

L'Ecole doctorale : Structure et Dynamique des Systèmes Vivants
et le Laboratoire de recherche Infection et Inflammation chronique

présentent

l'AVIS DE SOUTENANCE de Madame Laure GATIN

Autorisée à présenter ses travaux en vue de l'obtention du Doctorat de l'Université Paris-Saclay, préparé à l'université
de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines en :

sciences de la vie et de la santé

**« Infections péri prothétiques et bactéries multi résistantes : un challenge
médico-chirurgical »**

le VENDREDI 29 SEPTEMBRE 2017 à 15h30

à

Salle de Malte

Hôpital Saint Louis 1, Avenue Claude Vellefaux 75010 Paris

Membres du jury :

Mme Anne-Claude CRÉMIEUX, Professeur des universités – praticien hospitalier, Paris 7 Diderot, FRANCE -
Directeur de these

M. Pierre TATTEVIN, Professeur des universités – praticien hospitalier, Université Rennes-1, FRANCE - Examineur

M. Frédéric LAURENT, Professeur des universités – praticien hospitalier, Claude Bernard Lyon 1, FRANCE -
Examineur

M. Azzam SALEH-MGHIR, Ingénieur de recherche, Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines, FRANCE -
Examineur

M. Denis HUTEN, Professeur des universités – praticien hospitalier, Université Rennes-1, FRANCE - Examineur

M. Rémy NIZARD, Professeur des universités – praticien hospitalier, Paris 7 Diderot, FRANCE - Rapporteur

M. Eric SENNEVILLE, Professeur des universités – praticien hospitalier, Université de Lille, FRANCE - Rapporteur

« Infections péri prothétiques et bactéries multi résistantes : un challenge médico-chirurgical
»

présenté par Madame Laure GATIN

Résumé :

La survenue d'une infection péri prothétique (IPP) est la principale complication de la chirurgie prothétique articulaire, depuis son invention par Robert et Jean Judet en 1947. Comme le nombre de prothèses articulaires posées chaque année augmente de façon importante, ces infections sont de plus en plus fréquentes et l'optimisation de leur prise en charge est un enjeu important sur le plan médical et économique. Les modèles animaux d'IPP permettent de comprendre les mécanismes éthio-pathogéniques et tester de nouvelles thérapeutiques. Une analyse critique de la littérature a été effectuée en évaluant chaque modèle selon son type d'inoculation qui influence les taux et la sévérité de l'infection expérimentale obtenue. Un modèle expérimental d'IPP chez le lapin obtenu par remplacement partiel du genou et inoculation locale a été utilisé pour tester l'efficacité de nouvelles thérapeutiques au cours d'infections à deux bactéries multi résistantes qui posent des problèmes en thérapeutique humaine. Dans un 1er temps nous avons évalué l'efficacité de la ceftaroline (CPT) céphalosporine bactéricide in vivo contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la métilcilline (SARM) en la comparant à la vancomycine en association ou non à la rifampicine. 5.107UFC (Unités Formant Colonies) de SARM (Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) de 0,38, 0,006, et 1 mg/l pour CPT, RIF, et VAN, respectivement) était injecté dans le genou. Les animaux infectés ont été randomisés et recevaient : aucun traitement (contrôles), CPT (60 mg/kg im), VAN (60 mg/kg im), CPT plus RIF (10 mg/kg im), ou VAN plus RIF débutant 7 jours après l'inoculation et durant 7 jours. L'efficacité des traitements a été évaluée sur la quantité de bactéries persistantes dans l'os (tibia proximal) après traitement. Ce travail a montré que la CPT et la VAN étaient efficace en monothérapie mais que seule l'association avec la rifampicine permettait de stériliser la quasi totalité des animaux. La CPT apparaît donc comme un traitement potentiellement efficace dans cette infection. Dans un 2ème temps nous avons étudié l'efficacité de la colistine (COL) dans le ciment, seule ou en combinaison avec des injections intramusculaires (im) de COL et/ou de méropénème (MRP) dans des infections à *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes (KPC). Un modèle proche de celui décrit pour le SARM a été utilisé. La souche KPC99YC est une souche clinique, résistante à la gentamicine (CMI 8mg/l) intermédiaire à l'imipénème (CMI 4mg/l), et sensible à la COL (CMI 0,25mg/l). L'inoculum était de 1.109UFC. Sept jours après l'infection, les prothèses étaient remplacées par espaceur sans antibiotique (contrôle), ou par espaceur imprégné de COL (3 MUI de COL/40g de ciment), ou par espaceur sans antibiotique et injections de COL (12 mg/kg im), ou l'association des deux, ou injections de COL avec espaceur en ciment imprégné de COL associé ou non à des injections de MRP (80 mg/kg im). Le traitement durait 7 jours. Tous les lapins témoins étaient infectés à J15, avec une moyenne de densité bactérienne de 6,17 [5,69, 7,04] CFU/g d'os. Contrairement à la COL locale, la COL systémique seule ou combinée avec le MRP était plus efficace que le contrôle sur le nombre de bactéries dans l'os à la fin du traitement. L'association COL locale + systémique était significativement plus efficace que le groupe témoin sur le dénombrement bactérien. D'ailleurs, c'était le seul schéma efficace sur le nombre de lapins avec un os stérile et à la limite de significativité par rapport au traitement systémique seul. Une souche résistante à la COL a été détectée dans le traitement local seul mais pas avec l'association de COL locale et systémique. Les modes d'inoculation directs sont les plus efficaces pour reproduire une IPP aigue. Les études expérimentales permettent de tester des traitements innovants en particulier pour les infections à bactéries multi résistantes.

Abstract :

The occurrence of prosthetic joint infection (PJI) is the main complication of joint prosthetic surgery since its invention by Robert and Jean Judet in 1947. Since the number of articular prostheses placed each year increases significantly, these infections are more and more frequent and the optimization of their management is an important medical and economic stake. The animal models of PJI make it possible to understand the ethiopathogenic mechanisms and to test new therapeutics. A critical analysis of the literature was carried out by evaluating each model according to its type of inoculation which influences the rates and the severity of the experimental infection obtained. An experimental model of PJI in rabbits obtained by partial replacement of the knee and local inoculation was used to test the efficacy of new therapeutics during infections with two multi-resistant bacteria which pose problems in human therapeutics. In a first step we evaluated the efficacy of ceftaroline (CPT) cephalosporin bactericidal in vivo against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by comparing it with vancomycin (VAN) in combination with or without rifampin (RIF). 5.107UFC MRSA (Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of 0.38, 0.006, and 1 mg/l for CPT, RIF, and VAN, respectively) was injected into the knee. Infected animals were randomized to receive no treatment (control), CPT (60 mg/kg im),

VAN (60 mg/kg im), CPT plus RIF (10 mg/kg im) or VAN plus RIF, 7 days after inoculation and for 7 days. The efficacy of treatments was evaluated on the amount of persistent bacteria in the bone (proximal tibia) after treatment. This work has shown that CPT and VAN were effective as monotherapy, but only the combination with RIF allowed the sterilization of almost all animals. CPT appears to be a potentially effective treatment in this infection. In a second step we studied the efficacy of colistin (COL) in cement, alone or in combination with intramuscular (im) injections of COL and/or meropenem (MRP) in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections (KPC). A model close to that used for MRSA was used. The strain KPC99YC is a clinical strain, resistant to gentamicin (MIC 8mg/L) intermediate to imipenem (MIC 4mg/l), and sensitive to COL (MIC 0,25mg/l). The inoculum was 1,109UFC. Seven days after the infection, the prosthesis were replaced by antibiotic-free spacer (control), or by COL-impregnated spacer (3 MIU of COL/40g of cement), or by antibiotic-free spacer and COL injections (12 mg/kg im), or the combination of the two, or COL injections with COL-impregnated cement spacer associated or not with MRP injections (80 mg/kg im). The treatment lasted 7 days. All control rabbits were infected at D15, with median and interquartile range (IQR) bone bacterial count of 6.17 [5.69, 7.04] CFU/g of bones. In contrast to local COL, systemic COL alone or combined with MRP was more effective than control on bacterial counts in bone at the end of treatment. The combination of COL local + systemic was significantly more effective than control group on bacterial counts. Interestingly it was the only effective regimen on the number of rabbits with sterile bone and at the limit of significance vs systemic treatment alone. One COL-resistant strain was detected in the COL local treatment alone but not with the combination of local and systemic COL. Direct inoculation modes are most effective in reproducing an acute PJI. The experimental studies allow testing innovative treatments in particular for the infections with multi-resistant bacteria.