

# Vie et mort du biofilm

**Alain BIZZINI**  
**Lausanne (Suisse)**

Un biofilm est une communauté de micro-organismes présente sur une surface et incluse dans une matrice extracellulaire. Si les conditions environnementales sont appropriées, les biofilms peuvent se former sur tout type de surface, organique ou synthétique. Ils peuvent être mono- ou polymicrobiens (la plaque dentaire est par exemple un biofilm comprenant des dizaines voire des centaines d'espèces différentes). Dans cette présentation, nous nous intéresserons aux biofilms bactériens qui sont les plus connus et étudiés, mais d'autres organismes peuvent former des biofilms (algues, champignons, etc.).

Les biofilms se trouvent donc partout, du cathéter intravasculaire colonisé par *Staphylococcus epidermidis* chez un patient hospitalisé, aux cailloux d'une rivière, en passant par les cheminées hydrothermales du fond des océans.

Selon le modèle développemental, les étapes de formation du biofilm sont :

(i) **Attachement** à une surface de bactéries planctoniques (*i.e.* bactéries libres en solution) au moyen de divers facteurs d'adhérence. L'attachement peut avoir lieu en quelques minutes.

(ii) **Formation locale de microcolonies** par multiplication bactérienne et colonisation de la surface. Début de la synthèse de la matrice extracellulaire qui consiste en polysaccharides, protéines et ADN. Cette étape a lieu en quelques heures, consécutivement à l'adhésion.

(iii) **Formation de macrocolonies et développement de la structure tridimensionnelle**, possiblement complexe, du biofilm (*e.g.* piliers, canaux).

(iv) **Biofilm établi**, avec possibilité de mouvement par expansion locale (multiplication, swarming), dispersion mécanique ou programmée. Selon les conditions environnementales et les bactéries impliquées, le biofilm peut n'être composé que de quelques couches de cellules, ou atteindre plusieurs millimètres/centimètres d'épaisseur.

Dans un contexte médical, le biofilm est relevant dans un nombre important de situations de colonisation ou d'infections qui peuvent cliniquement se révéler aiguës subaiguës ou chroniques. Il s'agit par exemple des infections de dispositifs implantables (prothèses, cathéters, pacemaker,...), d'endocardite, otite, plaies chroniques, mucoviscidose, parodontite. Il est également possible que des souches bactériennes produisant plus de biofilm puissent persister plus longtemps dans l'environnement (résistance à la dessiccation ou aux lavages) et dans un contexte hospitalier être source d'infections nosocomiales.

La croissance en biofilm induit que les bactéries se trouvent dans une structure de complexité plus grande que celle d'une croissance planctonique dans un milieu homogène liquide. Ainsi, en fonction de leur localisation, les bactéries incluses dans le biofilm présentent des caractères phénotypiques hétérogènes, en particulier par rapport à leur physiologie. Typiquement, il a été montré que la croissance en biofilm provoque l'émergence des sous-populations bactériennes présentant une croissance extrêmement lente, arrêtée, ou un état métabolique qualifié de « dormant ». Ces phénomènes sont

caractéristiquement induits non seulement par les conditions environnementales particulières du biofilm, mais également par une grande modification de l'expression de leur programme génétique. En outre, la « communication » interbactérienne, médiée par de petites molécules signal (quorum sensing) peut dans certains cas favoriser l'émergence de phénomènes coordonnés.

De telles sous-populations bactériennes peuvent alors présenter des profils de résistance aux antibiotiques rendant leur éradication extrêmement difficile, voire impossible. En parallèle, du fait de leur croissance lente et leur attachement au matériel, le diagnostic microbiologique d'infections dues à des biofilms peut être compliqué si des techniques appropriées ne sont pas effectuées (p.ex. sonication du matériel).

### **Références**

- 1)Nadell CD, Xavier JB, Foster KR. The sociobiology of biofilms. FEMS microbiology reviews 2009;33(1):206-224.
- 2)Monds RD, O'Toole GA. The developmental model of microbial biofilms: ten years of a paradigm up for review. Trends in microbiology 2009;17(2):73-87.
- 3)Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. Nature reviews Microbiology 2004;2(2):95-108.

# Co-biofilms: interactions entre pathogènes

**Christiane FORESTIER,**  
**Laboratoire de Bactériologie, Faculté de Pharmacie**  
**Clermont-Ferrand**

La colonisation de dispositifs médicaux par des microorganismes est un événement fréquent, potentiellement à l'origine de la survenue ultérieure de pathologies infectieuses. La caractérisation des microorganismes ainsi fixés sous forme de biofilms, via des méthodes de culture classique, permet de mettre en évidence essentiellement les microorganismes dominants ou les plus efficaces en terme de multiplication. Les bactéries sous forme dormante<sup>1</sup>, un état fréquemment rencontré au sein des biofilms, sont ainsi vraisemblablement sous estimées, voire non détectées.

La présence effective de contaminations plurimicrobiennes sur du matériel invasif a été mise en évidence par des analyses bactériologiques classiques exhaustives<sup>2,3,4</sup>. Ces microorganismes proviennent essentiellement des flores des patients ou de leur environnement, et sont associés dans un certain nombre de cas à des épisodes infectieux.

Plus récemment, des analyses moléculaires permettant de mettre en évidence et d'analyser les gènes codant les ARNr en s'affranchissant de toute étape de culture bactérienne, ont confirmé la complexité de ces colonisations, quel que soit le dispositif, y compris à partir de matériel considéré comme non-colonisé<sup>5,6</sup>.

La cohabitation au sein de biofilms de bactéries appartenant à des espèces différentes accompagnées parfois de levures de type *Candida* semble correspondre à la situation la plus fréquente. Les communautés ainsi formées sont soumises à des phénomènes d'interférence, conduisant soit à des exclusions ou, au contraire, facilitant une colonisation ultérieure par des microorganismes appartenant à d'autres espèces. A partir de modèles *in vitro*, plusieurs mécanismes d'interférences moléculaires spécifiques au sein de biofilms ont été décrits, qui contribuent à moduler l'équilibre des communautés formées à la surface des matériaux.

Ainsi, le traitement et le développement de méthodes curatives ou préventives vis-à-vis des biofilms doivent non seulement prendre en compte l'existence au sein de ces communautés d'états physiologiques différents, mais également de leur polymorphisme.

## Références

1. Lewis K. *Ann Rev Microbiol*, 2010, 64 :357.
2. Storti A. et al. *J Microbiol*, 2005, 36 :275.
3. Macleod S.M. et al. *2007 J Med Microbiol*, 2007, 56 :1549.
4. Hola, V. et al. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2010, 59 :525.
5. Frank, D.N. et al. *PLoS ONE*, 2009, 4 :e7811.
6. Zhang L et al. *BMC Microbiology*, 2010, 10 :266.

# Usure de matériel et infection: l'exemple des prothèses articulaires

*Louis BERNARD,  
CHRU de Tours*

La physiopathologie des infections sur prothèse ostéoarticulaire est particulière pour plusieurs raisons. En effet, il existe différents acteurs impliqués dans cette physiopathologie: le corps étranger, associant souvent différents alliages, une réaction inflammatoire locorégionale, et la présence de bactéries devant le plus souvent mettre en œuvre des stratégies de survie. Les bactéries sont habituellement des staphylocoques, fréquemment à coagulase négative. Ces staphylocoques sont capables de s'adapter à l'environnement hostile en modifiant leur métabolisme (small colony variant), en s'internalisant dans les cellules osseuses et/ou en produisant du biofilm imperméable aux antibiotiques. Les biomatériaux orthopédiques sont de différents types, associant du métal ou des alliages métalliques (acier, chrome, cobalt ou titane), du polyéthylène, et parfois une interface en céramique. Ces surfaces métalliques ne sont pas inertes. Elles sont à l'origine de phénomènes osmotiques et énergétiques de surface (sites moléculaires insaturés). Localement, des phénomènes ioniques, électrophysiologiques, biochimiques et moléculaires vont interagir dans l'intégration du corps étranger, mais aussi vont conditionner le comportement bactérien, ce qui expliquera en partie les difficultés thérapeutiques de l'infection sur prothèse articulaire. Immédiatement après la pose d'une prothèse, il existe une inflammation aiguë provoquée par une réponse inflammatoire locale et complexe, et évolutive dans le temps. Dans les heures qui vont suivre l'implantation de la prothèse, une réaction cytokinique va avoir lieu puis l'intégration tissulaire va laisser place à un terrain locorégional plus inflammatoire avec un tissu scléro-atrophique périprostatique. Parfois cette inflammation persiste et serait à l'origine des décèlements aseptiques de prothèse. Une greffe bactérienne peut survenir dans ce contexte. Nous savons maintenant qu'il existe un déficit phagocytaire dans les infections sur matériel en rapport avec une usure, notamment du polyéthylène. Il existe régulièrement une usure des prothèses avec fabrication de microparticules de polyéthylène micrométrique. Ces particules vont modifier la fonction phagocytaire des macrophages et des polynucléaires neutrophiles. L'inhibition de la phagocytose dépend de la taille, de la composition, et de la densité des particules in situ. La nature des particules (latex, polyéthylène, céramique, métal...) semblent aussi faire varier la capacité phagocytaire. De même, la taille des particules semble avoir un rôle important.

Les petites particules (de 0,1 à 15  $\mu$ ) stimulent les phénomènes de phagocytose et l'hyperactivation du métabolisme oxydatif. Quand les particules sont trop grosses pour être internalisées (>15  $\mu$ ), les cellules phagocytaires s'agrègent autour pour former un granulome. Un travail in vitro de co-incubation des particules de polyéthylène, de polynucléaires neutrophiles et de *Staphylococcus aureus* a confirmé le fait qu'il est extrêmement rare de trouver au sein d'un même polynucléaire neutrophile la coexistence d'un staphylocoque doré et de particules de polyéthylène. Il existe une inhibition de la phagocytose en présence des débris prothétiques. Ce phénomène a été également constaté avec les nouvelles prothèses métalliques ayant une interface métal-métal avec une production importante de cobalt, altérant également la fonction phagocytaire de polynucléaire neutrophile.

Il n'y a donc pas un seul type d'infection sur prothèse mais des infections sur prothèse ostéo-articulaire avec différentes physiopathologies en rapport avec le type de matériel et son usure, l'hôte, et la bactérie.

### **Références**

- 1) Bernard L, Vaudaux P, Huggler E, Stern R, Fréhel C, Francois P, Lew D, Hoffmeyer P. Inactivation of a subpopulation of human neutrophils by exposure to ultrahigh-molecular-weight polyethylene wear debris. FEMS Immunol Med Microbiol. 2007 Apr;49(3):425-32
- 2) Bernard L, Vaudaux P, Merle C, Stern R, Huggler E, Lew D, Hoffmeyer P. The inhibition of neutrophil antibacterial activity by ultra-high molecular weight polyethylene particles. Biomaterials. 2005 Sep;26(27):5552-7
- 3) Daou S, El Chemaly A, Christofilopoulos P, Bernard L, Hoffmeyer P, Demaurex N. The potential role of cobalt ions released from metal prosthesis on the inhibition of Hv1 proton channels and the decrease in *Staphylococcus epidermidis* killing by human neutrophils. Biomaterials. 2011 Mar;32(7):1769-77
- 4) Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. N Engl J Med. 2004 Oct 14;351(16):1645-54

# CATHETERS IMPREGNES

**Pierre-François PERRIGAULT**

**DAR Gui de Chauliac, Chu Montpellier**

L'utilisation de cathéters veineux centraux concerne un nombre croissant de patients en réanimation. Le taux d'exposition à ce dispositif est passé de 56 % en 2004 à 65 % en 2009. Le taux de colonisation est de l'ordre de 7 %, le taux de bactériémies liées au cathéter est de 1 %. Celui-ci est retrouvé à l'origine de la bactériémie dans près d'un quart des cas (données réseau Rea RAISIN 2009). Il existe trois modes de contamination de ces cathéters : la contamination du cathéter par sa lumière interne, elle se ferait à l'occasion des divers branchements et changements de ligne veineuse qui sont colonisées soient par la flore cutanée, soient par le personnel soignant lors des manipulations ; la colonisation de la portion intravasculaire du cathéter à partir d'un foyer infectieux à distance, en particulier lors des bactériémies ; la contamination externe qui reste la principale voie d'infection du cathéter, cette contamination se fait à partir du point d'entrée cutané. L'utilisation de cathéters imprégnés d'antiseptique ou d'antibiotique a été proposée parmi d'autres mesures pour prévenir les infections sur cathéters dès le début des années 90. Il existe aujourd'hui plusieurs types d'imprégnation: antiseptique (chlorhexidine- sulfadiazine argentique), antibiotique (rifampicine-minocycline, rifampicine- miconazole), héparine, ions argent. et plus récemment 5 fluorouracil. Près d'une cinquantaine d'études randomisées sont maintenant à notre disposition et de nombreuses méta analyse récentes suggèrent un bénéfice tant en terme de colonisation que de bactériémie liée aux cathéters (BLC). Cependant, comme le souligne nombre de ces méta analyses, nous devons rester prudent sur ces conclusions en raison de plusieurs facteurs: premièrement, les résultats positifs sont biaisés par les taux anormalement hauts des colonisations et BLC dans les groupes contrôles, deuxièmement l'utilisation des autres mesures préventives qui ont fait la preuve de leur efficacité ne sont pas décrites dans ces études, enfin en plus du cout élevé de ces cathéters, des risques liés à ces dispositifs ne sont pas exclus (allergie, développement de résistance à distance, thrombopénie induite à l'héparine,...). C'est pourquoi les recommandations actuelles françaises (cinquième conférence de consensus SFAR-SRLF 2008 « prévention des infections nosocomiales en réanimation ») et nord américaines (CDC 2011) ne proposent pas l'utilisation systématique de ces dispositifs, mais seulement dans le cas, ou malgré une politique de stratégie de prévention (éducation du personnel, précaution barrière stérile et chlorhexidine alcoolique lors de la pause), le taux de BLC reste élevé.

## Références

*Hockenhull J et al. The clinical effectiveness of central venous catheter treated with anti-infective agents in preventing catheter-related bloodstream infection: a systematic review. Crit Care Med 2009; 37:702-12.*

*Wang H et al. Effectiveness of different central venous catheters for catheter related infections: a network meta analysis. Journal of Hospital Infection 2010; 76:1-10.*

*Cinquième conférence de consensus SFAR-SRLF 2008 « prévention des infections nosocomiales en réanimation ».*

*2011 Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. www.cdc.gov*

# Dispositifs imprégnés – Prothèses vasculaires

*J Sobocinski, S Haulon*

*Service de chirurgie Vasculaire, hôpital Cardiologique, CHRU Lille, France*

L'infection prothétique en chirurgie vasculaire est une complication souvent associée à des suites dramatiques à la fois sur le plan fonctionnel et sur le plan vital. La prise en charge de patient aux comorbidités toujours plus lourdes expose le chirurgien vasculaire à y faire face régulièrement dans sa pratique. La codification du traitement de cette complication reste controversée. L'arrivée récente sur le marché de prothèses imprégnées a permis d'apporter de nouvelles solutions thérapeutiques. Les résultats ne sont pour l'instant pas encore à la hauteur de l'attente. Cette présentation sera l'occasion de faire un état des lieux sur ces prothèses vasculaires actuellement sur le marché et pour vous présenter le substitut vasculaire issu de nos travaux de recherche qui sera bientôt disponible (1).

## Références

- (1) E Jean-Baptiste, N Blanchemain, B Martel, C Neut, HF Hildebrand, S Haulon. Safety, Healing, and Efficacy of Vascular Prostheses Coated with Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin Polymer: Experimental In-vitro And Animal Studies. EJVS 2011. *Submitted*.

# Ciments aux antibiotiques et prothèses ostéo-articulaires : pour

**Claude VIELPEAU**

*Ancien président de l'Académie d'Orthopédie Traumatologie*

*CHU de CAEN*

Le ciment acrylique est un polyméthacrylate de méthyle (PMMA) destiné à combler les espaces entre les implants prothétiques et l'os. Introduit sous pression dans la cavité osseuse, il pénètre dans toutes les anfractuosités de l'os, naturelles (os spongieux) ou créées par le chirurgien (trous d'ancrage). La surface développée du ciment situé au contact de l'os est donc très importante, et, c'est dans cet interface os-ciment que se situe l'antibiotique actif capable de migrer vers la surface par les porosités du PMMA.

L'antibiotique le plus utilisé est la gentamicine. Apparu sur le marché dans les années 70, il est d'utilisation courante dans 2 circonstances :

- à visée préventive dans les arthroplasties primaires
- à visée curative dans les réinterventions pour prothèses infectées

## **I- Dans les arthroplasties primaires :**

Une revue exhaustive de la littérature a été faite en 2007, lors d'une conférence de consensus organisée par la SoFCOT, réunissant des chirurgiens, des microbiologistes, des infectiologues, des anesthésistes, afin d'évaluer l'efficacité et les risques de l'adjonction d'un antibiotique dans le ciment (1).

### **a- Efficacité**

Sur les 137 références bibliographiques entre 1960 et 2007, seules 17 étaient exploitables pour le critère efficacité clinique, dont les registres exhaustifs et prospectifs suédois et norvégien.

13 études montraient une supériorité du PMMA-ATB sur le PMMA seul et 4 une équivalence. Aucune étude ne révélait une infériorité. L'adjonction de gentamicine était particulièrement intéressante chez les patients à risque septique (diabète, hanche déjà opérée)

Les études multicentriques de Josefson, de niveau 1, montraient que, dans une cohorte de 1670 patients répartis en 2 bras avec ou sans gentamicine dans le ciment, le taux d'infection était statistiquement plus bas dans le groupe « genta » à 2 et 5 ans ( $p < 0.05$ ), mais n'était plus significatif à 10 ans. CHIU et coll. ont étudié le ciment + cefuroxime vs ciment seul dans 2 populations différentes. Dans l'une, sans facteur de risque, l'adjonction de cefuroxime ( $n=178$ ) était significativement supérieure au ciment seul ( $n=172$ )  $p=0.021$ . Dans l'autre, chez des patients diabétiques (41 avec cefuroxime, 37 sans antibiotique) le résultat était également significatif ( $p=0.02$ ).

Le registre norvégien a colligé 91 367 prothèses de hanches. Le risque relatif de reprise pour infection était de 1.8 en faveur de l'antibiothérapie combinée (systémique + locale) vs antibiothérapie systémique seule.

Une analyse multivariée rapportée par Malchau et coll. à partir du registre suédois (92 675 PTH) révélait que le risque d'infection était associé à la qualité de la ventilation de la salle d'opération ( $p < 0.001$ ) et au scellement avec un ciment contenant de la gentamicine ( $p < 0.001$ ).

L'efficacité est donc largement démontrée.

### **b- Risques**

La concentration habituelle de 2g de gentamicine pour 40g de PMMA donne un pic sérique qui n'atteint pas 1mg/l. Ce pic est largement inférieur au seuil de néphro ou oto toxicité. Springler a même rapporté des doses considérables (16g) de gentamicine sans modification de la créatinine dans 36 cas.

Il n'a jamais été rapporté de phénomènes allergiques liés à la gentamicine adjointe au ciment.

Sur le plan mécanique, l'adjonction d'antibiotique dans le ciment (genta – vanco) réduit légèrement la résistance mécanique du ciment qui reste néanmoins au-dessus de la norme ISO 5833. Il a été suspecté une efficacité du PMMA-ATB sur le taux de descellements aseptiques. Il est possible que certains de ces descellements étaient « faussement aseptiques ».

Sur l'écologie microbienne, on observe, in vitro, une réduction de la croissance bactérienne mais elle persiste à la surface du ciment, les résultats sont moins bons avec les SCN que pour les S. aureus, une concentration sub-inhibitrice d'aminoside induit la formation de biofilm chez Pseudomonas aeruginosa et E. coli. Enfin, on observe des Variants Micro Colonies à la surface du ciment. Sur un modèle animal expérimental, il a été observé également l'émergence de souches genta-R. Elles ont également été retrouvées sur des prothèses explantées chez l'homme. La gentamicine stimule les mécanismes d'adaptation des bactéries en présence du ciment (adhérence, biofilm, réduction du métabolisme). Mais, aucune étude clinique n'a montré que l'utilisation de ciment imprégné de gentamicine (ou de tobramycine) lors d'une arthroplastie primaire, augmente le risque d'infection à bactéries résistantes par rapport au ciment sans antibiotique.

## **II- Dans le traitement des prothèses infectées**

Le traitement d'une infection chronique sur prothèse totale comporte une excision exhaustive des tissus infectés et des corps étrangers, la remise en place d'une nouvelle prothèse (sauf si on a décidé de laisser l'articulation en résection), et une antibiothérapie systémique adaptée et prolongée.

L'ablation et la repose de prothèse peuvent être effectués dans le même temps opératoire ou en 2 temps séparés de plusieurs semaines, avec, éventuellement, la mise en place d'un espaceur en PMMA-ATB entre les 2 temps.

Sur 1 641 cas colligés dans la littérature, à l'occasion du symposium de la SoFCOT de 2001 (2), les résultats de la procédure en 1 temps sans ciment-ATB (n=136) donne 59% de bons résultats, moins bons que dans les 838 cas ayant eu une procédure en 1 temps avec ciment-ATB (86%). Mais la stratégie en 2 temps sans antibiotiques dans le ciment donne également 86% de succès (n=532). Le meilleur résultat (93%) est obtenu avec une procédure en 2 temps avec PMMA-ATB (n= 251)

Dans cette chirurgie, le résultat dépend de très nombreux paramètres (type du germe, étendue de l'infection dans les parties molles, adaptation de l'ATB systémique et locale ...). Certains sont difficilement quantifiables et mesurables dont le plus important est la qualité du nettoyage chirurgical. La chirurgie de l'infection sur prothèse articulaire ne se prête pas à des études simples et méthodologiquement rigoureuses dans le cadre de l'Evidence Based Medicine. Il s'agit d'une chirurgie exigeante pour le chirurgien et lourde pour le malade. Aussi, bien que nous n'ayons pas de certitudes nous avons tendance à accumuler tous les moyens pour obtenir le succès.

## **Conclusion**

En préventif, le bénéfice de l'adjonction d'ATB est largement supérieur aux risques, qu'il ne faut cependant pas méconnaître. La gentamicine paraît l'antibiotique de choix.

En curatif, nous manquons de preuves pour valider le concept. L'antibiotique adjoint au ciment doit être adapté au germe, thermostable, non allergisant. Les plus communément utilisés sont gentamicine, tobramycine, vancomycine, cefuroxime et erythromycine. S'il n'existe pas en préparation industrielle, il est possible de faire un mélange extemporané, à condition d'utiliser l'ATB en poudre et non en phase liquide.

**Références :**

- 1- Langlais F et coll : Utilisation des ciments contenant un antibiotique pour le scellement d'arthroplasties primaires (conférence de consensus)  
Rev. Chir. Orthop 2008, 94, S6
  
- 2- Vielpeau C., Lortat-Jacob A : Les reprises de prothèses de hanche infectées  
Rev. Chir. Orthop 2002, 88, S159 - 216

# Ciments aux antibiotiques et prothèses ostéo-articulaires. Contre.

**Michel DUPON**

**Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, Université Bordeaux Segalen, France**

L'utilisation de ciments acryliques aux antibiotiques en chirurgie orthopédique (arthroplasties de hanche et de genou) doit s'envisager obligatoirement sous 2 volets :

- en prophylaxie ; il s'agit de ciments commercialisés contenant en règle un (voire 2 antibiotiques) à faible concentration (0,5 à 1 g gentamicine pour 40 g de ciment).

L'utilisation de ces ciments aux antibiotiques prophylactiques s'accompagne toujours d'une antibioprophylaxie par voie systémique qui permet d'obtenir à long terme un taux peu plus faible de révision pour sepsis comme l'ont montré les registres scandinaves par rapport à l'utilisation isolée de l'un ou l'autre.

- en curatif ; il faut que le chirurgien orthopédiste mélange manuellement un antibiotique ou 2 de façon à obtenir une plus forte concentration (de l'ordre de 4 g d'antibiotiques pour 40g de ciment) ce qui pose des problèmes techniques (mélange inhomogène, problème de granulométrie) avec des propriétés mécaniques diminuées ne permettant qu'une mise en place temporaire comme espaceur ou prothèse armée temporaire.

Quel que soit le type d'utilisation, les inconvénients des ciments aux antibiotiques sont multiples.

- L'éluion des antibiotiques se fait de façon rapide dans un premier temps aboutissant au bout de quelques jours à un relargage minime avec des taux d'antibiotiques locaux diminuant de façon importante. Or même si les concentrations locales sont importantes au départ, elles sont inférieures à la CMI des bactéries inclus dans le biofilm (CMI très élevée par rapport bactéries planctoniques). D'autre part ces ciments aux antibiotiques n'empêchent pas l'adhésion des bactéries. Il existe enfin des différences d'éluion selon les antibiotiques commercialisés même en utilisant des concentrations identiques d'antibiotiques et l'adjonction d'un autre antibiotique modifie le relargage.

- Les bactéries les plus fréquemment isolées au cours des infections ostéoarticulaires (staphylocoques dont staphylocoques métiR) sont devenus à travers le temps résistantes aux aminosides ce qui explique les échecs. Il faut donc avoir recours en particulier en curatif à des antibiotiques actifs sur la (ou les) bactérie(s) isolée(s) ce qui n'est pas toujours possible, certains antibiotiques non thermostables ne pouvant être utilisés (rifampicine).

- À long terme on retrouve sur des ciments aux antibiotiques des bactéries adhérentes qui sont devenues résistantes à l'aminoside inclus dans le ciment.

- Staphylococcus aureus est une bactérie intracellulaire (localisation intra-ostéoblastique ce qui limite l'efficacité des aminosides et autres antibiotiques qui ne pénètrent pas en intracellulaire.

- Parmi les autres inconvénients des antibiotiques on peut citer une toxicité pour les cellules osseuses, des complications mécaniques induites par l'entretroise en tant que corps étranger et les effets secondaires beaucoup plus rares comme fièvre aux antibiotiques ou allergie au ciment.

Au total, l'utilisation de ciments aux antibiotiques n'a pas résolu à elle seule le problème de prévention et de prise en charge des infections ostéo-articulaires sur matériel. Le concept de l'antibiothérapie délivrée par voie locale doit être revu avec l'utilisation de véhicules biodégradables contenant des molécules non antibiotiques évitant l'adhésion ainsi que la multiplication bactérienne.

## Références

- \* Hadju S et al. *Effects of Vancomycin, Daptomycin, Fosfomycin, Tigecycline, and Ceftriaxone on Staphylococcus epidermidis Biofilms* J Orthop Res 27:1361–1365, 2009.
- \* Tunney M et al. *Biofilm Formation by Bacteria Isolated from Retrieved Failed Prosthetic Hip Implants in an In Vitro Model of Hip Arthroplasty Antibiotic Prophylaxis*. Journal Orthopaedic Research 01 2007.
- \* El-Azizi M. *In vitro activity of vancomycin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid against intact and disrupted biofilms of staphylococci*. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2005, 4:2.
- \* Neut D. *Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2001) 47, 885–891.
- \* Bertazzoni Minelli E. et al. *Different microbial biofilm formation on polymethylmethacrylate (PMMA) bone cement loaded with gentamicin and vancomycin* Anaerobe 2011, on line.