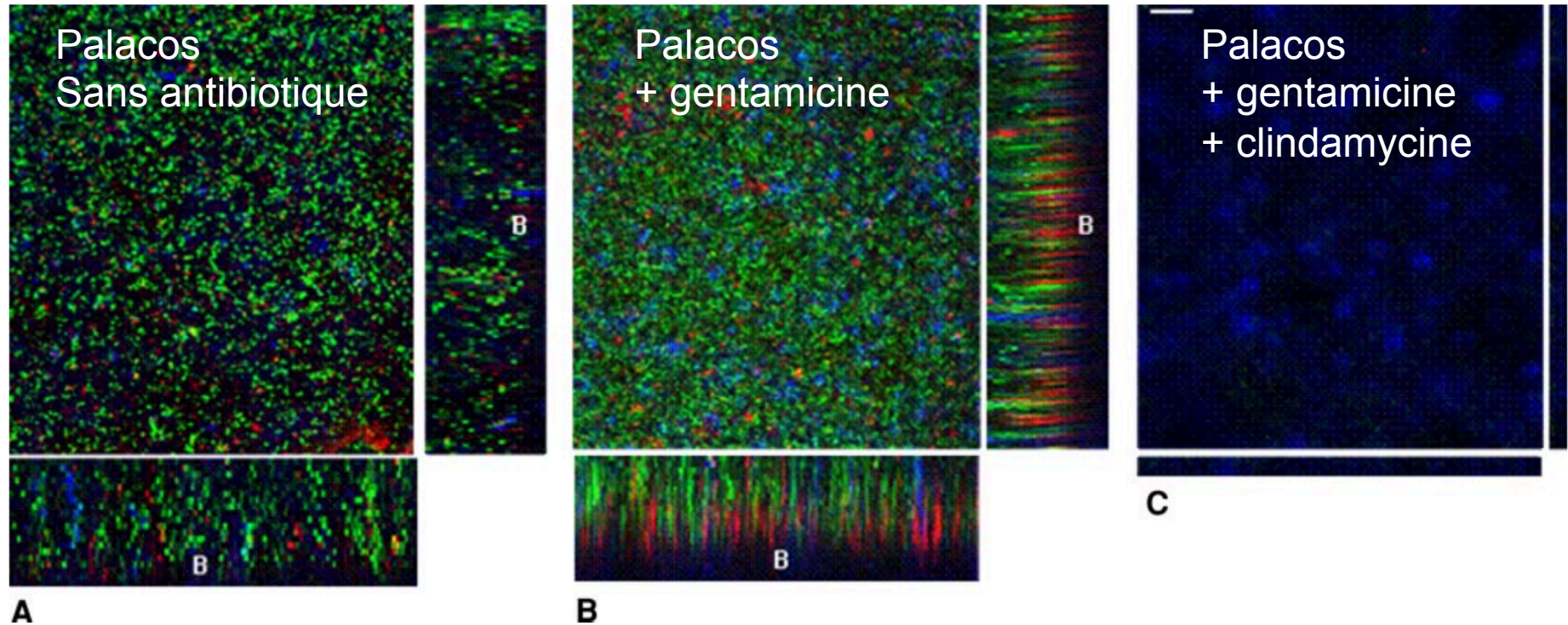


Fig. 2A–C Confocal laser scanning microscopy images of biofilms on bone cement discs after LIVE/DEAD BacLight and Calcofluor staining are shown. The live bacteria are green, dead bacteria are red, and extracellular polysaccharides are blue. Overlay projections show the 7-day *Staphylococcus aureus* biofilms on (A) Palacos R, (B), Palacos R-G, and (C) Copal bone cement. The projection image (square image, x–y plane, 375 μm × 375 μm) includes all the slices

in an image stack. The rectangular micrographs on the sides represent the x–z plane and y–z optical cross sections through the thickness of the biofilms (the bottom of each biofilm is indicated B [bone cement] in each cross section). Bar = 10 μm. Copal reduced biofilm to a level that no or only a few bacteria were visible on confocal laser scanning microscopy.

Implication dans la prévention et le traitement des infections de prothèses

- **Efficacité des combinaisons d'antistaphylocociques** au cours des infections à Staphylocoque
- **Concentration locale élevée** lorsque la vancomycine, la gentamicine ou la clindamycine sont utilisés avec des ciments PMMA, **surtout dans les formes combinées (G+C)**
- **Synergie** *in vitro* vancomycine et gentamicine
- **Bactéricidie extracellulaire** de la gentamicine
- **Bactéricidie intracellulaire** de la clindamycine
- **Intérêt potentiel des ciments aux antibiotiques (G+V, G+C):**
 - En prévention dans le cadre de révision prothétiques particulièrement à risque de « *superinfection* »
 - En traitement curatif dans le cadre des infections de prothèses chroniques à staphylocoques

Médecins – Tristan Ferry, Thomas Perpoint, André Boibieux, François Biron, Florence Ader, Julien Saison, Sandrine Roux, Florent Valour, Fatiha Daoud, Johanna Lippman, Evelyne Braun, Marie-Paule Vallat, Patrick Mialhes, Christian Chidiac

Chirurgiens – Sébastien Lustig, Philippe Neyret, Olivier Reynaud, Vincent Villa, Jean-Baptiste Bérard, Frédéric Dalat, Olivier Cantin, Romain Desmarchelier, Michel-Henry Fessy, Cédric Barrey, Francesco Signorelli, Emmanuel Jouanneau, Timothée Jacquesson, Pierre Breton, Ali Mojallal, Fabien Boucher, Charles Hirtum, Hristo Shipkov

Microbiologistes – Frederic Laurent, François Vandenesch, Jean-Philippe Rasigade, Céline Dupieux, Sophie Trouillet-Assant

Médecine nucléaire – Isabelle Morelec, Marc Janier, Francesco Giammarile

Spécialistes PKPD– Michel Tod, Marie-Claude Gagnieu, Sylvain Goutelle

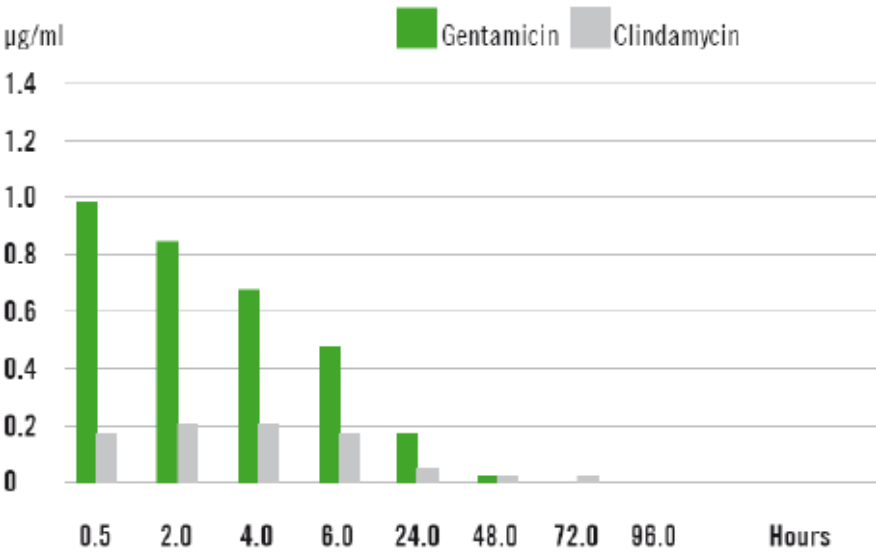
Assistant de Recherche Clinique– Eugénie Mabrut



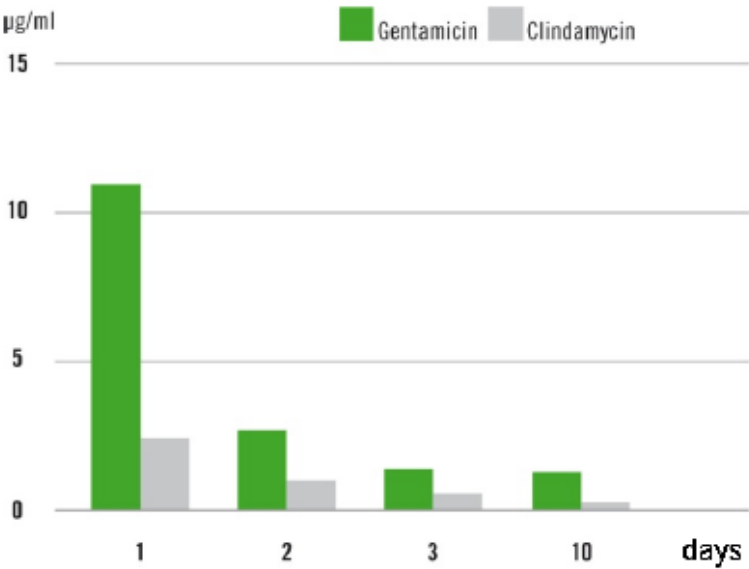
<http://www.crioac-lyon.fr>

Systemic Concentration

in serum



in urine



Prix (1 dose) et indications (avril 2016)

Arthroplastie primaire

Palacos genta : 46,80 € HT

Arthroplastie de révision (mais pas de remboursement)

Copal G+V : 225 € HT

Copal G+C: 135 € HT