

 **CHPF**
Centre Hospitalier
de la Polynésie française

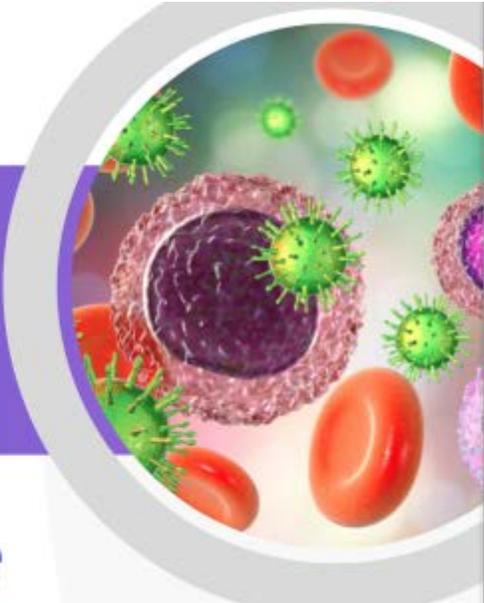
 POLYCLINIQUE
PAOFAI



**1^{ères} journées d'Infectiologie
de Polynésie française**

 14 au 18 octobre 2024  16h à 20h  Amphithéâtre du CHPF

Programme

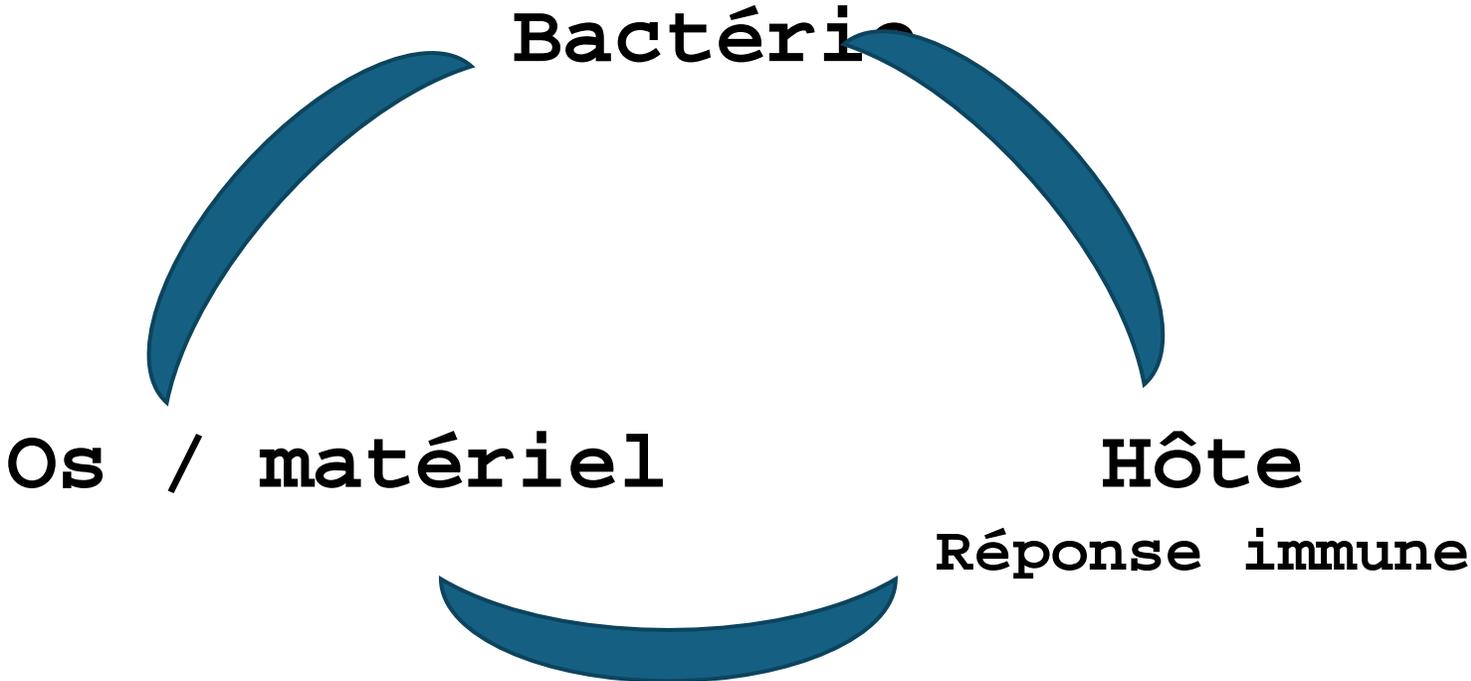


Antibiothérapie des infections ostéo-articulaire

Jean-Pierre Bru
Infectiologie CH Annecy Genevois



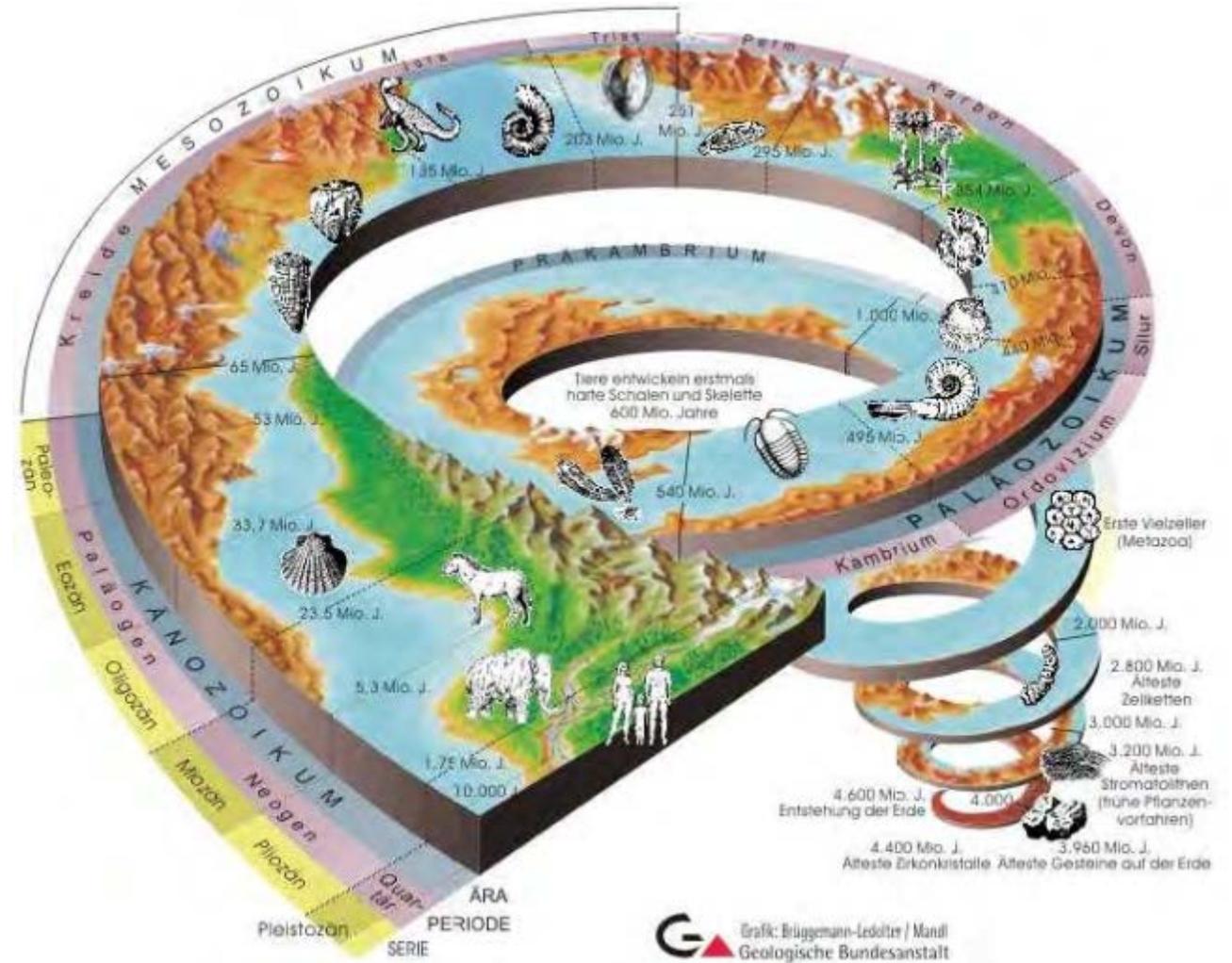
Inoculation
Infection aiguë
Destruction osseuse
Persistance bactérienne



1/ Adh rence et
organisations
bact riennes

2/ Variants
microcolonies

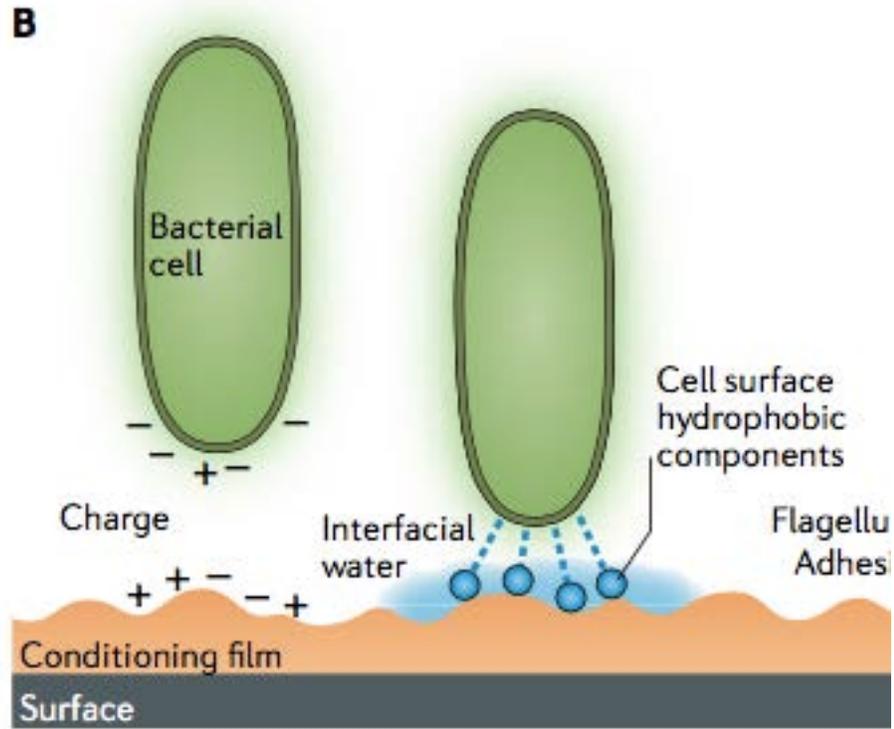
3/ Persistance intra
cellulaire



Microcolonies formant biofilm identi ees :

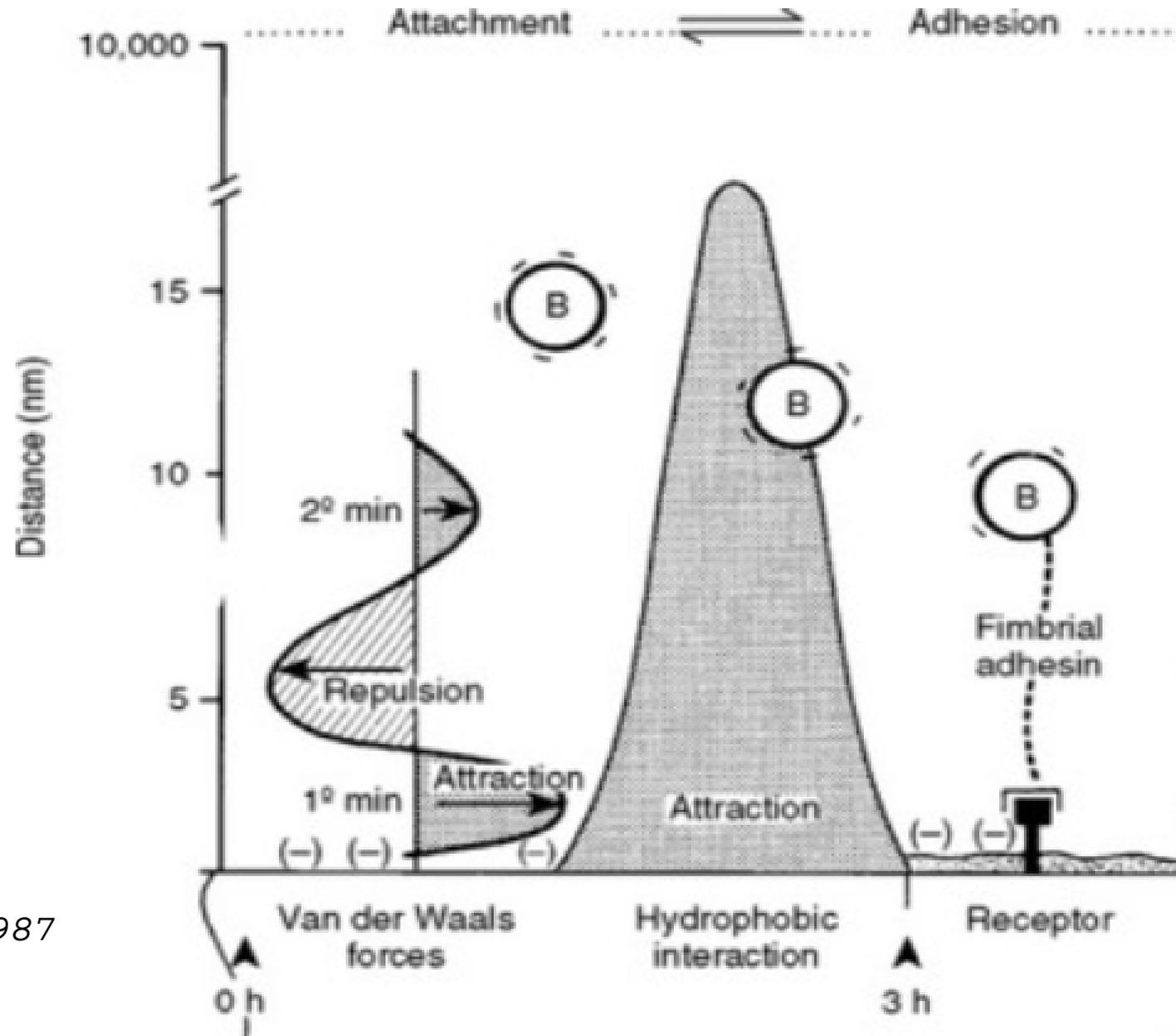
- 3.3-3.4 milliard d'ann es South African Kornberg formation
- 3.2-milliard d'ann es deep-sea hydrothermal rocks of the Pilbara Craton, Australia

Adh rence

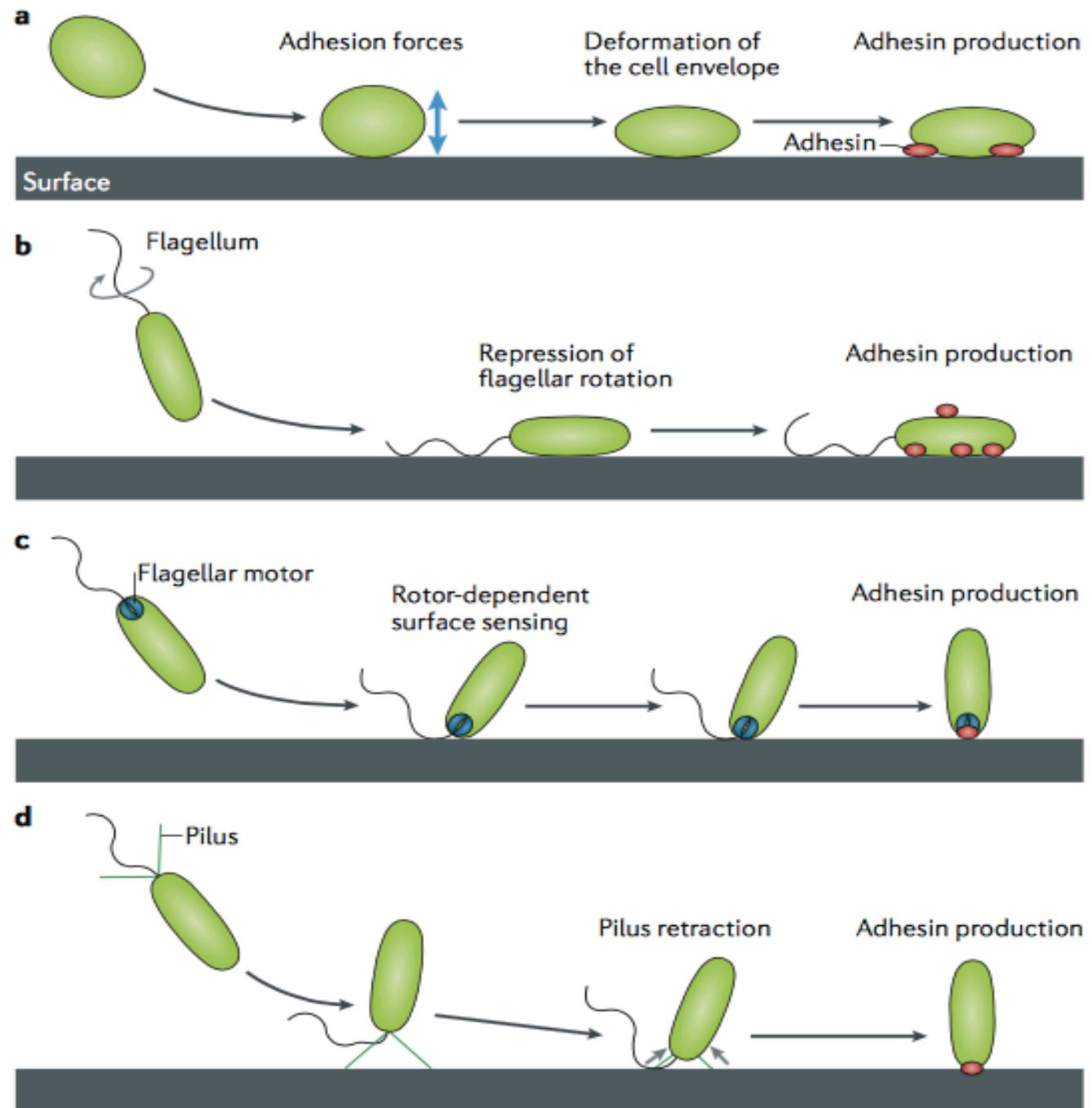


C cile Berne NATURE Reviews | Microob
volume 16 | OCTOBER 2018 | 617

Gristina AG: Science 237:1588-1595, 1987



Adh rence



INFECTION AND IMMUNITY, July 1982, p. 318-326
0019-9567/82/070318-09\$02.00/0

Vol. 37, No. 1

Adherence of Slime-Producing Strains of *Staphylococcus epidermidis* to Smooth Surfaces

GORDON D. CHRISTENSEN,^{1*} W. ANDREW SIMPSON,^{1,2} ALAN L. BISNO,¹ AND EDWIN H. BEACHEY^{1,2}

320 CHRISTENSEN ET AL.

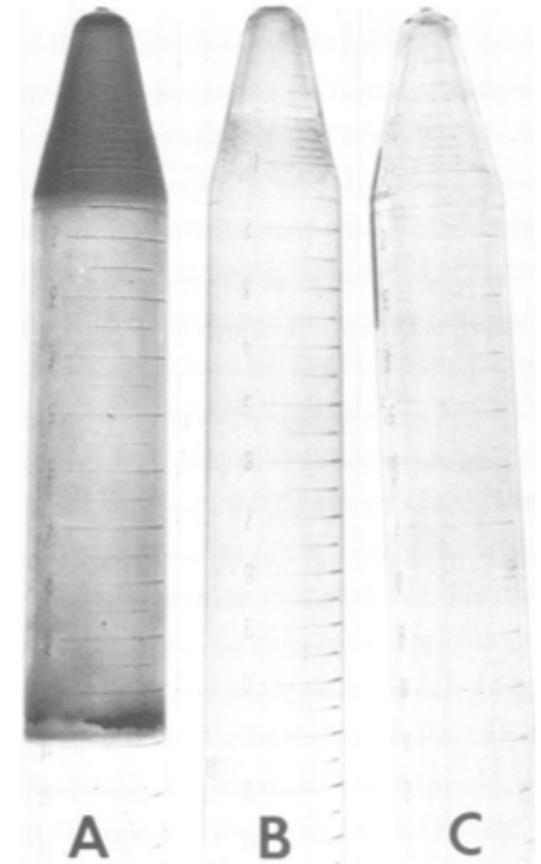
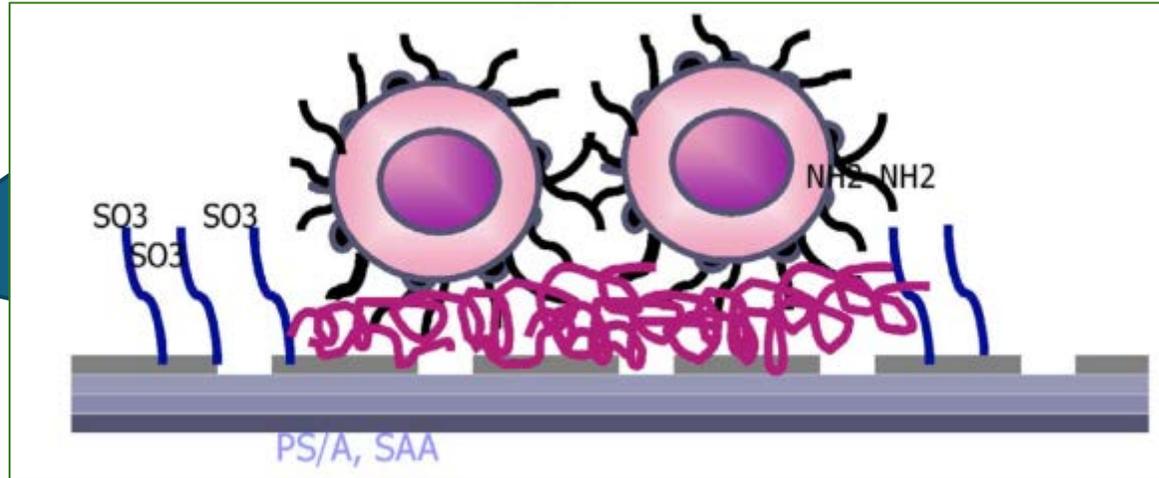
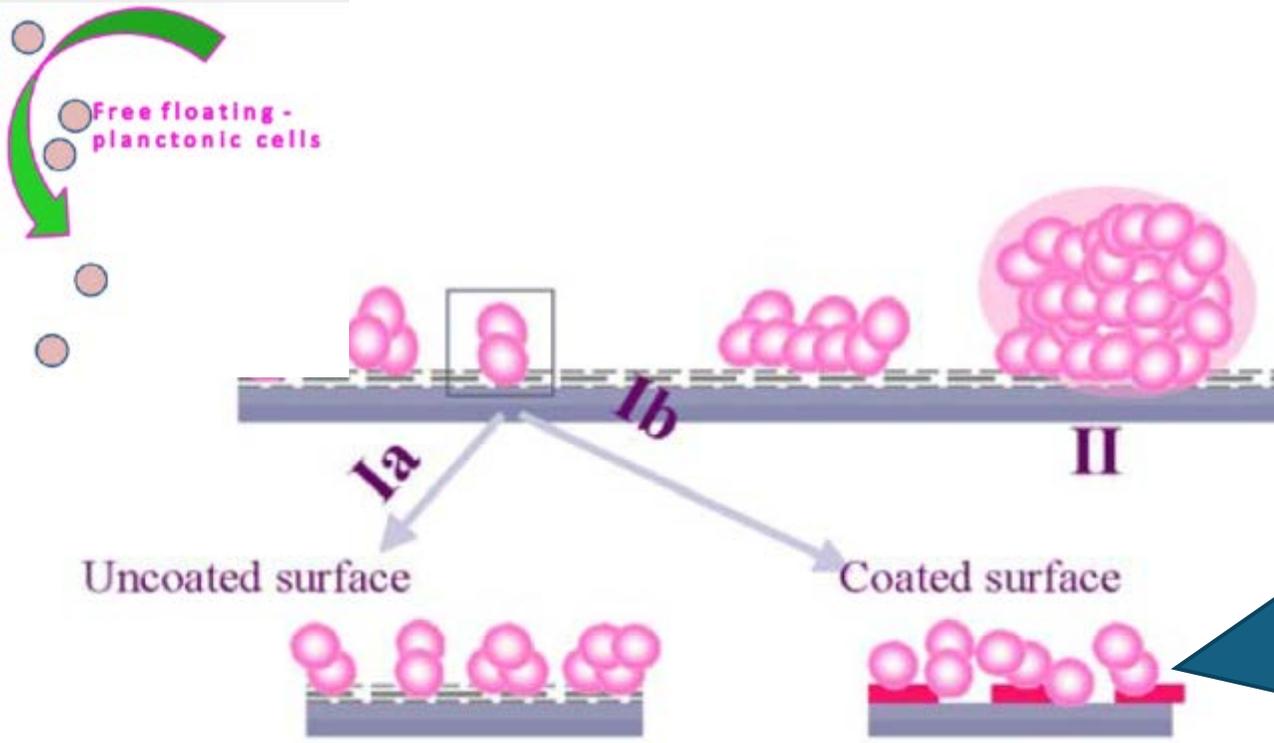


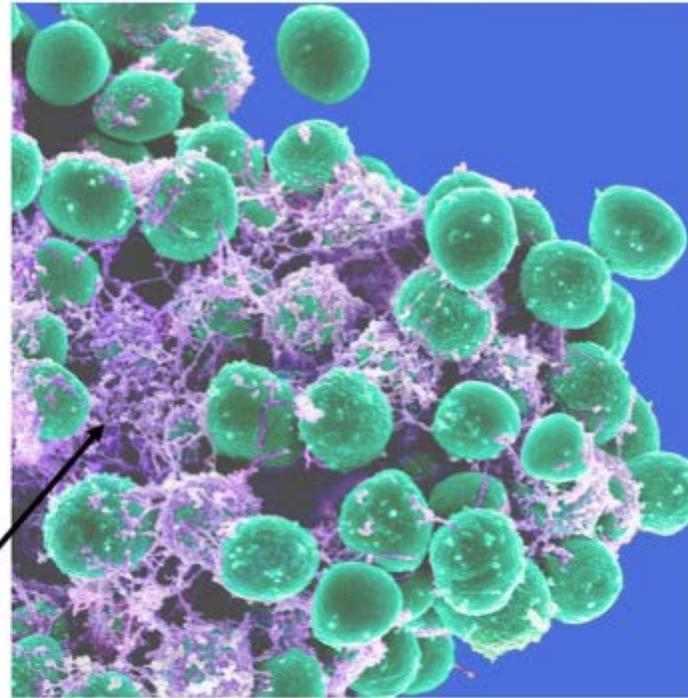
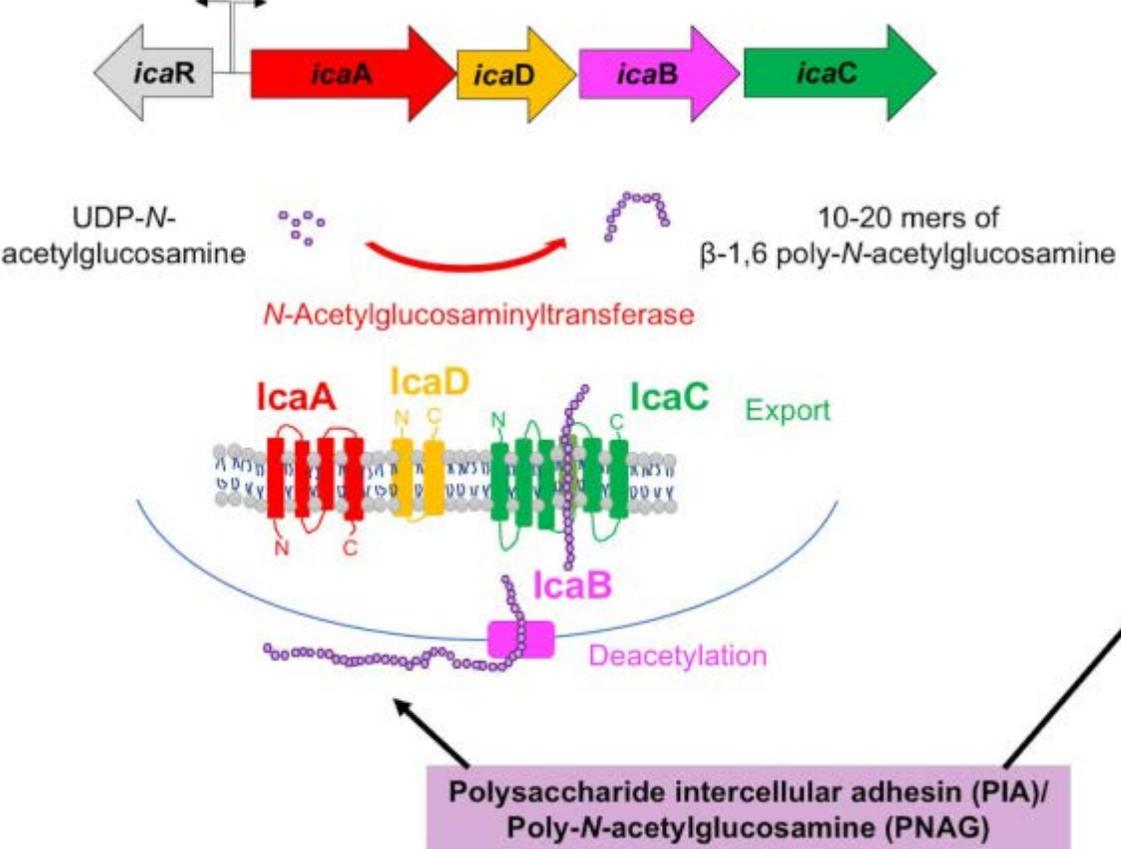
FIG. 1. Adherence of *S. epidermidis* grown in broth to the walls of plastic test tubes. The test tubes were emptied and stained with trypan blue. (A) Strong slime-producing strain in TSB; (B) weak slime-producing strain in TSB; (C) strong slime-producing strain grown in saccharide-free basal medium.

Adh rence & organisation bact rienne



Interaction hydrophobique
Forces  lectrostatiques
Forces de Van der Wals

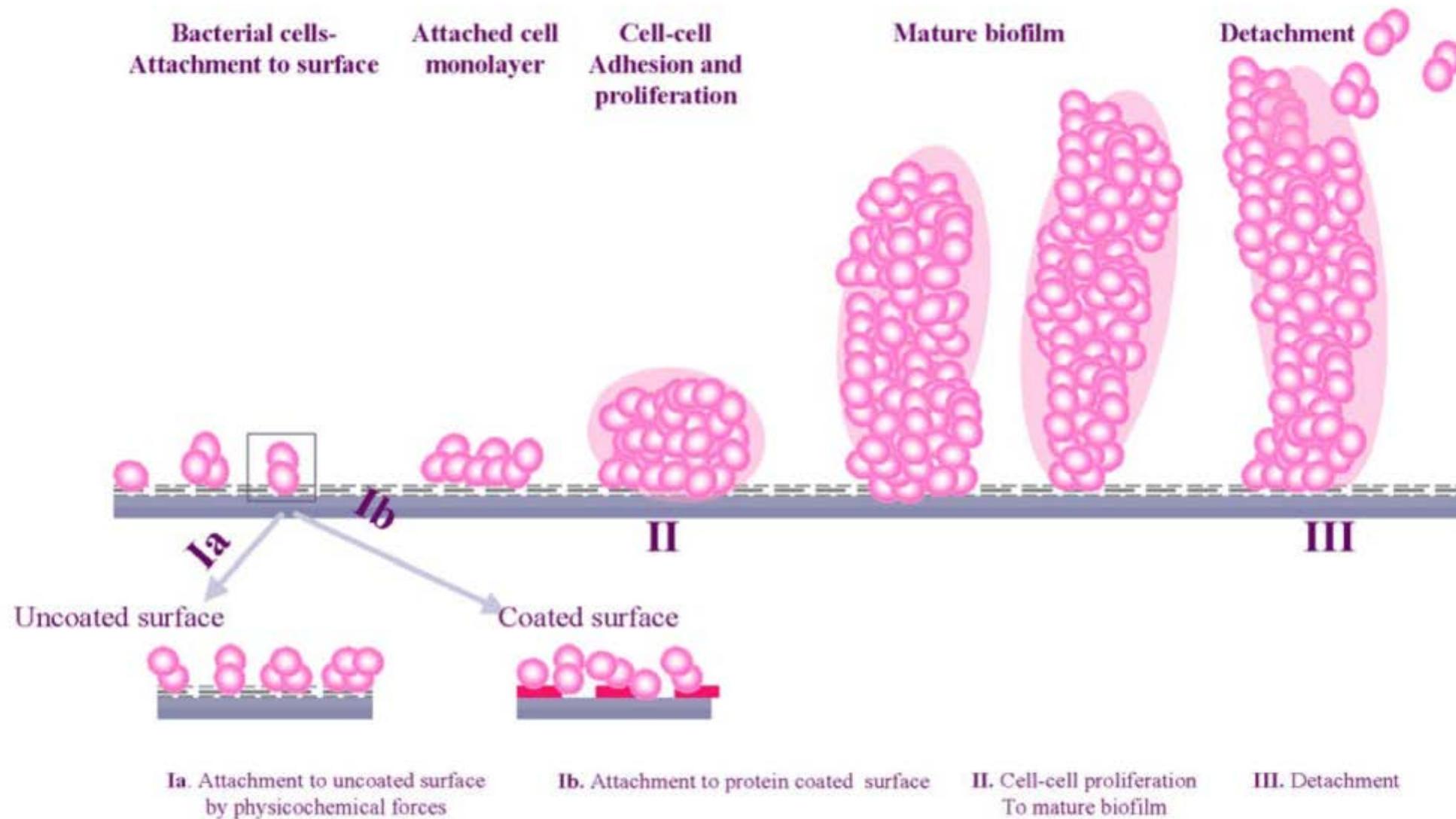
Fibrinog ne
facteur de Willbrand
Plaquettes prothrombine



polysaccharide intercellular adhesion (PIA)
 exopolysaccharide,
 Matrice du biofilm
 proteins such as accumulation-associated protein
 (Aap)
 extracellular matrix binding protein (Embp),
 teichoic acids, extracellular DNA (eDNA).
 Channels in the biofilm are formed by phenol-soluble

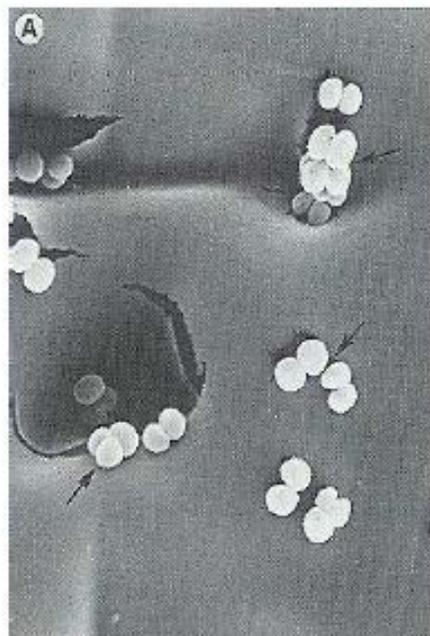
Front. Microbiol. February 2018 | Volume 9

Formation du biofilm



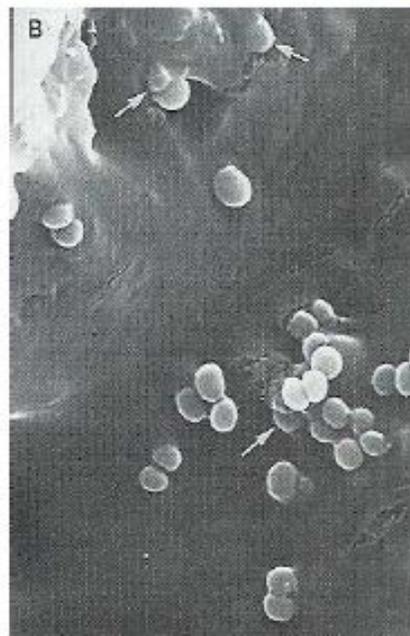
Formation d'un biofilm

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



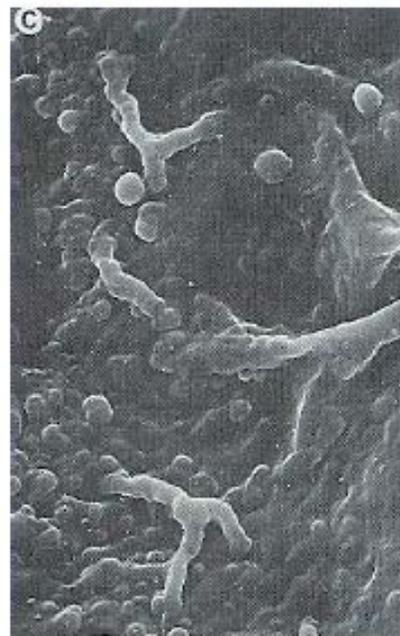
2 h

Fixation des staph sur des irrégularités à la surface du matériel



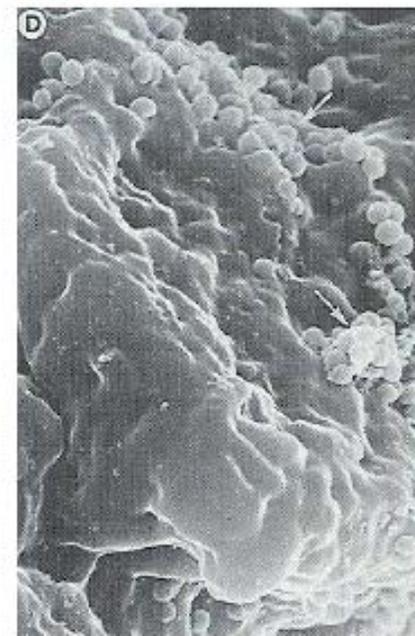
4 h

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

Biofilm rôle

- Apporte un environnement stable pour la pousse bactérienne
- Favorise les échanges entre bactéries
- Stabilise la colonie bactérienne à la surface du substrat

1 min

3 h

12 h

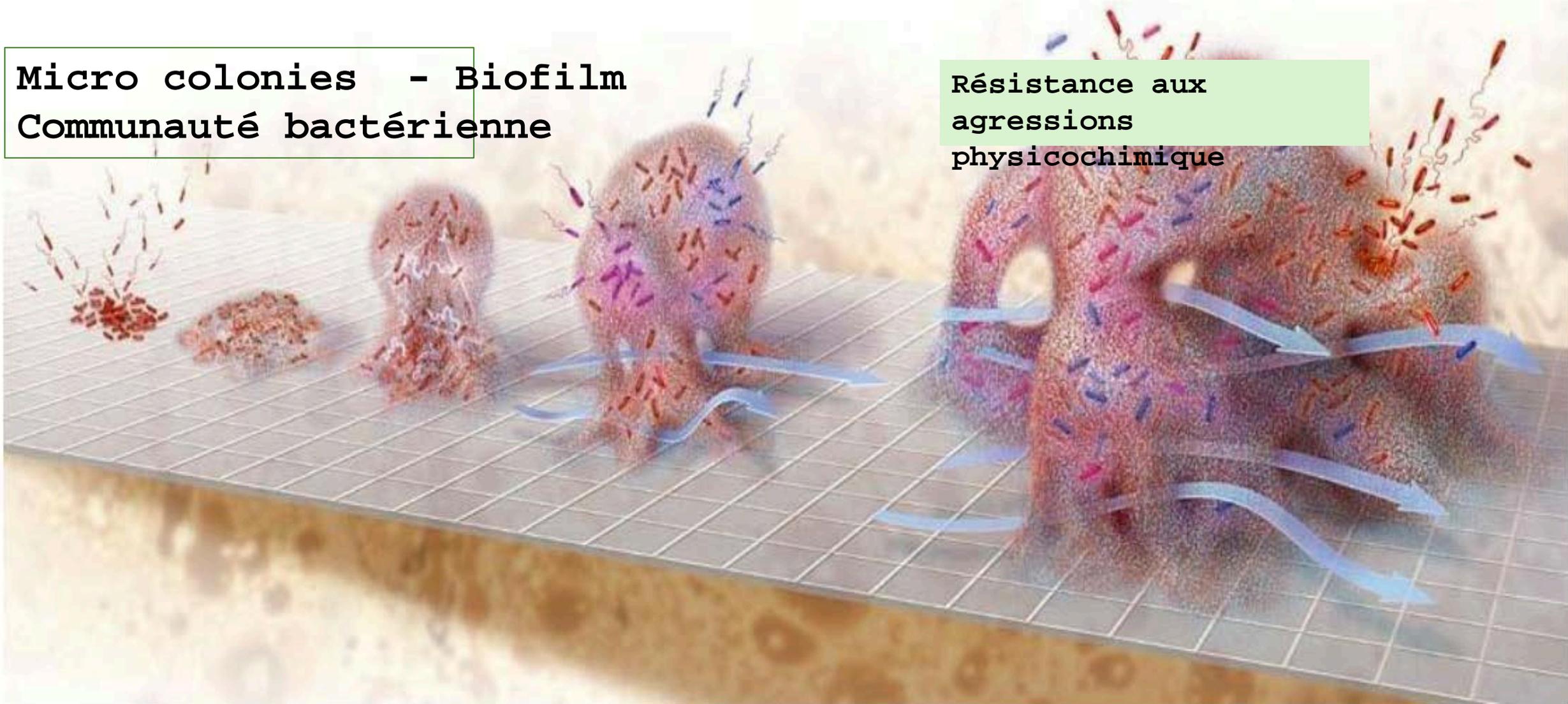
1 day



3 days

Micro colonies - Biofilm
Communauté bactérienne

Résistance aux
agressions
physicochimique



Biofilm rôle

- Apporte un environnement stable pour la pousse bactérienne
- Favorise les échanges entre bactéries
- Stabilise la colonie bactérienne à la surface du substrat
- Protège d'une grande variété d'agressions possibles:
 - Exposition aux UV
 - toxicité du métal
 - exposition acide
 - Déshydratation
 - substances toxiques

1 min

3 h

12 h

1 day

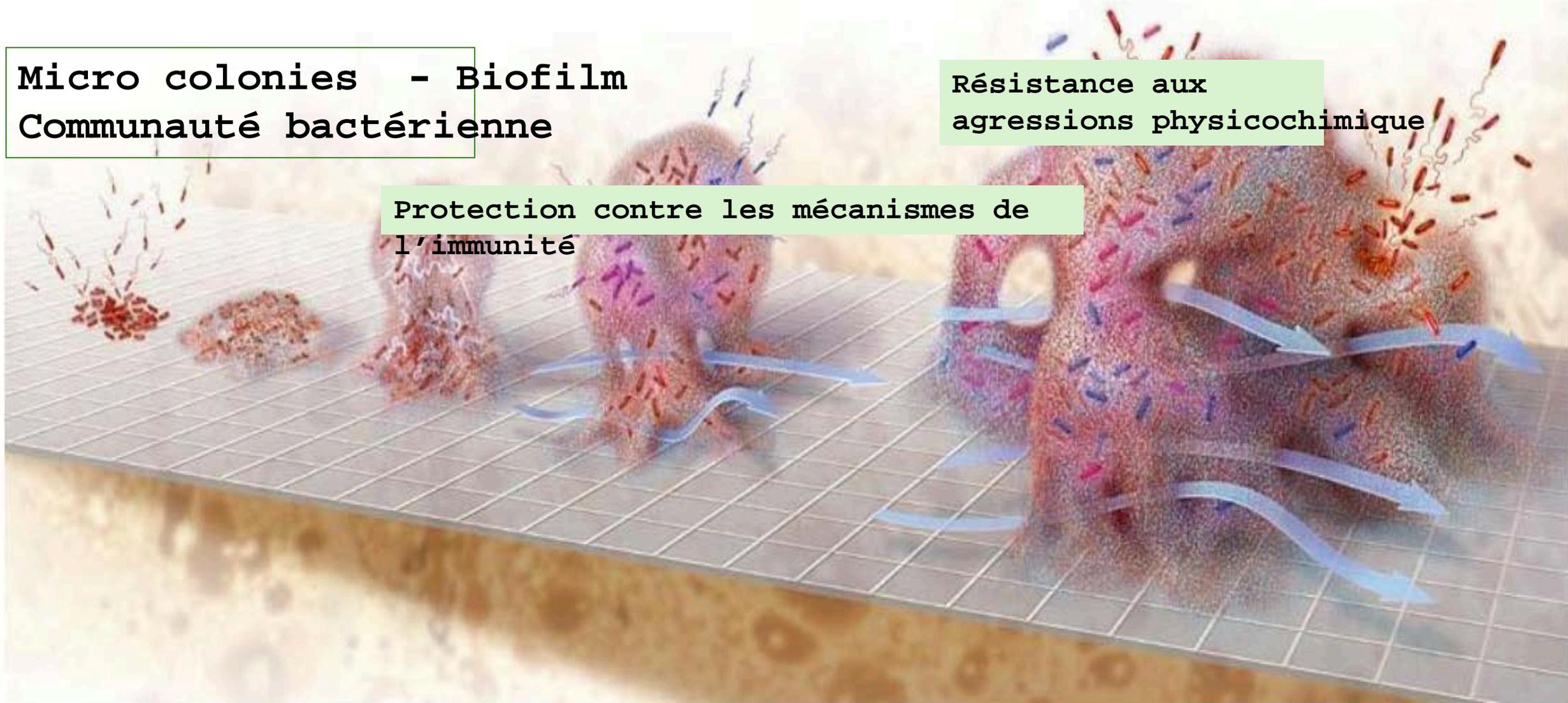


3 days

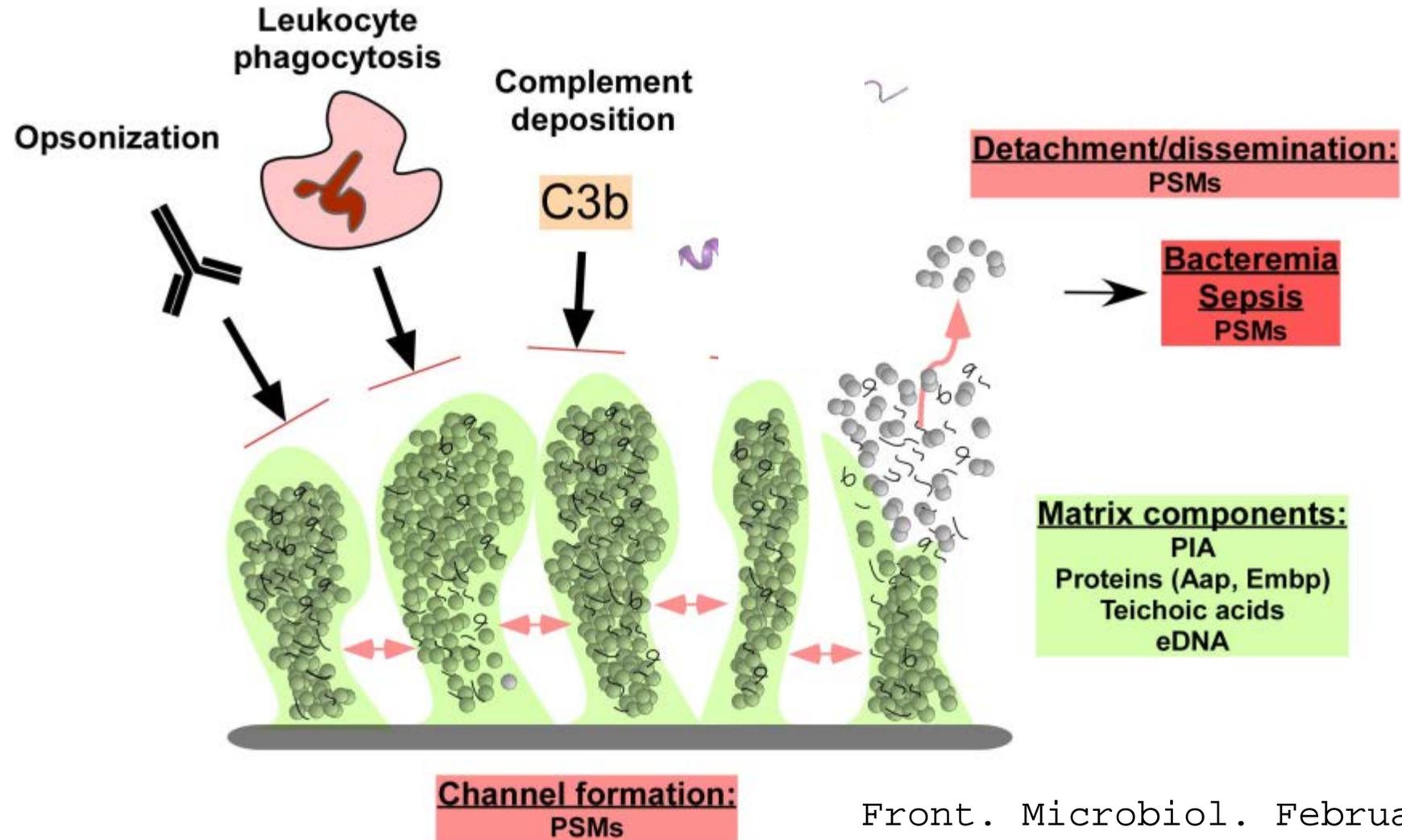
Micro colonies - Biofilm
Communauté bactérienne

Protection contre les mécanismes de
l'immunité

Résistance aux
agressions physicochimique



BIOFILM INHIBITS:



1 min

3 h

12 h

1 day



3 days

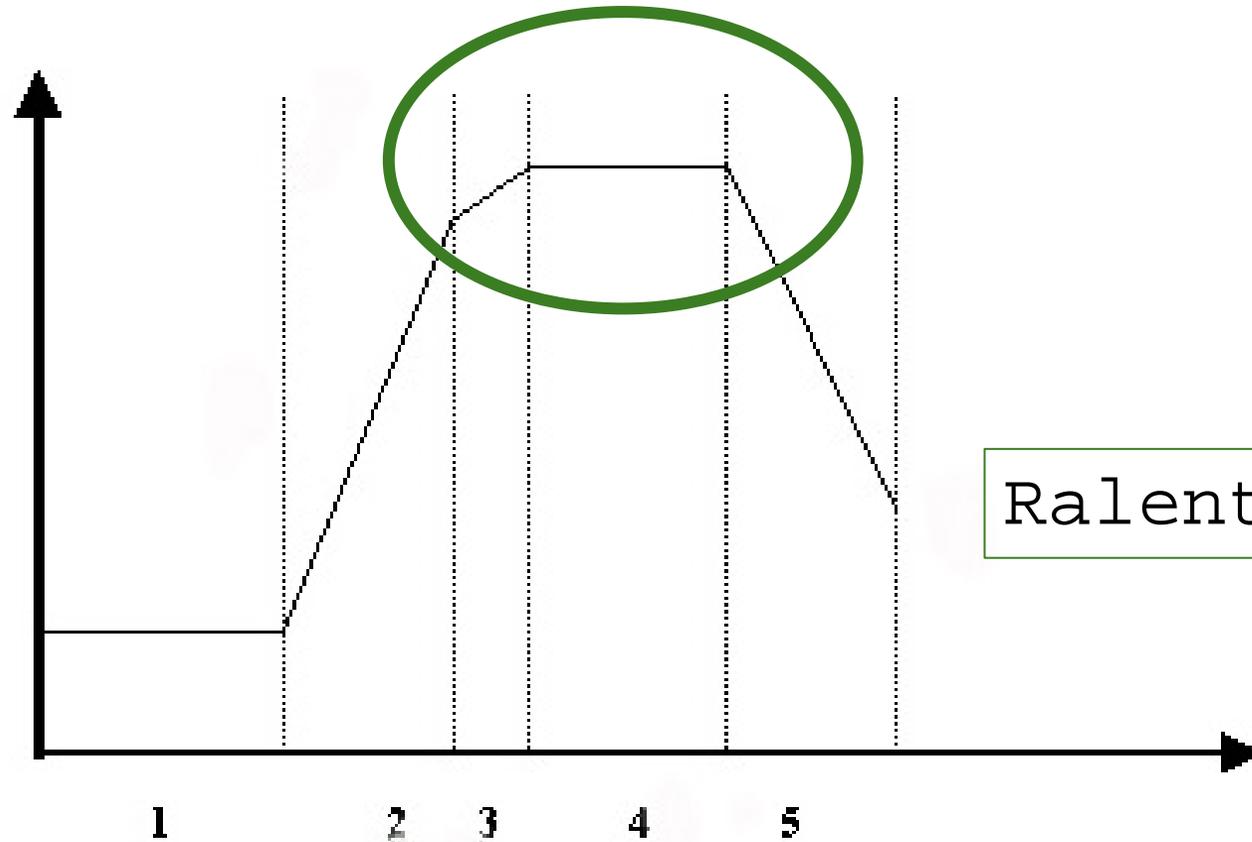
Micro colonies - Biofilm
Communauté bactérienne

Protection contre les mécanismes de
l'immunité

Résistance aux
agressions physicochimique

Modifications du
comportement bactérien

Biofilm modification du comportement bactérien. Phase stationnaire de croissance



- 1 : phase de latence,
- 2 : phase de croissance exponentielle,
- 3 : phase de ralentissement,
- 4 : phase stationnaire,
- 5 : phase de déclin.

Ralentissement métabolique

Biofilm modification du comportement bactérien. Phase stationnaire de croissance

Table 2. Minimum bactericidal concentration (MBC) of *Staphylococcus epidermidis* B3972.

Antibiotic	Phases of bacterial growth ($\mu\text{g/ml}$)		Fold increase
	Logarithmic	Stationary	
Vancomycin	4	50	12.5
Daptomycin	2	12.5	6
Teicoplanin	4	12.5	3
Ciprofloxacin	0.5	100	200
Rifampin	0.06	0.15	2.5
Netilmicin	8	400	50

A. F. Widmer, The Journal of Infectious Diseases 1990;162:96-102

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

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 1991, p. 741-746

ANDREAS F. WIDMER,^{1†} ADRIAN WIESTNER,¹ RENO FREI,² AND WERNER ZIMMERLI^{1*}

TABLE 4. MBC for *E. coli* ATCC 25922 in the logarithmic and stationary phases of growth

Drug	MBC ($\mu\text{g/ml}$) in:	
	Log phase	Stationary phase ^a
Co-trimoxazole (TMP/SMX) ^b	0.06/1.2	80/1,600
Aztreonam	0.125	100
Fleroxacin	0.07	4
Ciprofloxacin	0.02	0.02

^a The MBC was determined with bacteria in the stationary phase of growth (see text).

^b Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) was tested in vitro with a mixture of 1:20.

Staphylococcus epidermidis B3972

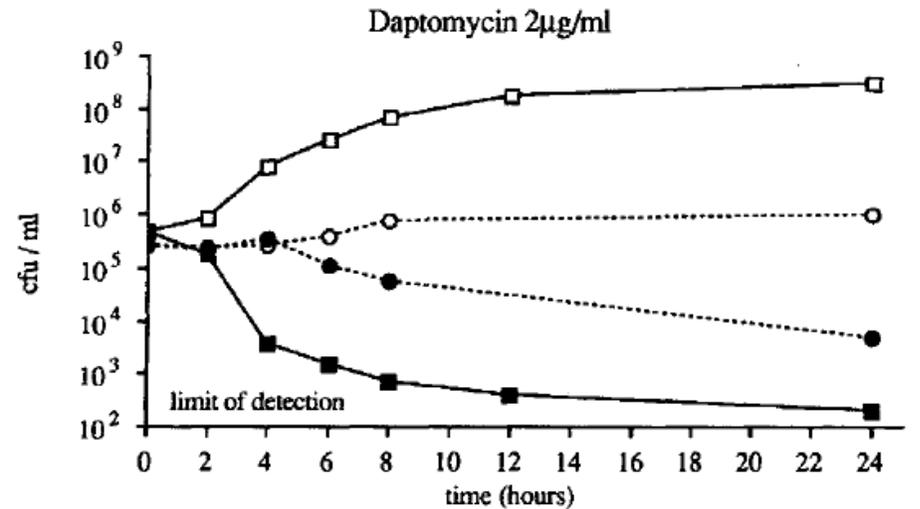
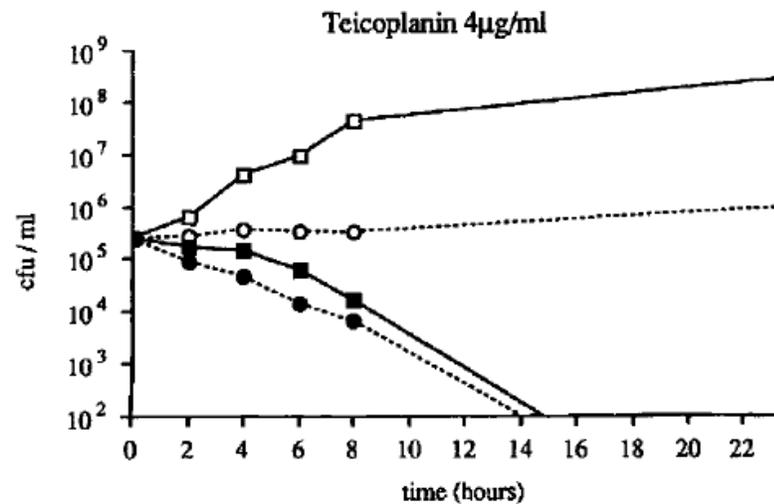
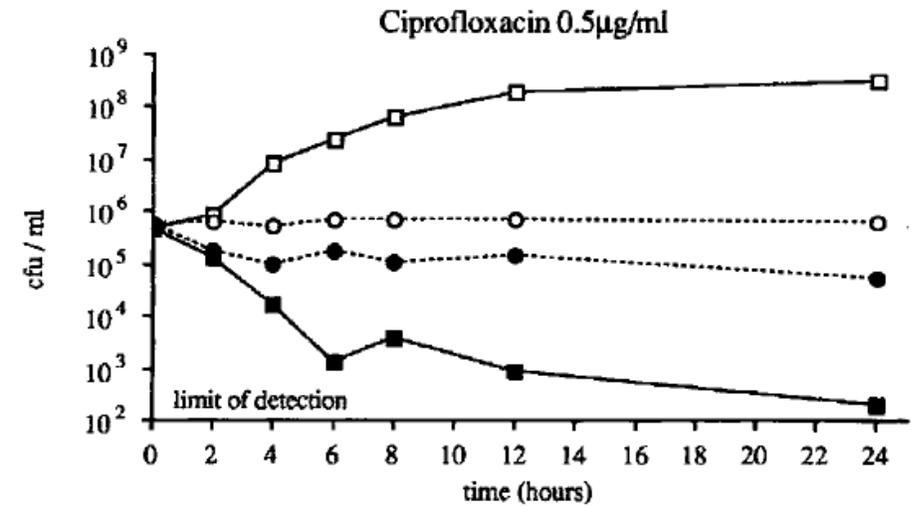
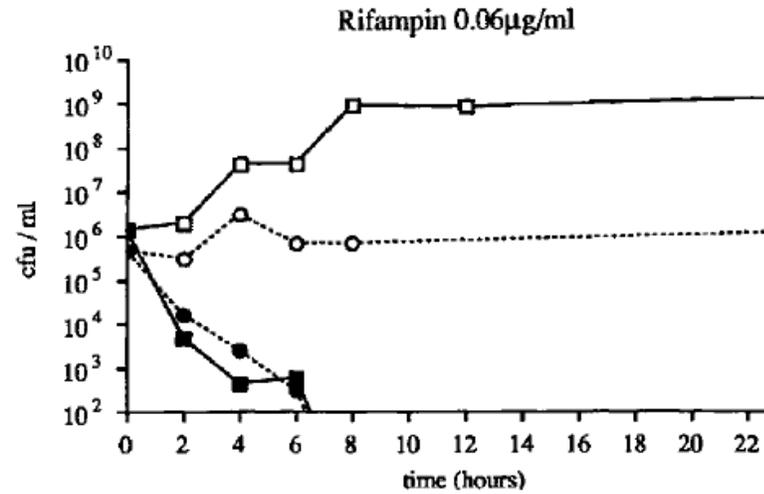
Producteur d'ATB

Croissance
Logarithmique

■ ATB
□ Contrôle

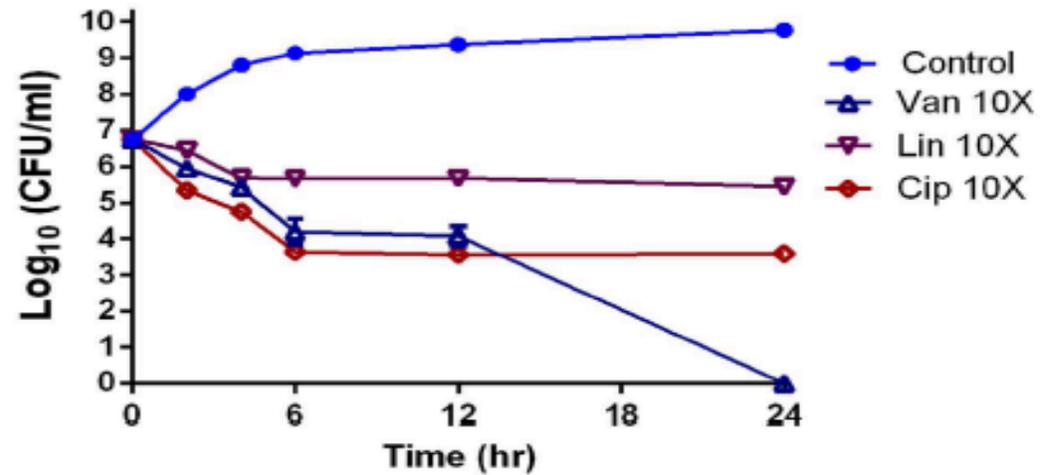
Croissance
stationnaire

● ATB
○ Contrôle

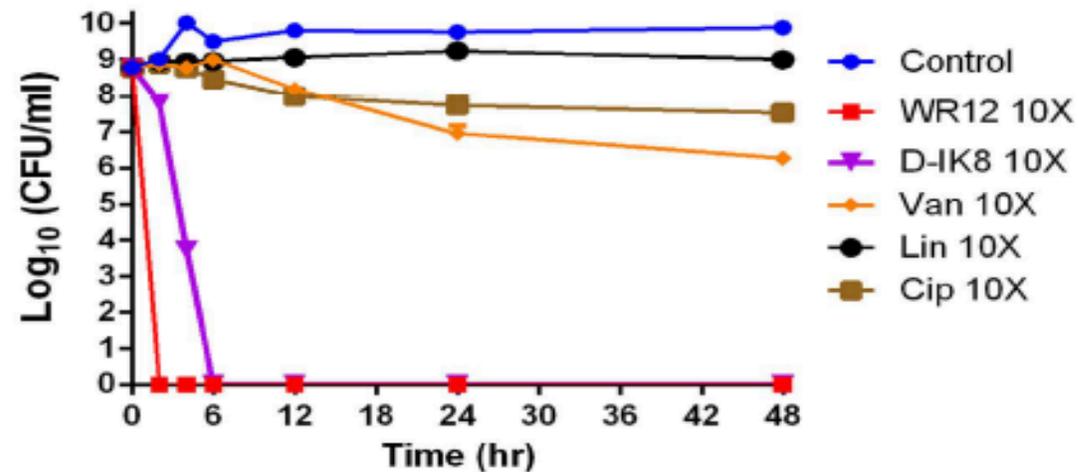


Biofilm modification du comportement bactérien. Phase stationnaire de croissance

b- Logarithmic phase of MRSA USA300



d- Stationary phase of MRSA USA300



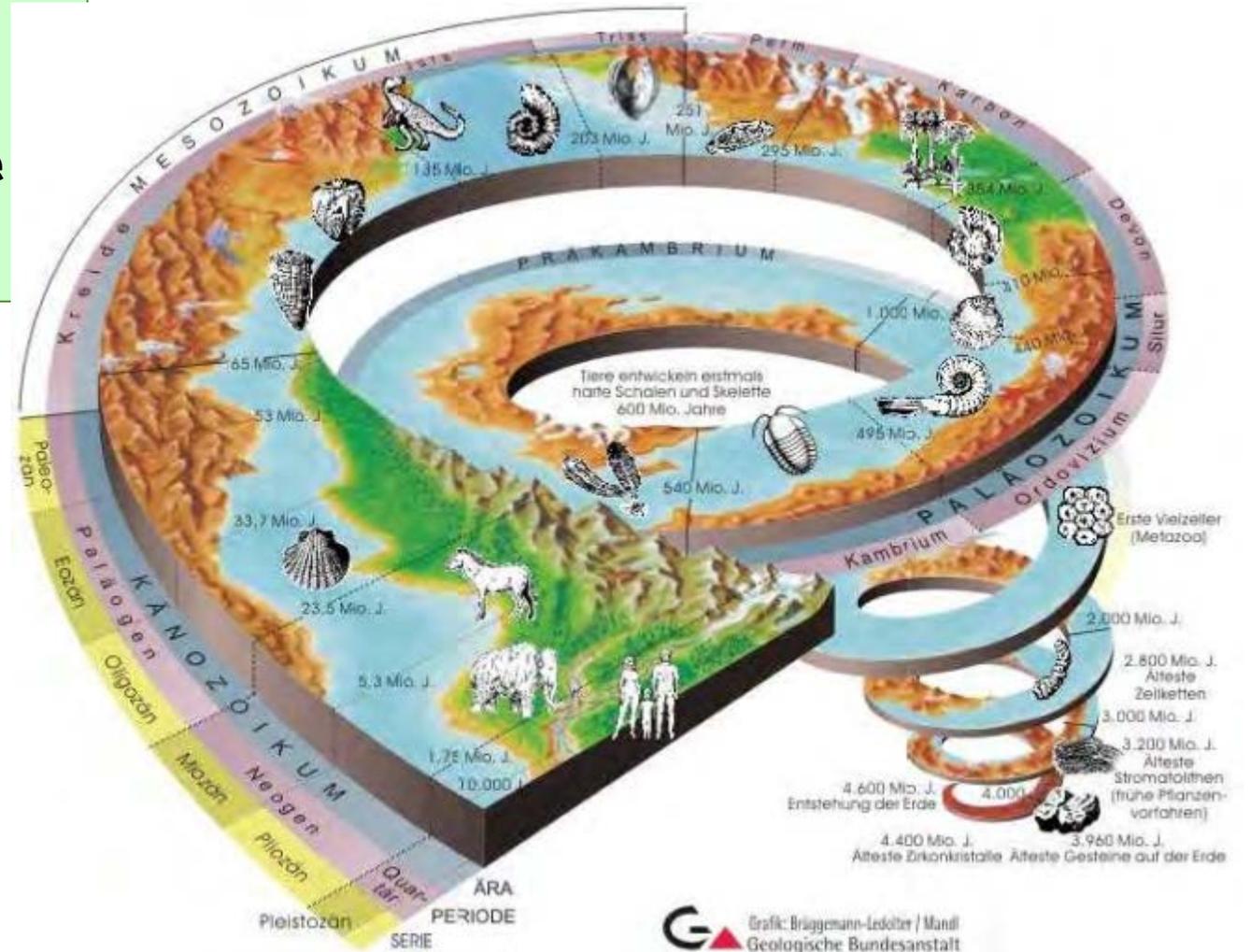
Les bactéries productrices de slime

- *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Streptococcus sp* (non groupables)
- *Enterococcus sp*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *E coli, Enterobacter sp, Proteus sp*
- Anaérobies : *bacteroides sp,*
corynebactéries

1/ Adh rence et
organisations
bact riennes

2/ Variants microcolonie

3/ Persistance intra
cellulaire



Small Colony Variants

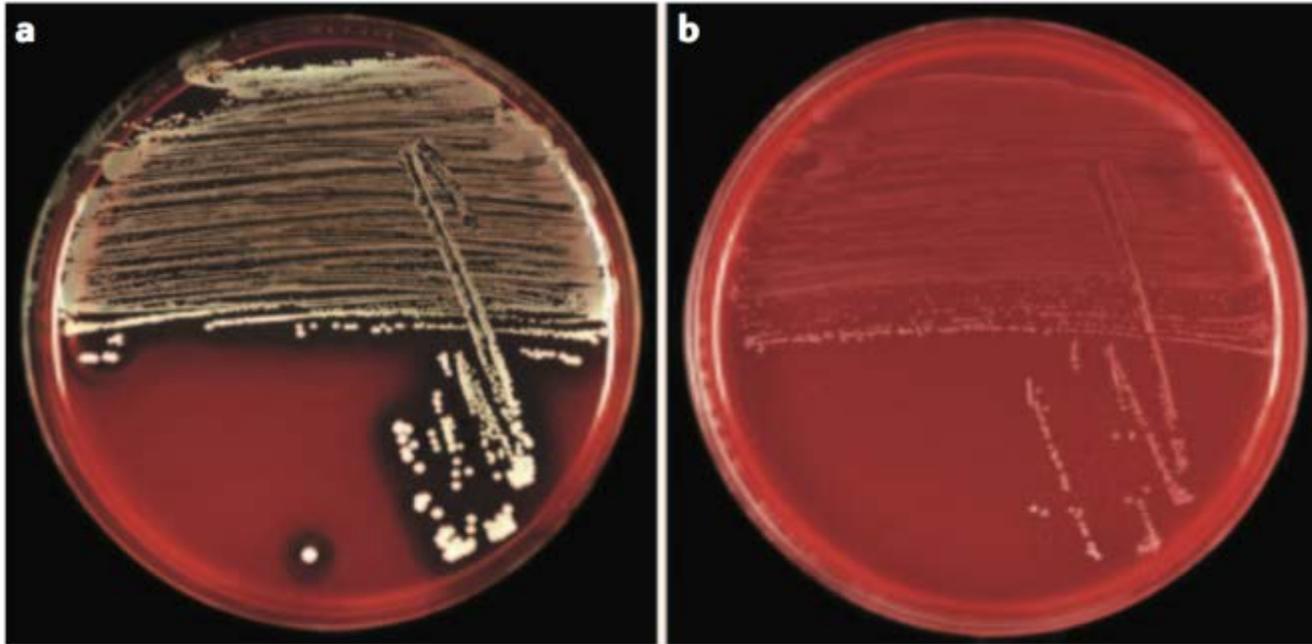


Figure 1 | **Small colony variants.** Columbia blood-agar plates that show the normal (a) and the small colony variant (b) phenotype of *Staphylococcus aureus* are shown.

Small Colony Variants

Phénomène d'adaptation auxotrophique

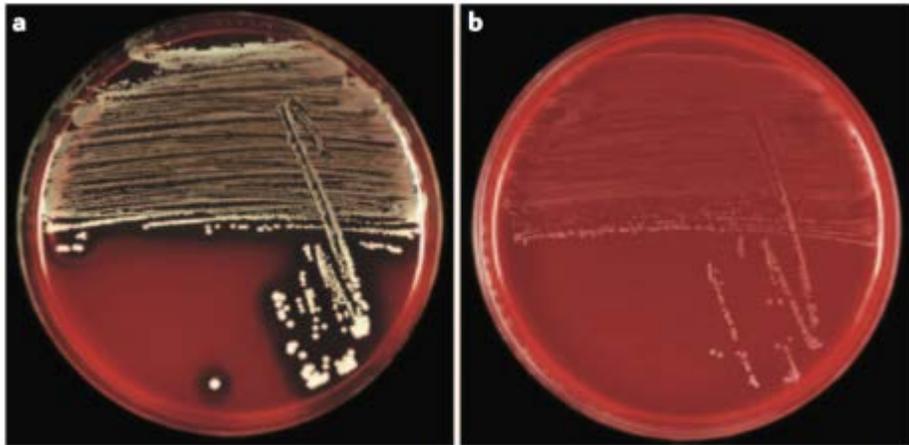


Figure 1 | **Small colony variants.** Columbia blood-agar plates that show the normal (a) and the small colony variant (b) phenotype of *Staphylococcus aureus* are shown.

- **Déficit en transport d'électro**
Altération de synthèse de mé
& hémine
- **Déficit en biosynthèse de thy**

Small Colony Variant

Modifications phénotypiques

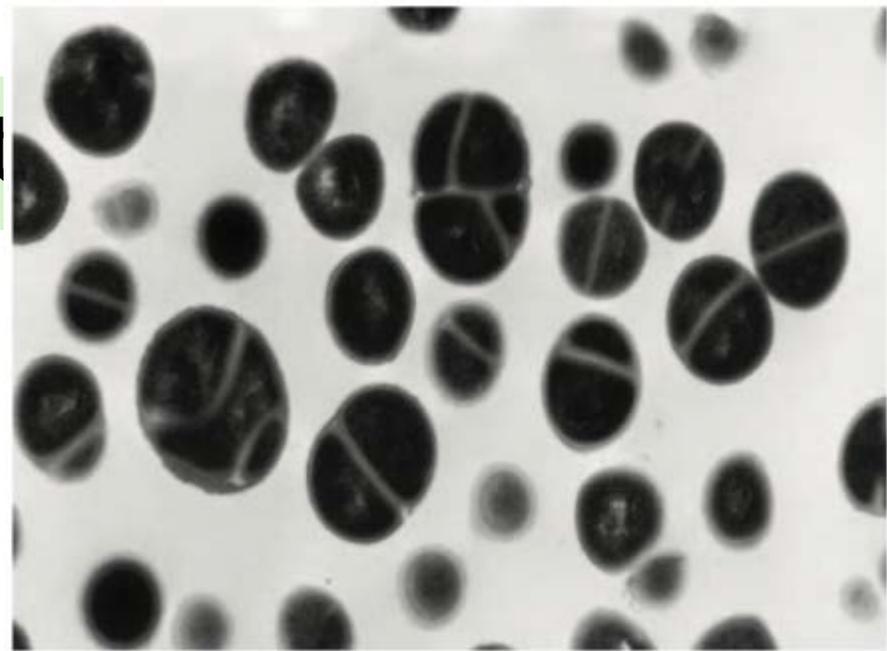


Figure 5 | Altered cellular morphology of haemin-auxotrophic small colony

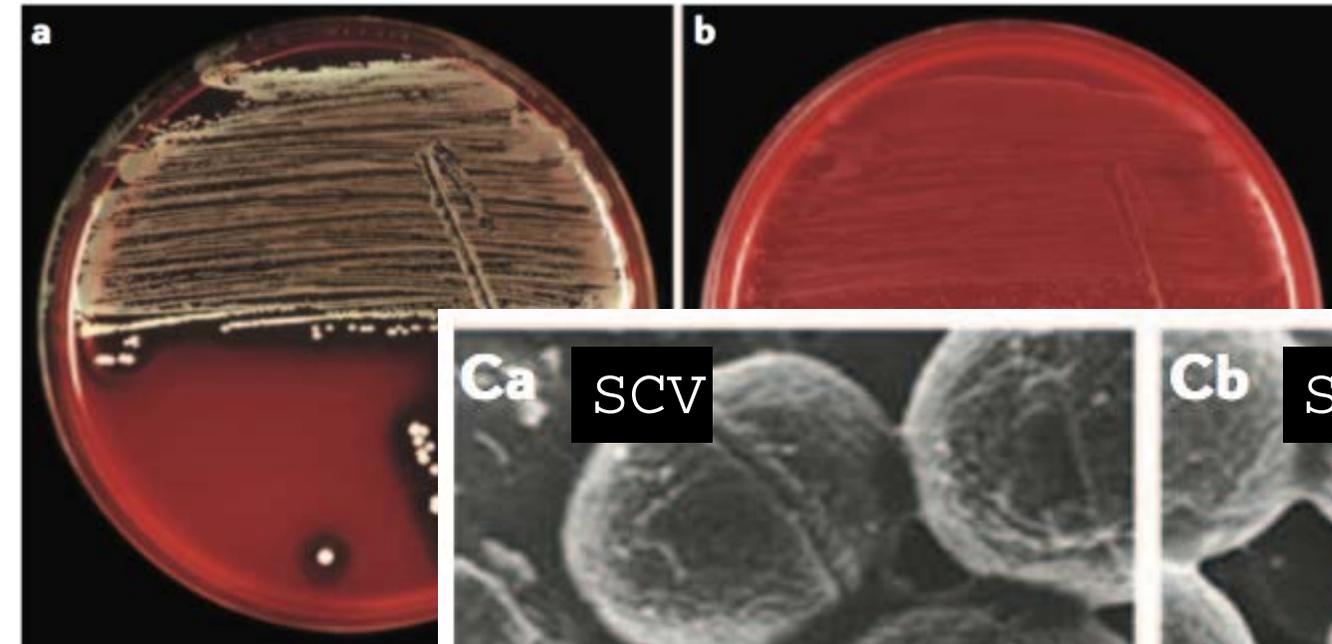
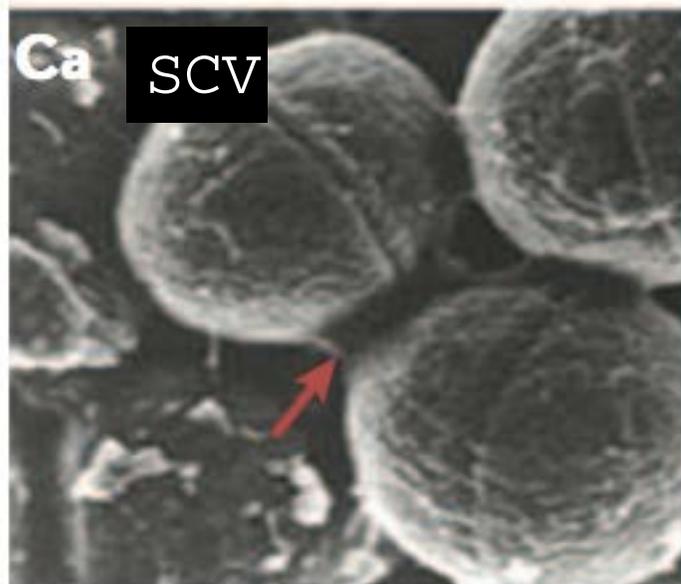


Figure 1 | Small colony var and the small colony variant



Small Colony Variants

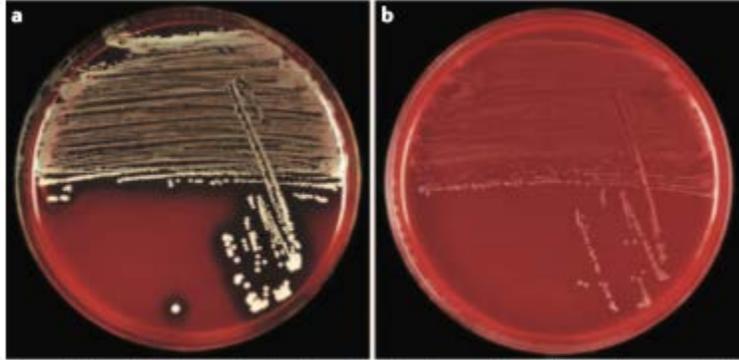


Figure 1 | **Small colony variants.** Columbia blood-agar plates that show the normal (a) and the small colony variant (b) phenotype of *Staphylococcus aureus* are shown.

Petites colonies

Pousse lente

↘ Activité oxydatives / métaboliques

↗ Capacités d'adhérence

↘ Production de certains facteurs de virulence

Small Colony Variants

Petites colonies

Pousse lente

→ Activité oxydatives / métabolique

→ Capacités d'adhérence

→ Production de certains facteur
de virulence

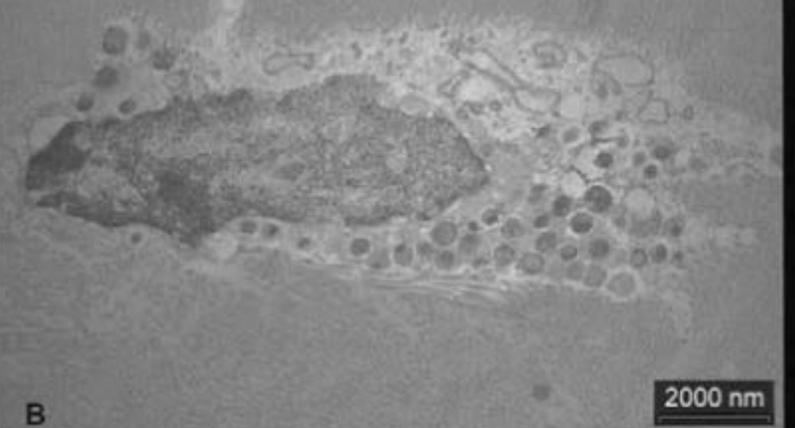
Uprégulation des gènes de persistance

Facilitation de la persistance intracellulaire

Uprégulation des gène de formation du biofilm

SCV →

fibroblastes



Small Colony Variants relation avec les antibiotiques

Résistance par mécanisme spécifique
décrite pour

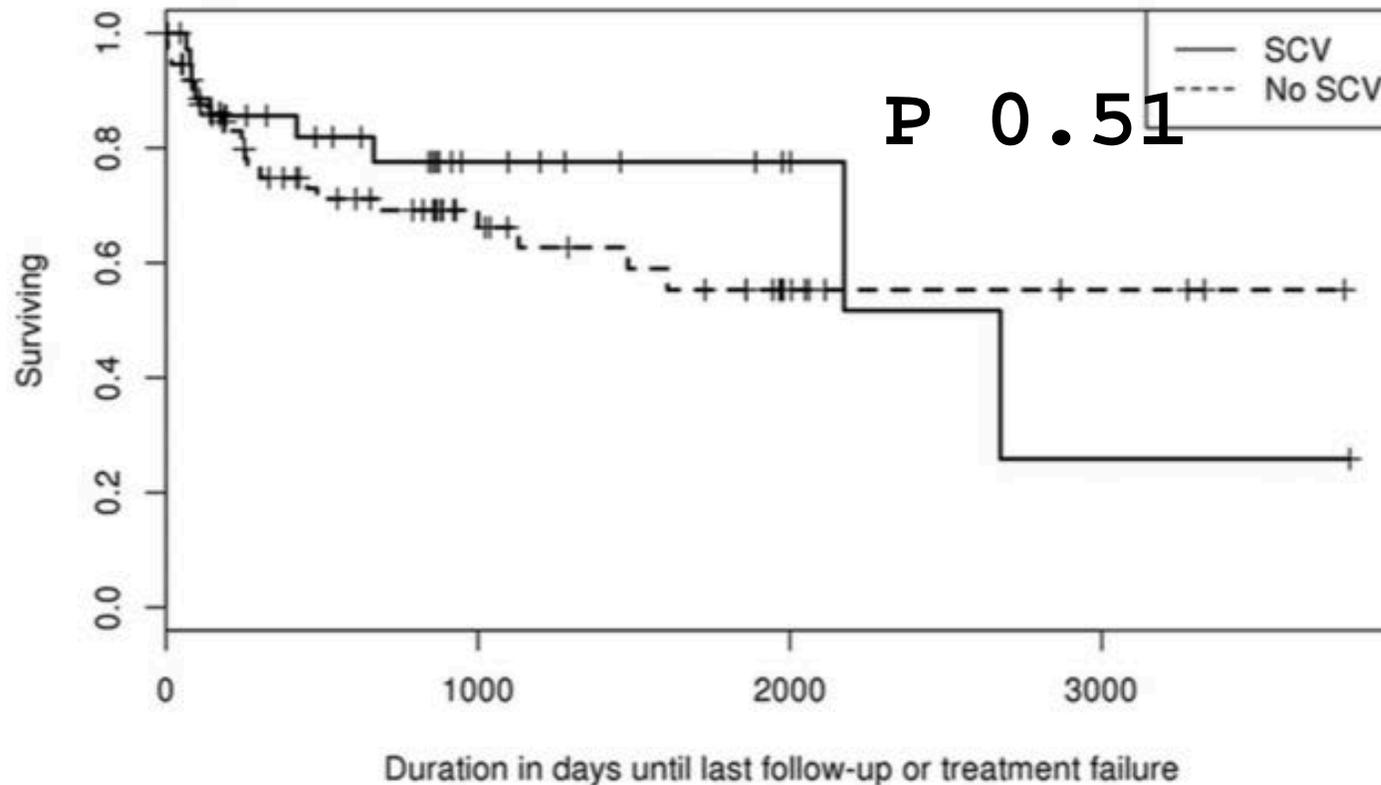
fluoroquinolones, aminosides, Co
trimoxazole

Induction de formation de SCV par
exposition à

Co-trimoxazole, fluoroquinolone

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

Aaron J. Tande,^{a,b} Douglas R. Osmon,^a Kerryl E. Greenwood-Quaintance,^b Tad M. Mabry,^c Arlen D. Hanssen,^c Robin Patel^{a,b,d}



Remplacement prothétique en 2 temps 100 % des patients

Tande et al Mbio

Small Colony Variants : bactéries pour lesquelles des phénotypes SCV ont été décrits

Staphylococcus aureus

Staphylococcus coagulase négative

Pseudomonas aeruginosa

E. coli,

N. Gonorrhoeae

S. Typhimurium Shigella

Proteus sp., Klebsiella pneumoniae,

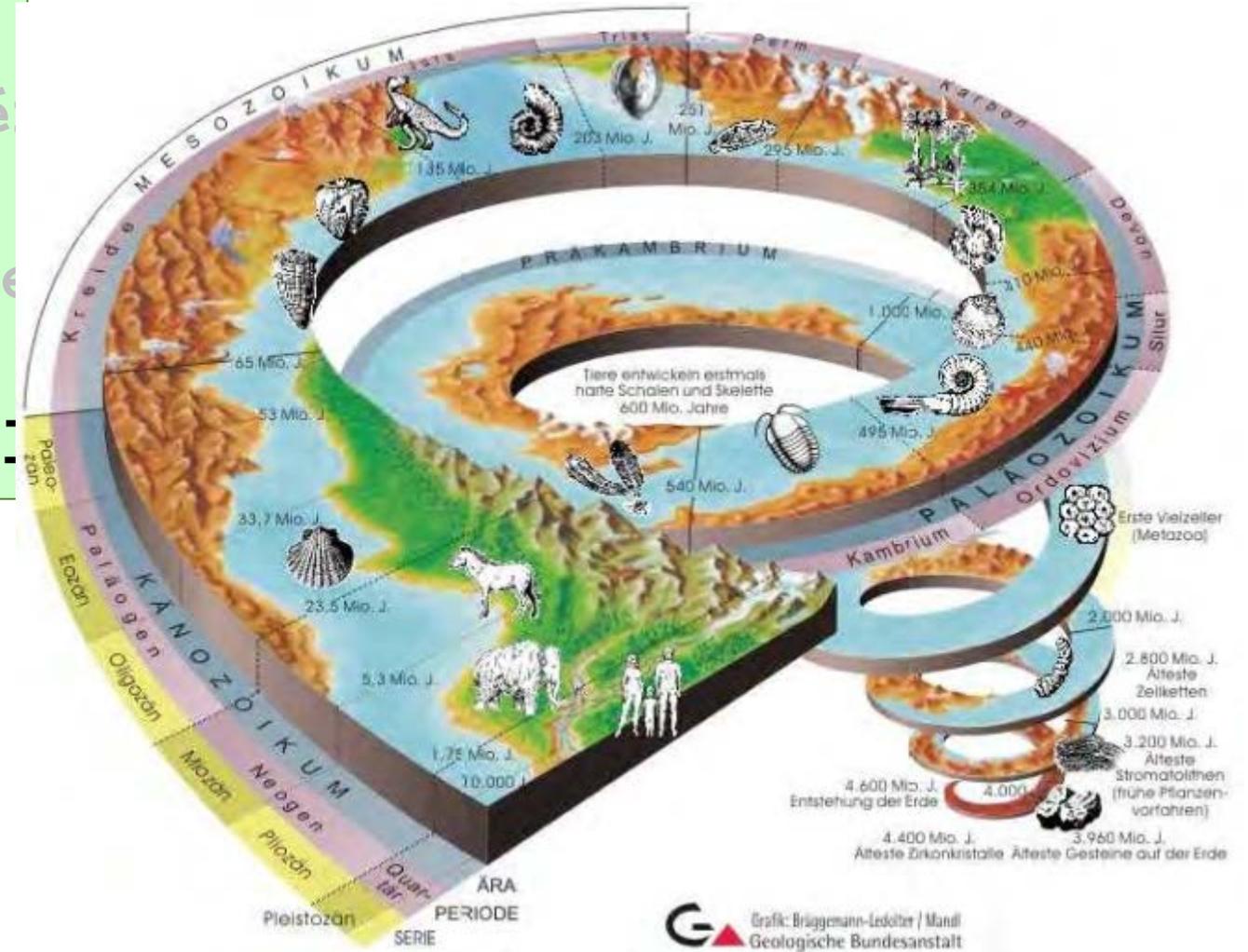
Providencia stuartii, Enterobacter cloacae,

S. marcescens, Citrobacter freundii

1/ Adh rence et
organisations bact riennes

2/ Variants microcoloniaux

3/ Persistance intra cellulaire



Microcolonies forming biofilm identified :

- 3.3–3.4 billion years South African Kornberg formation
- 3.2-billion years deep-sea hydrothermal rocks of the F

Persistance intracellulaire

Internalisation dans les cellules non phago



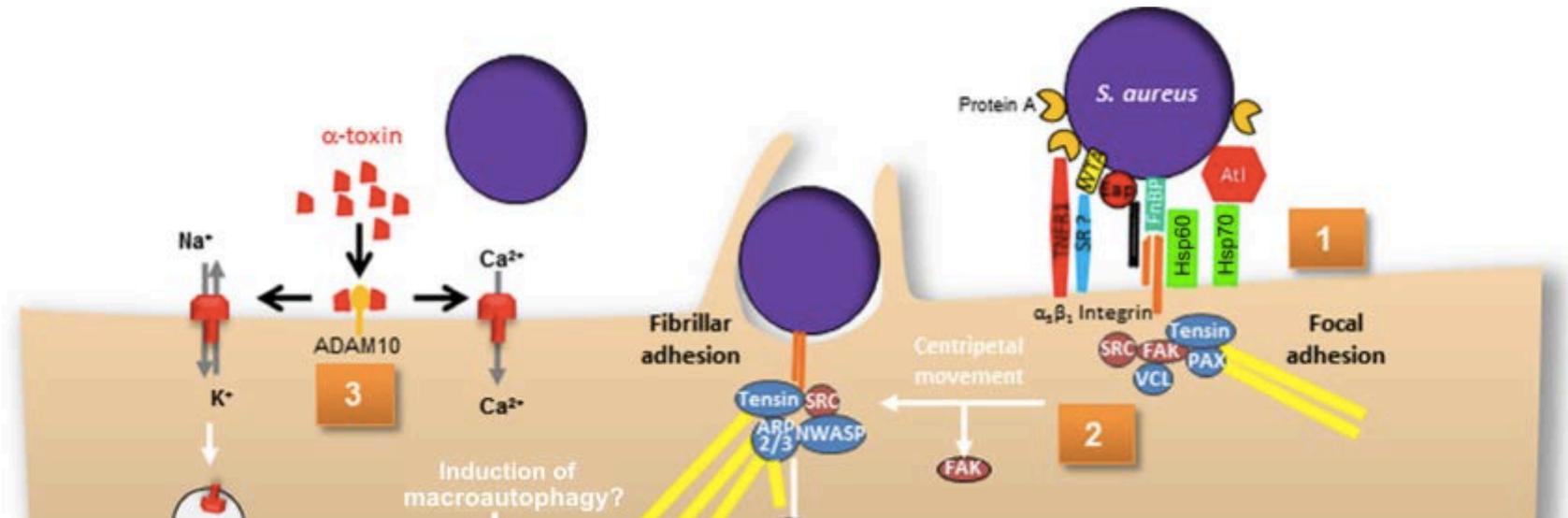
Persistance intracellulaire



Échappement du compartiment intra cellulaire

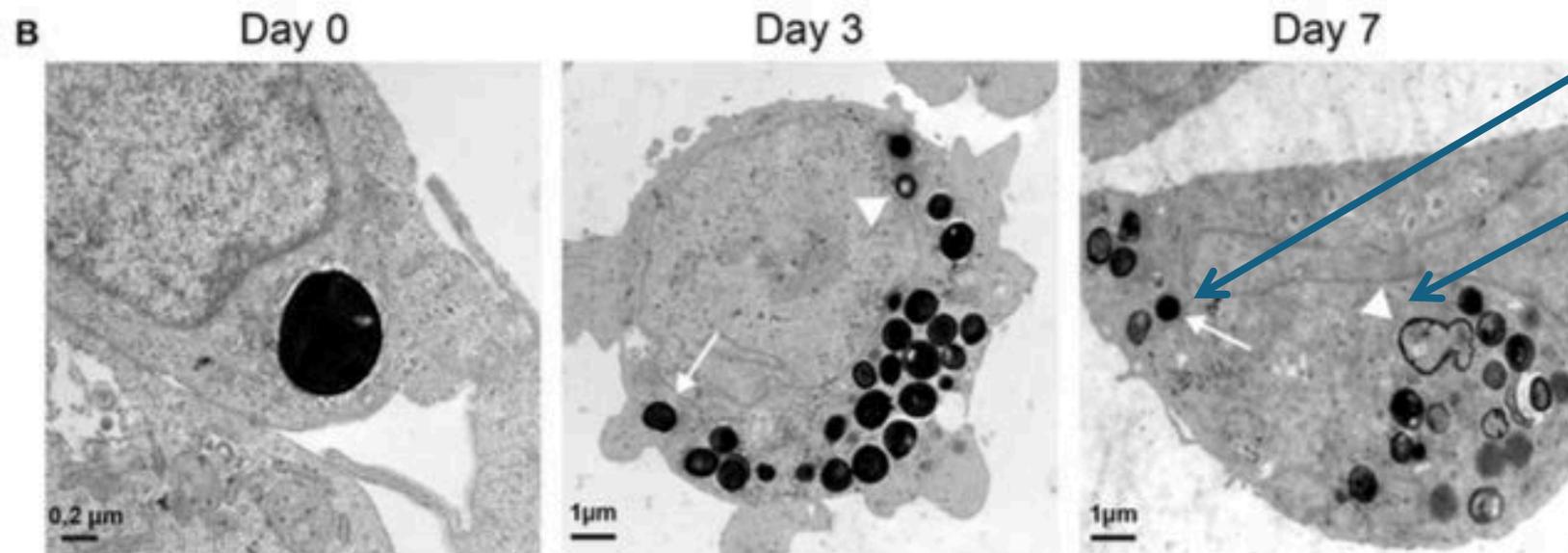
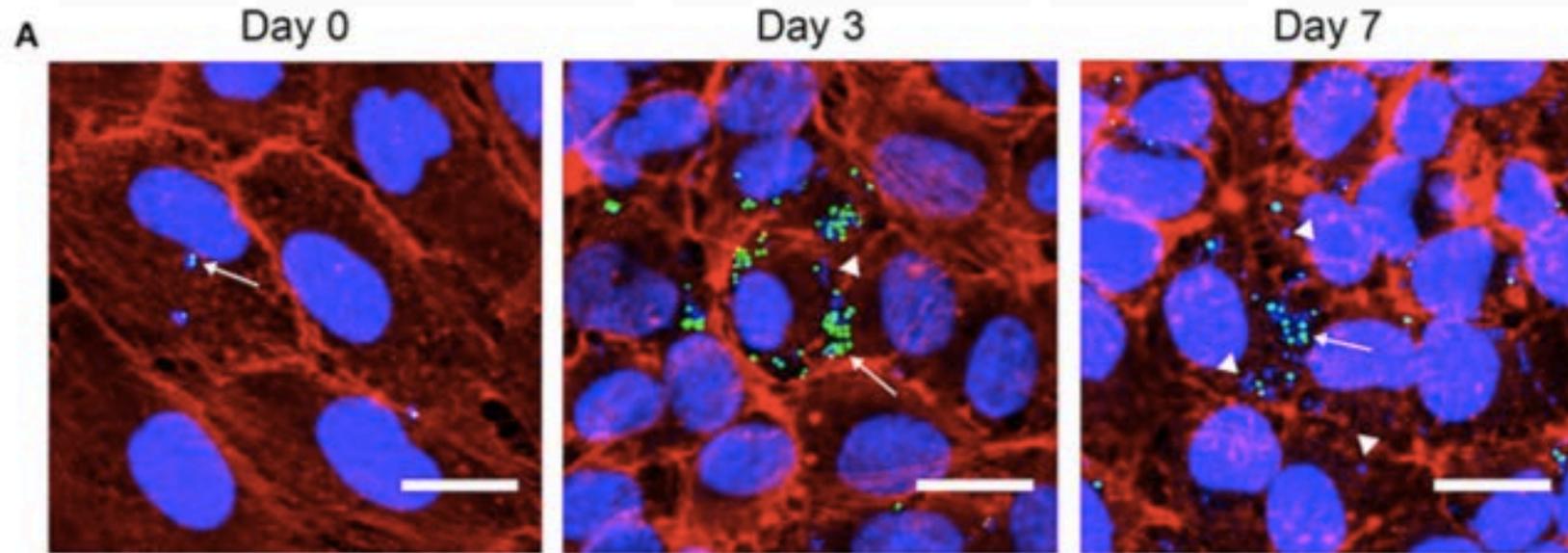
Persistance intracellulaire

Internalisation dans les cellules non phagocytaires



Fibroblastes
Cellules
endothéliales
Ostéoblastes
kératinocytes

Persistance intracellulaire



C vivantes

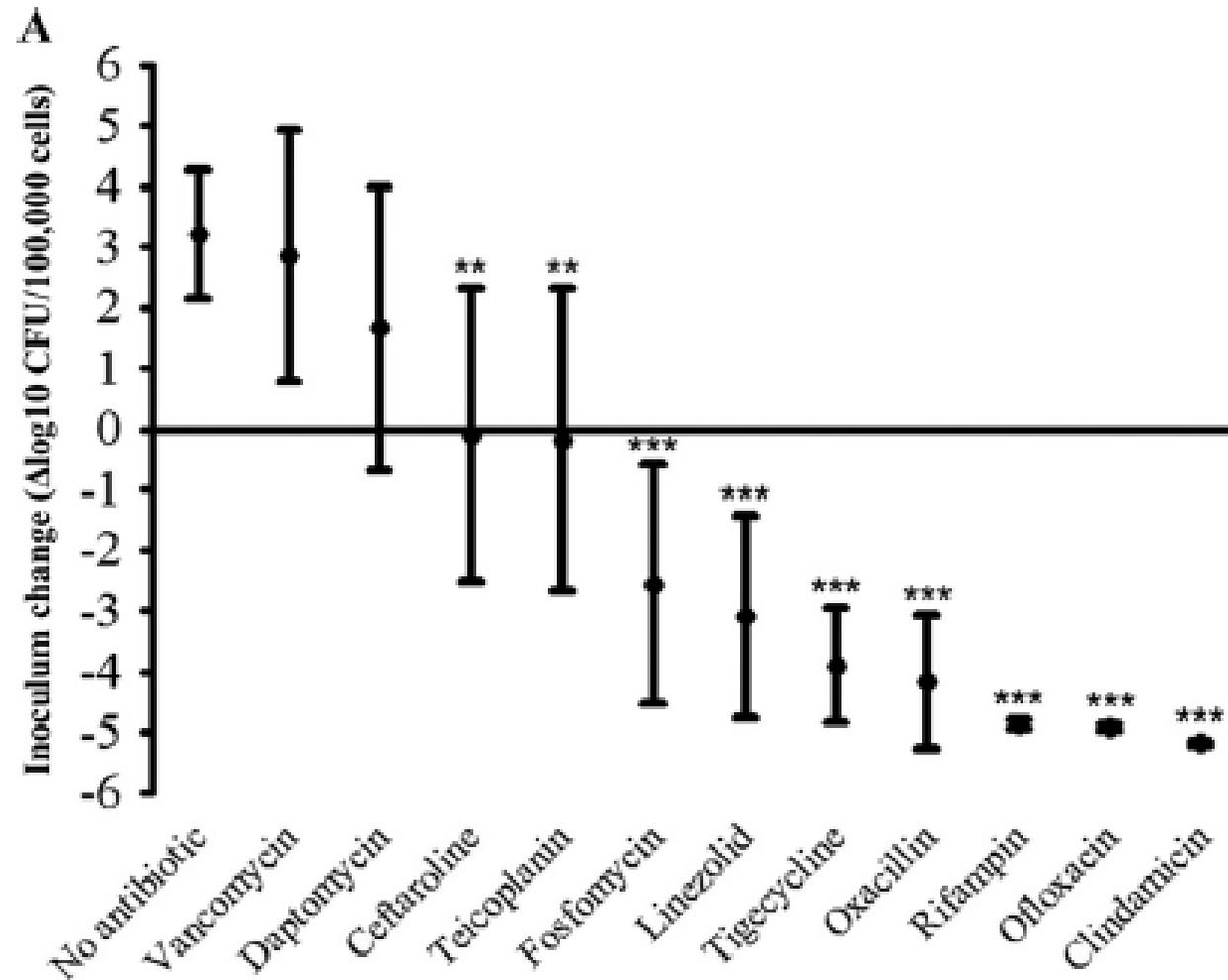
C mortes

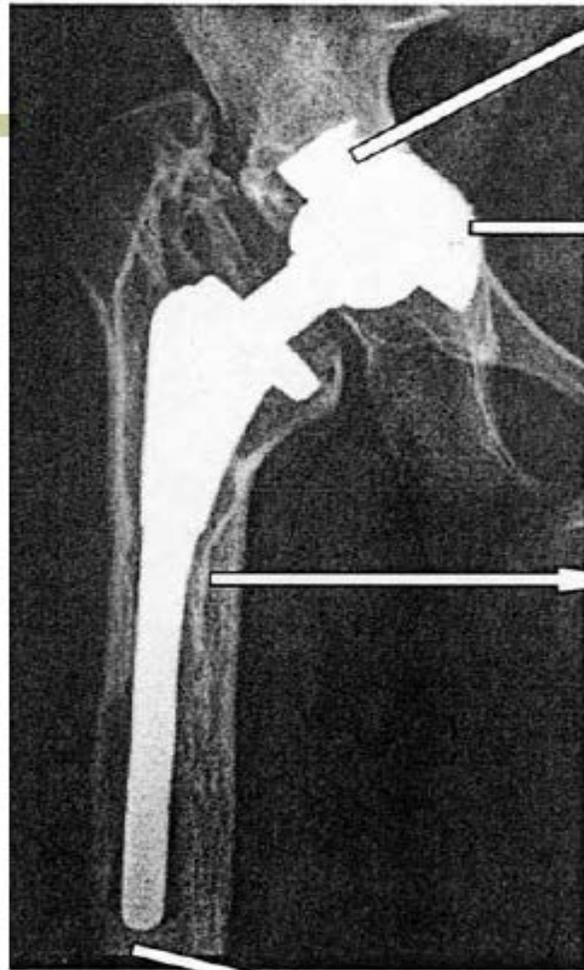
Frontiers in Micro
July 2017
Volume 8 | Article



Antimicrobial Activity against Intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*

Inoculum int
ostéoblastiq

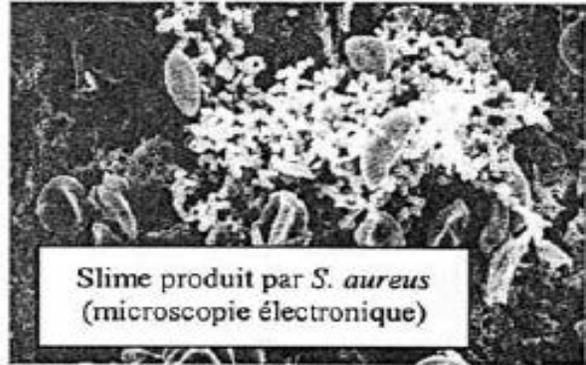




Les altérations du métabolisme bactérien au voisinage des matériaux infectés responsable d'un phénomène de tolérance aux antibiotiques, même bactéricides (small colony variant)

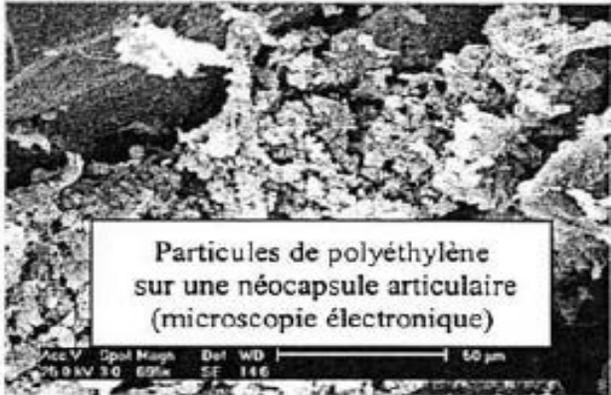
Le slime (substance polysaccharidique extracellulaire) et le **biofilm** bactérien semblent responsable de :

- une adhésion bactérienne plus forte,
- une virulence particulière et
- une moindre sensibilité aux antibiotiques



Slime produit par *S. aureus* (microscopie électronique)

Les altérations du système macrophagique par des éléments prothétique: métal, polyéthylène... ou des éléments périprothétiques (ciment)



Particules de polyéthylène sur une néocapsule articulaire (microscopie électronique)

Acc.V 20.0kV 3.0mm 50µm
SE 146



Bouchon de fut fémoral

Les réservoirs de germes inaccessibles aux antibiotiques (ciment, granulome...)

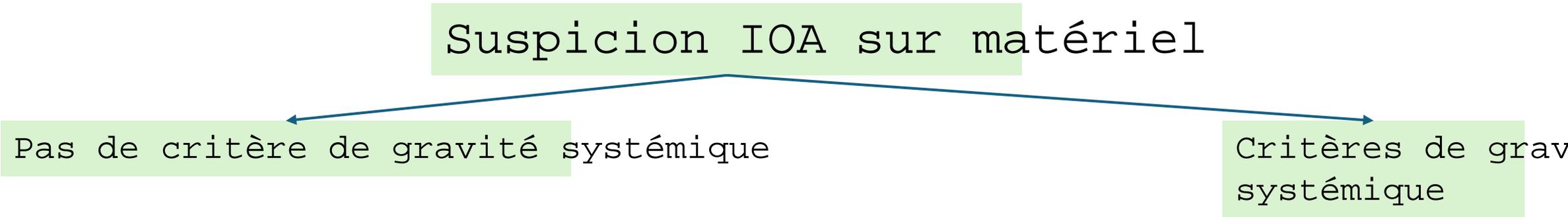
Revue générale
Infections de prothèse articulaire
Prosthetic joint infections
L. Bernard *

Considérations sur l'antibiothérapie

Infections sur matériel étranger

- 1 la documentation microbiologique est cruciale
- 2 la stratégie médicochirurgicale est déterminante
- 3 l'antibiothérapie doit être optimale au regard des conditions bactériennes et locales

Suspicion IOA sur matériel



Pas de critère de gravité systémique

Critères de gravité systémique

Suspicion IOA sur matériel

Pas de critère de gravité systémique

Pvts pour Dg microbio

Critères de gravité systémique

Hc

Prélèvement local
si possible

ATB
empirique

Suspicion IOA sur matériel

Pas de critère de gravité systémique

Pvts pour Dg microbio

Critères de gravité systémique

Hc
Prélèvement local
si possible

positifs

ATB
adaptée

ATB
empirique

Suspicion IOA sur matériel

Pas de critère de gravité systémique

Pvts pour Dg microbio

Négatifs / en cours

Intervention chirurgicale

Critères de gravité systémique

Hc
Prélèvement local
si possible

positifs

ATB
adaptée

ATB
empirique

Suspicion IOA sur matériel

Pas de critère de gravité systémique

Pvts pour Dg microbio

Négatifs / en cours

Intervention chirurgicale

Matériel laissé en place
ou reposé ds le même temps

ATB post opératoire immédiate
empirique
orientée par Pvts ar

positifs

ATB
adaptée's

ou Examen direct

Critères de gravité systémique

Hc

Prélèvement local
si possible

ATB
empirique

Suspicion IOA sur matériel

Pas de critère de gravité systémique

Pvts pour Dg microbio

Négatifs / en cours

Intervention chirurgicale

Matériel déposé

Matériel laissé en place
ou reposé ds le même temps

Examen direct

Examen direct -

Débuter
antibiothérapie
orientée

Attente cultures

ATB post opératoire immédiate
empirique
orientée par Pvts ar

ATB
adaptée^s
ou Examen direct

Critères de gravité systémique

Hc
Prélèvement local
si possible

ATB
empirique

positifs

Diagnostic microbiologique

Qualité du prélèvement per opératoire

À distance de toute antibiothérapie (≥ 15 j)

Prélèvements multiples per opératoires (idéalement 5 à 7)

Ensemencer éventuellement des flacons d'hémoculture

Qualité du techniquage au laboratoire

Homogénéisation

Broyage

Sonication

Incubation prolongée

Biologie moléculaire si cultures négatives

Considérations sur l'antibiothérapie

Infections sur matériel étranger

1 la documentation microbiologique est cruciale

2 la stratégie médicochirurgicale est déterminante

3 l'antibiothérapie doit être optimale au regard des conditions bactériennes et locales

Considérations sur l'antibiothérapie

Infections sur matériel étranger

1 la documentation microbiologique est cruciale

2 la stratégie médicochirurgicale est déterminante

3 l'antibiothérapie doit être optimale au regard des conditions bactériennes et locales

Considérations sur l'antibiothérapie

Exposition adéquate au site de l'infection

{C} suffisante au site de l'infection = Bonne diffusion

Exigences PKPD respectées

Activité

en présence de slime

sur les bactéries en phase stationnaires de crois

en intracellulaire

Faible pouvoir de sélection de mutants résistants

Bonne tolérance

Bonne biodisponibilité pour l'administration orale

Considérations sur l'antibiothérapie

Exposition adéquate au site de l'infection

{C} suffisante au site de l'infection = Bonne diff

Exigences PKPD respectées

Activité

en présence de slime

sur les bactéries en phase stationnaires de croissance

en intracellulaire

Faible pouvoir de sélection de mutants résistants

Bonne tolérance

Bonne biodisponibilité pour l'administration orale

Considérations sur l'antibiothérapie

Diffusion osseuse des antibiotiques

- Antibiotiques à « très bonne » pénétration osseuse
 - Quinolones
 - Acide fusidique
 - Fosfomycine **Ratio os/sang > 30%**
 - Rifampicine
 - Clindamycine
- Antibiotiques à « bonne » pénétration osseuse
 - β -lactamines **Ratio 15-30%**
 - Linézolide
- Antibiotiques à pénétration osseuse « moyenne »
 - Vancomycine **Ratio < 20%**
 - Teicoplanine

Considérations sur l'antibiothérapie

Distribution levels of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue are potentially therapeutically relevant - Phase 1 study results *Unapproved Indication*

Tissue	Dalbavancin concentration (mean [SD]; no. of samples) postdose that samples were collected					
	12 hrs (0.5 day)	24 hrs (1 day)	72 hrs (3 days)	168 hrs (7 days)	240 hrs (10 days)	336 hrs (14 days)
Plasma ($\mu\text{g}/\text{ml}$) ^a	85.3 (18.9); 31	ND ^b	ND	ND	ND	15.3 (4.1); 31
Synovium ($\mu\text{g}/\text{g}$) ^c	25.0 (0); 3	17.9 (7.8); 3	19.5 (4.9); 3	19.2 (8.9); 4	25.0 (0); 2	15.9 (7.9); 3
Synovial fluid ($\mu\text{g}/\text{ml}$) ^c	22.9; 1	27.4 (10.8); 4	19.2 (4.9); 3	11.6 (3.3); 2	13.9 (1.0); 3	6.2 (1.7); 2
Bone ($\mu\text{g}/\text{g}$)	6.3 (3.1); 5	5.0 (3.5); 5	4.6 (3.8); 5	3.8 (2.7); 5	3.7 (2.2); 5	4.1 (1.6); 5
Skin ($\mu\text{g}/\text{g}$) ^c	19.4 (7.9); 2	12.5 (6.5); 3	13.8 (1.4); 2	15.7 (1.0); 2	21.6; 1	13.8 (2.1); 2

^a Mean (SD) plasma concentrations in 31 subjects at 772 and 1,080 h were 6.2 (2.4) and 3.4 (1.7), respectively.

^b ND, not done.

^c Concentrations above the upper limit of quantification are reported as 25 g/unit.

The bone penetration study was an open-label, single-dose, safety, tolerability, and PK study of bone, synovium, synovial fluid, skin, and plasma concentrations of dalbavancin. Thirty subjects with five enrolled into each of six cohorts received 1,000 mg of dalbavancin, infused for 30 min at 0.5, 1, 3, 7, 10, or 14 days before elective orthopaedic surgery.

Considérations sur l'antibiothérapie

Exposition adéquate au site de l'infection

{C} suffisante au site de l'infection = Bonne diffusion

Exigences PKPD respectées

Activité

en présence de slime

sur les bactéries en phase stationnaires de crois

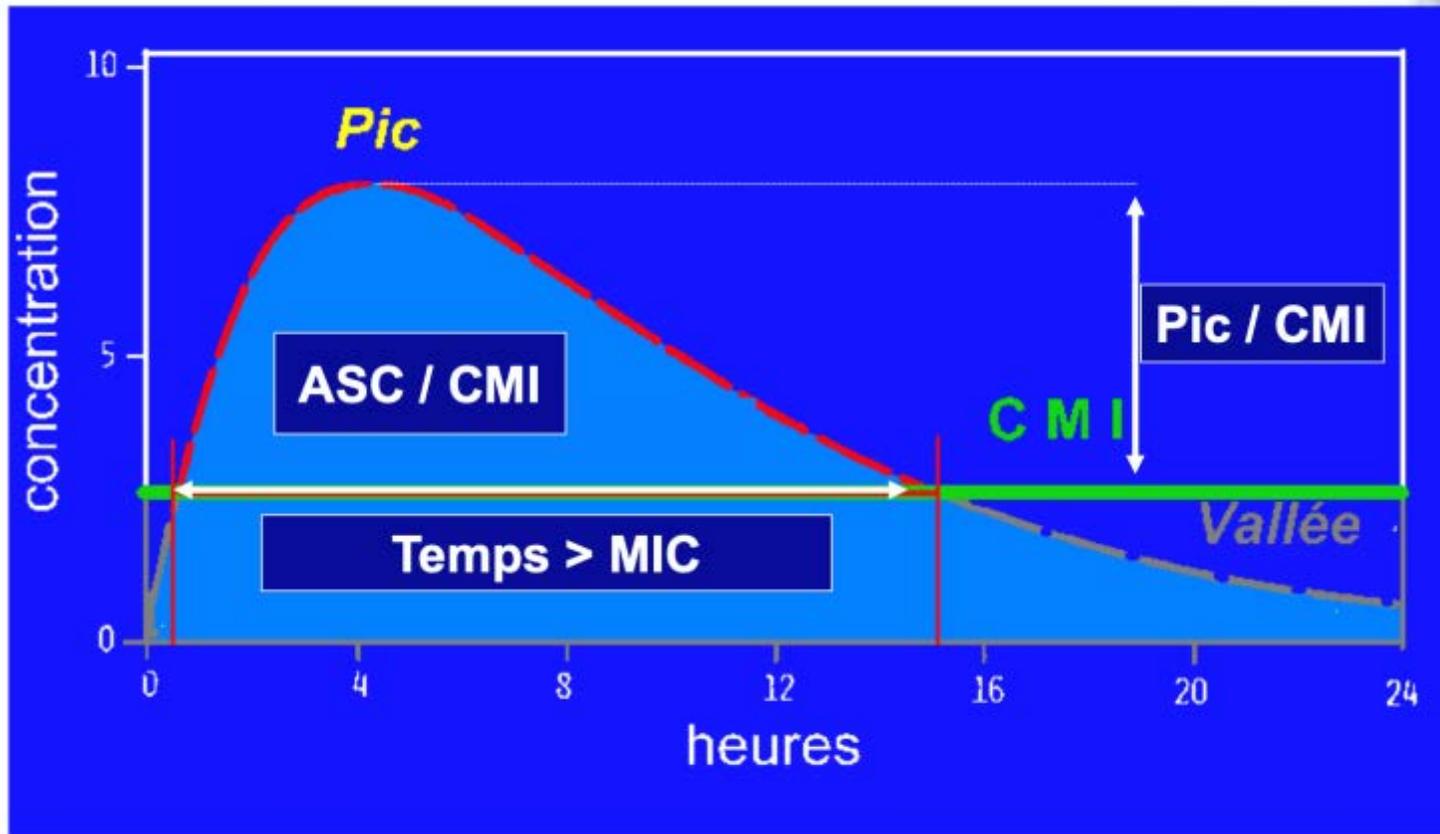
en intracellulaire

Faible pouvoir de sélection de mutants résistants

Bonne tolérance

Bonne biodisponibilité pour l'administration orale

Exigences PKPD ; Exposition à l'antibiotique au site de l'infection



B lactamines $T > CMI$

Aminosides Pic / CMI
Fluoroquinolones ASC / CMI

Macrolides
Cyclines ASC / CMI
Vancomycine

Considérations sur l'antibiothérapie

Exposition adéquate au site de l'infection

{C} suffisante au site de l'infection = Bonne diffusion os

Exigences PKPD respectées

Activité

en présence de slime

sur les bactéries en phase stationnaires de cr

en intracellulaire

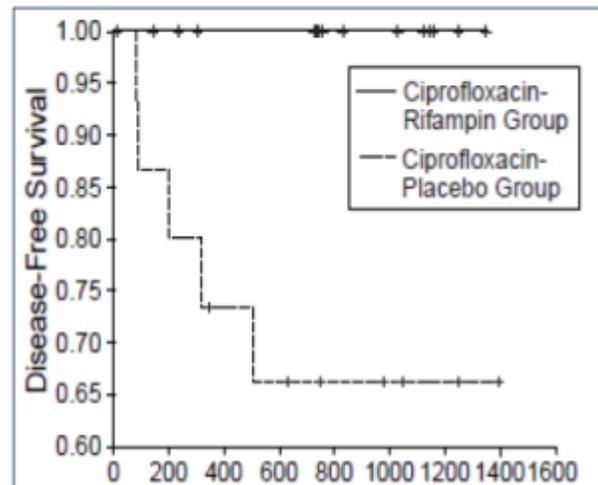
Faible pouvoir de sélection de mutants résistants

Bonne tolérance

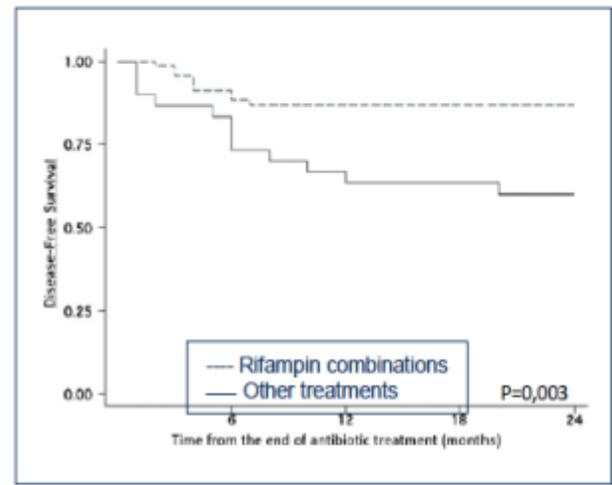
Bonne biodisponibilité pour l'administration orale

Infections de Prothèses articulaires à *S. aureus*
 Efficacité selon le

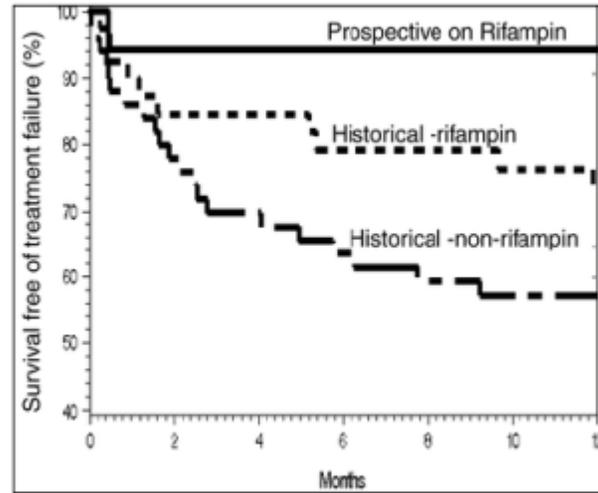
Combinaisons de Rifampicine dans les IPOA à staphylocoques (*S. aureus* et SCN)



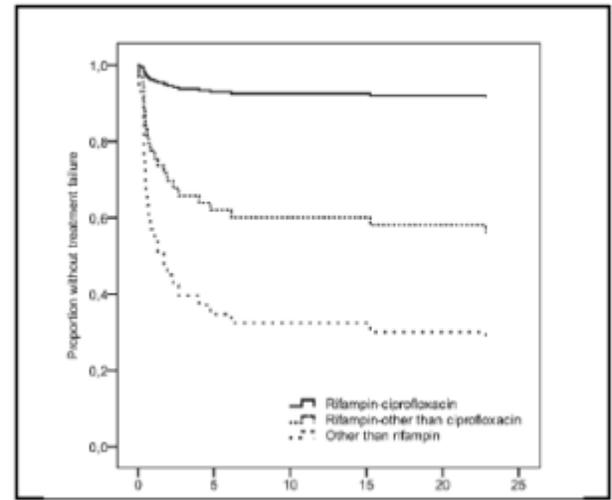
Zimmerli W et al. JAMA 1998



Senneville E et al. Clin Infect Dis 2011



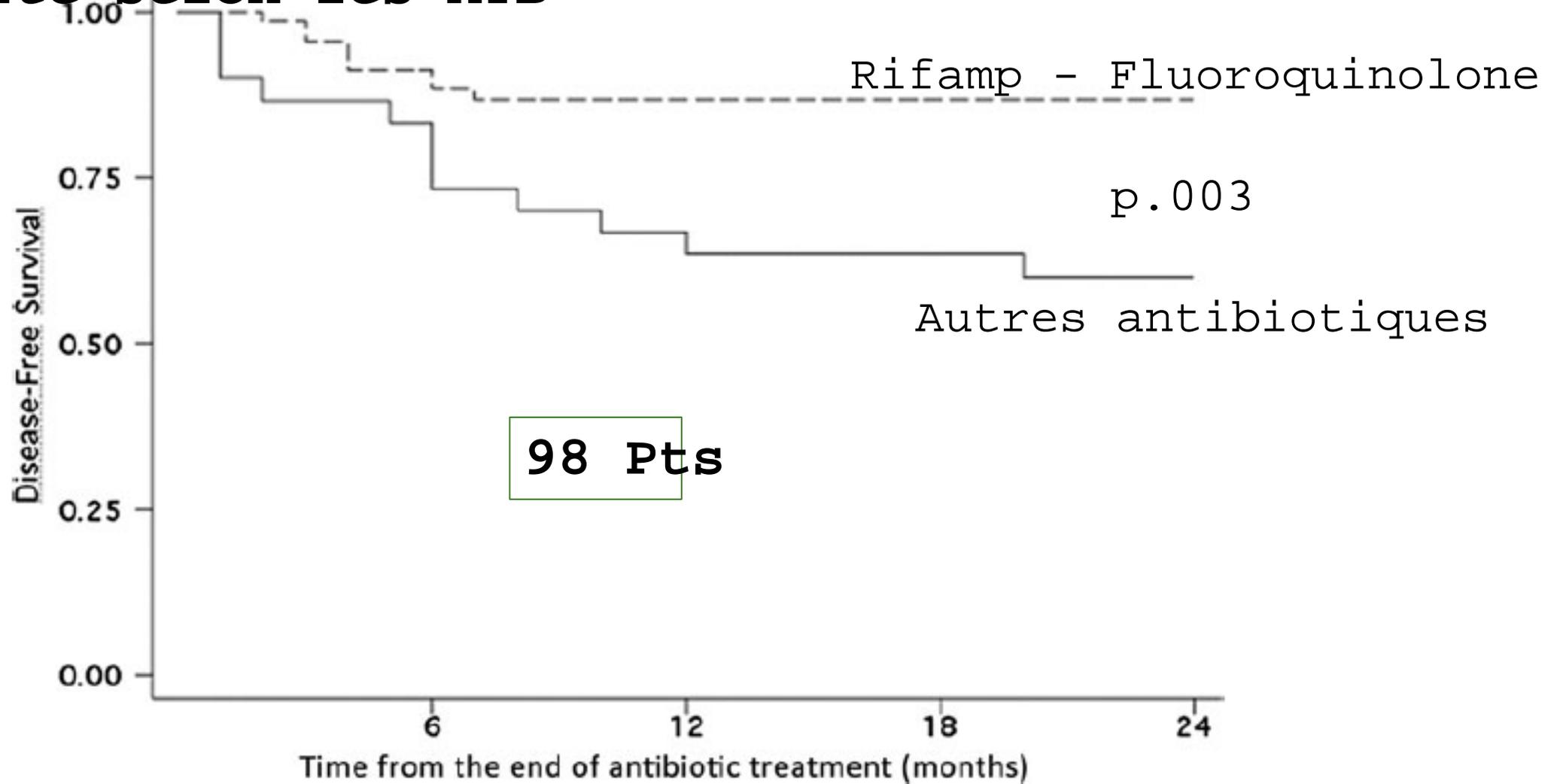
El Helou OC et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010



Puhto AP et al. Int Orthop 2015

Infections de Prothèses articulaires à S. aureus.

Efficacité selon les ATB



Infections de Prothèses articulaires à S. aureus.

Efficacité

J Appl Biomater Funct Mater 2014; 12 (3): 129-134

DOI: 10.5301/jabfm.5000209

ORIGINAL ARTICLE

Risk factors for failure in early prosthetic joint infection treated with debridement. Influence of etiology and antibiotic treatment

Eduard Tornero¹, Juan C. Martínez-Pastor¹, Guillem Bori¹, Sebastián García-Ramiro¹, Laura Morata², Jordi Bosch³, Josep Mensa², Alex Soriano²

¹ Department of Orthopedic and Trauma Surgery, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona - Spain

² Department of Infectious Diseases, Hospital Clínic of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona - Spain

³ Laboratory of Microbiology, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona - Spain

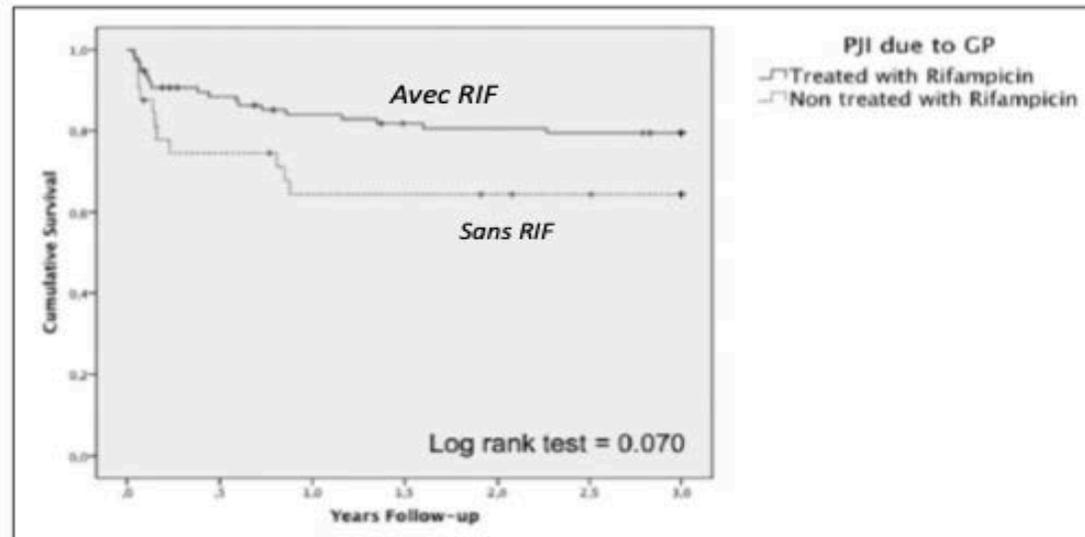
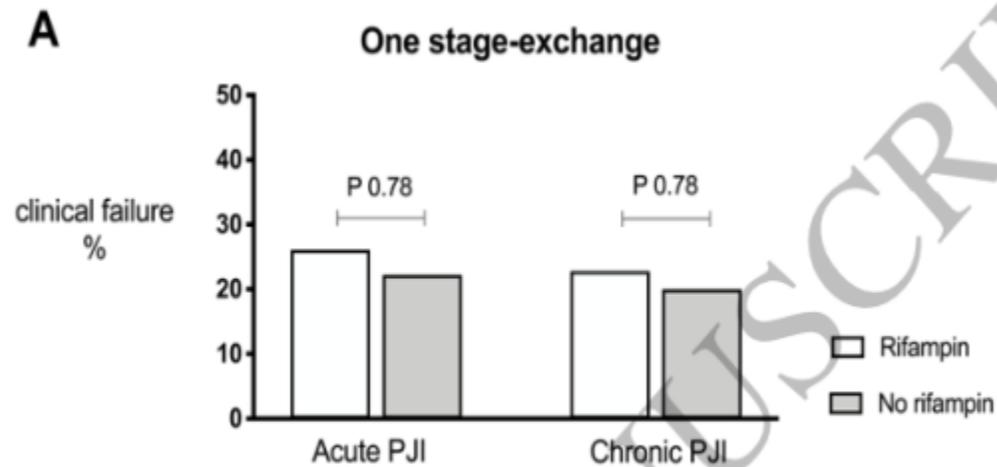
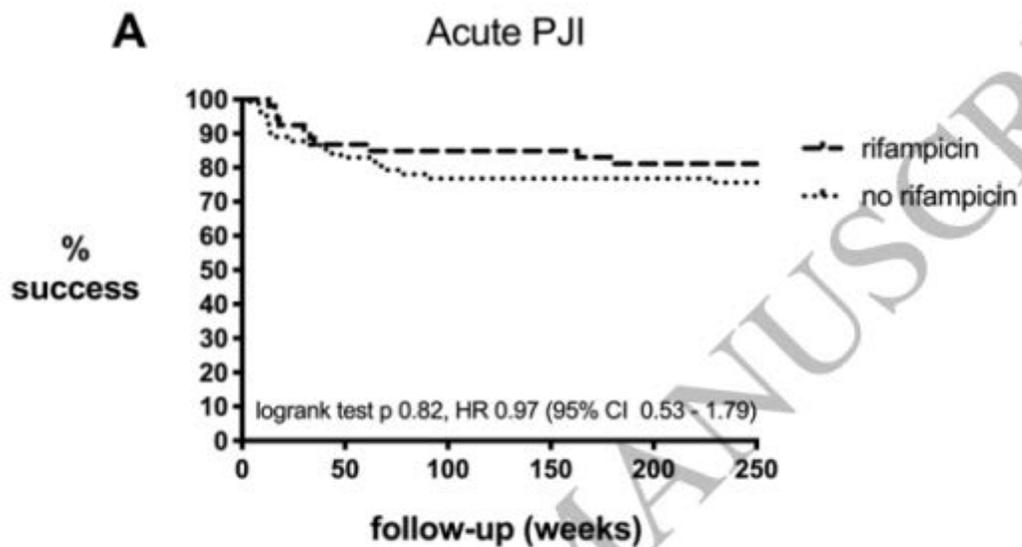
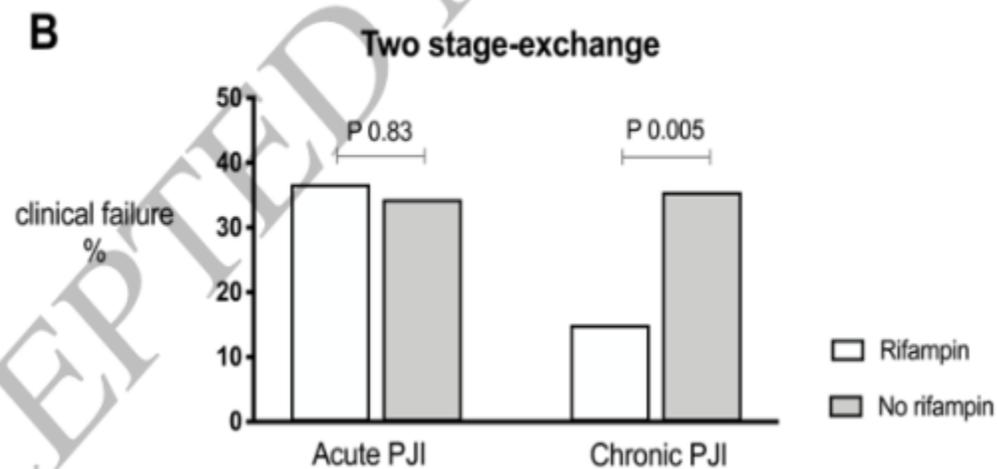
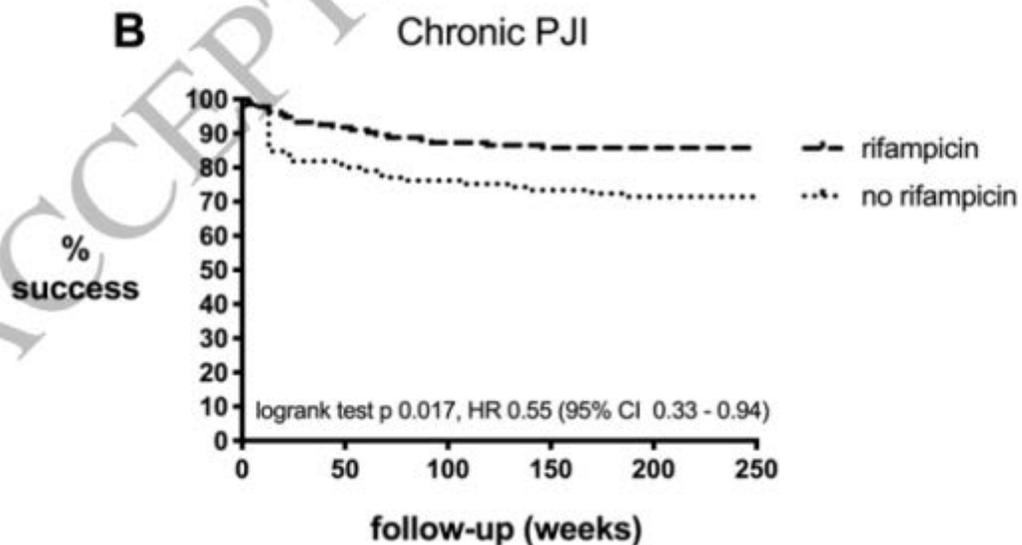


Fig. 2 - The cumulative probability of survival after 3 years of follow-up of prosthetic joint infections due to Gram-positive microorganisms treated with or without rifampin.

169 IOA /
matériel
précoces avec
maintien du
matériel



375 malades
Cohorte prospective



Durée de Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection

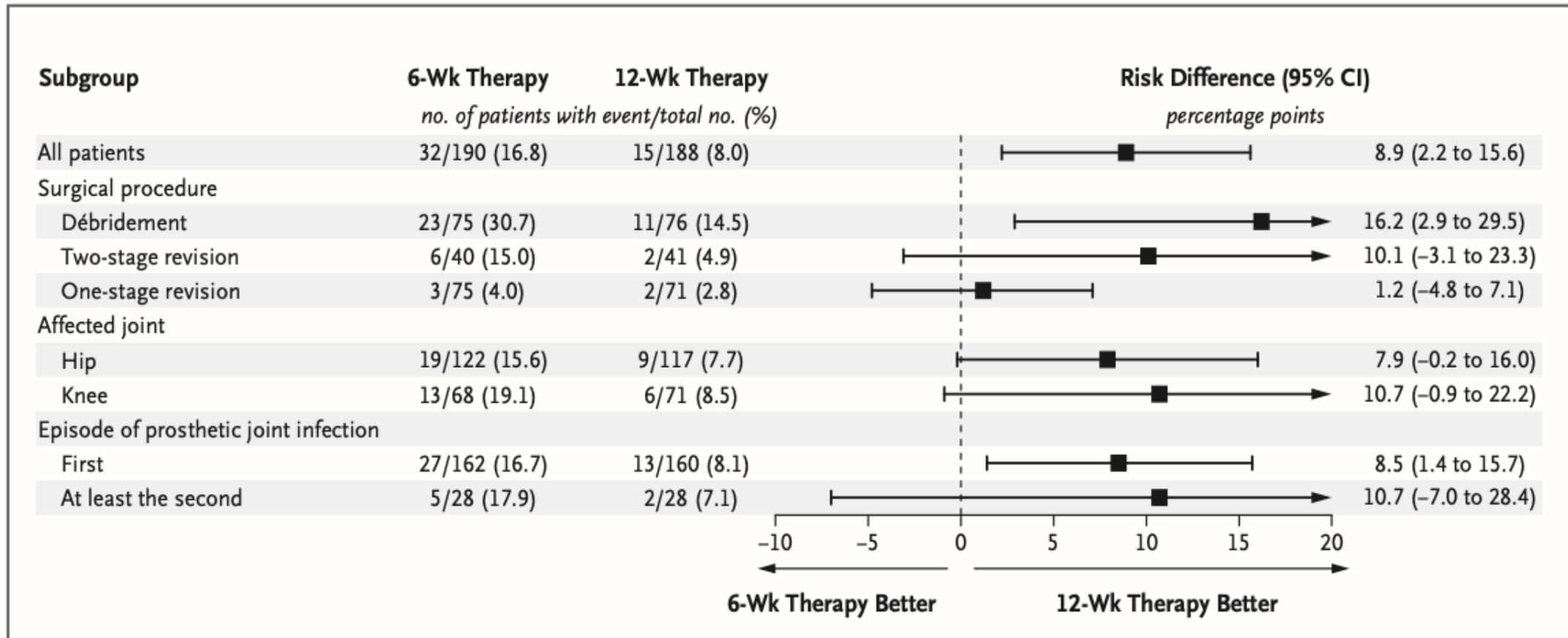
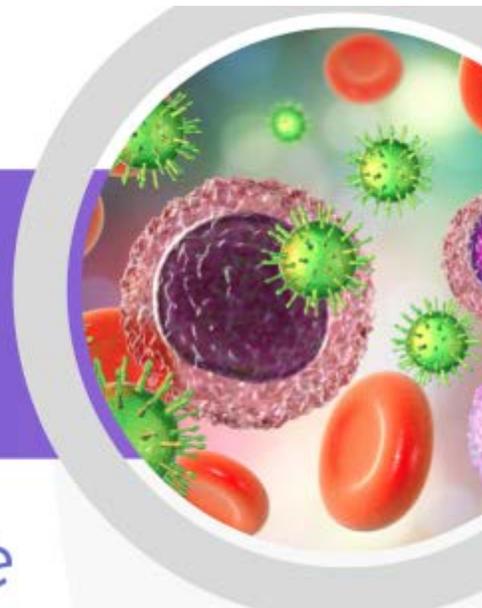


Figure 2. Exploratory Subgroup Analyses of Persistent Infection within 2 Years after the Completion of Antibiotic Therapy (Primary Outcome).

1^{ères} journées d'Infectiologie de Polynésie française

 14 au 18 octobre 2024  16h à 20h  Amphithéâtre du CHPF

Programme



Merci de votre attention

Jean-Pierre Bru
Infectiologie CH Annecy Genevois