

4ème Journée Scientifique du CRIOGO

Modélisation animale des infections ostéo-articulaires

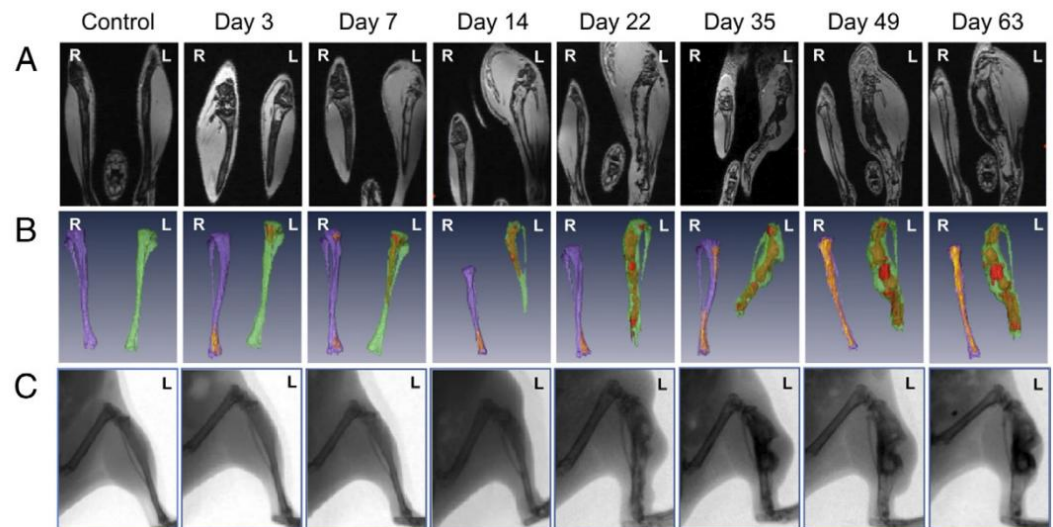
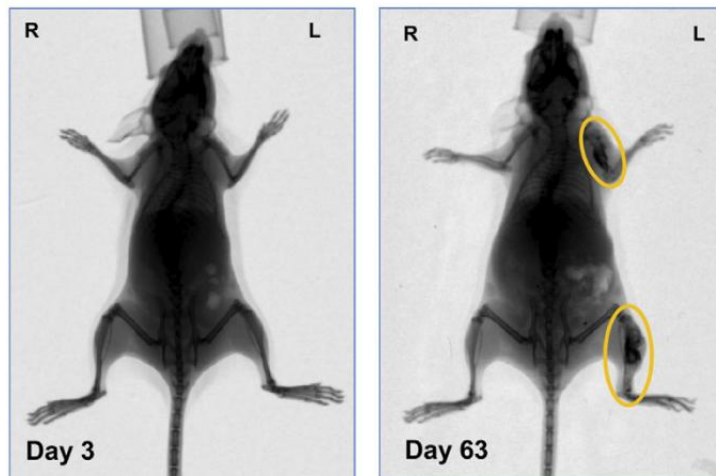
Cédric Jacqueline

UPRES EA 3826

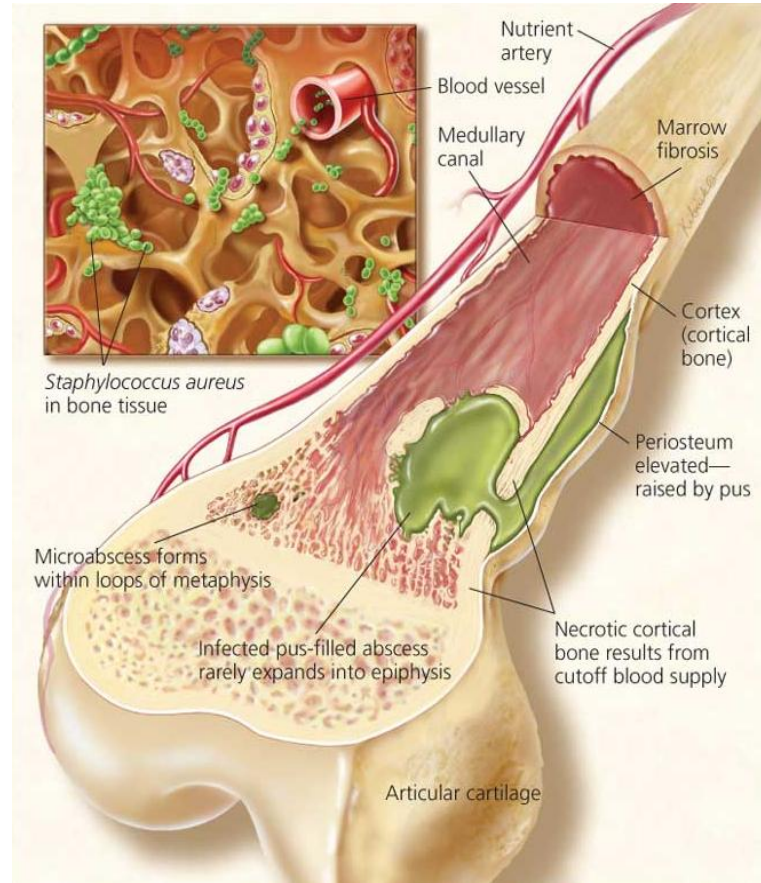
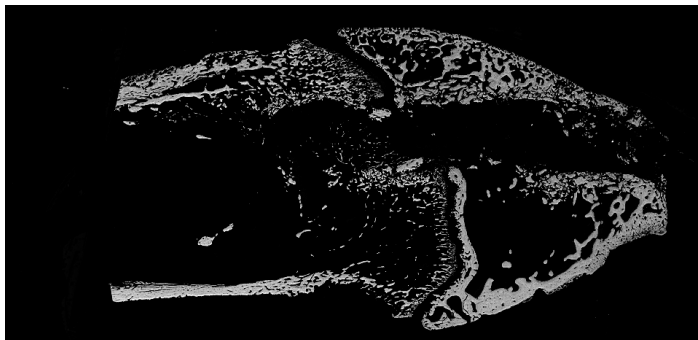
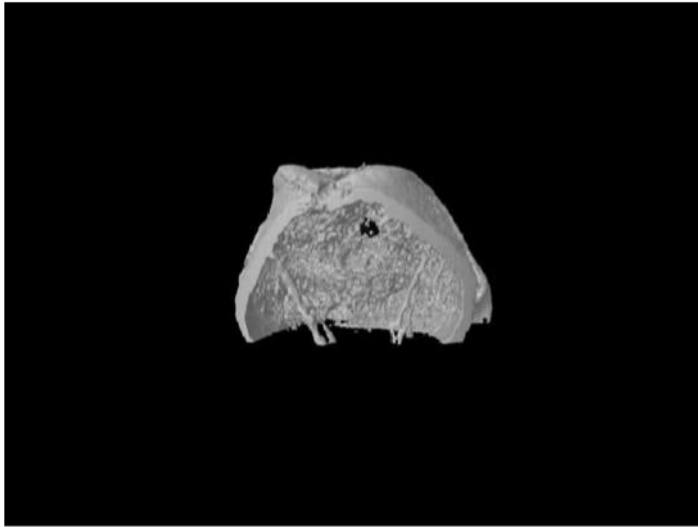
Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des Infections

Université de Nantes

- Faible nombre d'essais cliniques dans le domaine des infections ostéo-articulaires
- Différents modèles animaux expérimentaux existent dans le domaine des IOA :
 - Souris, rat, lapin
 - Aigüe / sub-aigüe / chronique
 - Avec / sans matériel

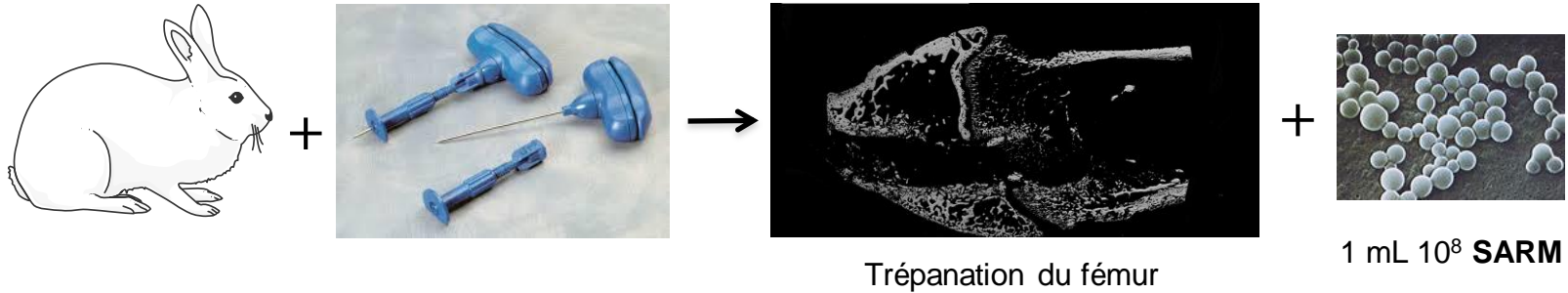


Modèle expérimental d'ostéomyélite aiguë à SARM

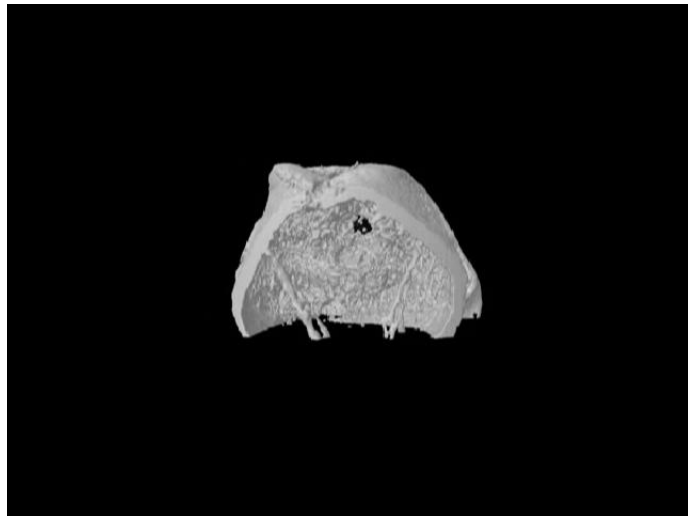


Gaudin A, Amador Del Valle G, Hamel A, Le Mabeque V, Miègeville AF, Potel G, Caillon J, Jacqueline C. A new experimental model of acute osteomyelitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rabbit. *Lett Appl Microbiol* 2011;52:253-7.

L'efficacité est mesurée en comparant la charge bactérienne avant (J3 après inoculation) et après le traitement (J7 après inoculation).



J0
Infection



Liquide articulaire
Moelle
Os

Mise en route
du traitement
antibiotique

J3



Système Spiral®

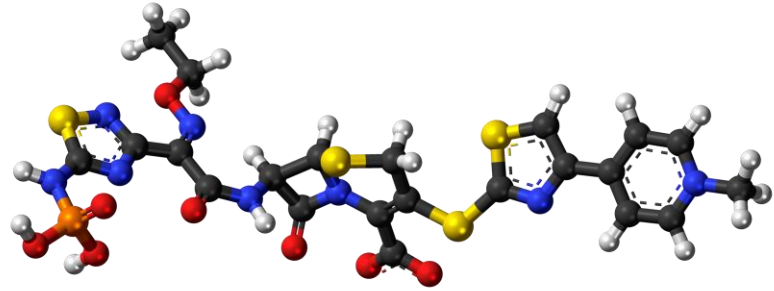
Liquide articulaire
Moelle
Os

Fin de
traitement

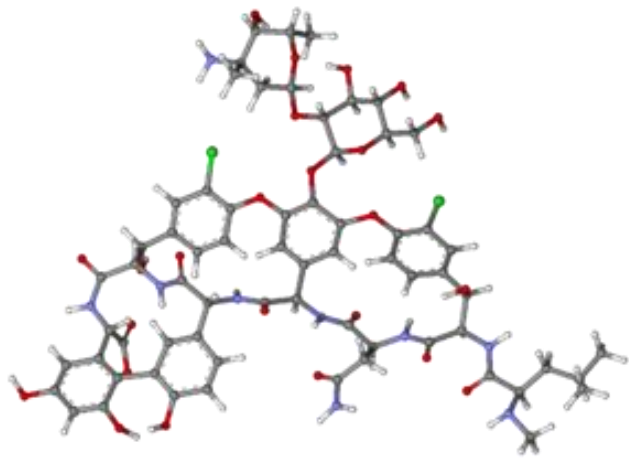
J7

Modèle expérimental d'IOA

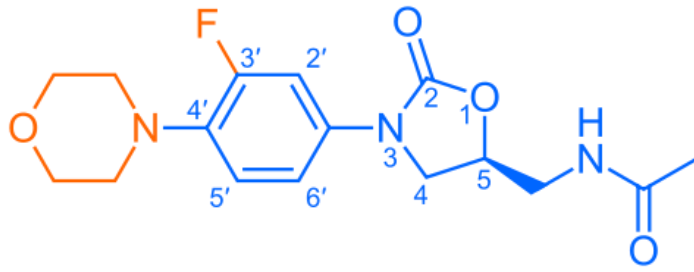
Evaluation de molécules antistaphylococciques



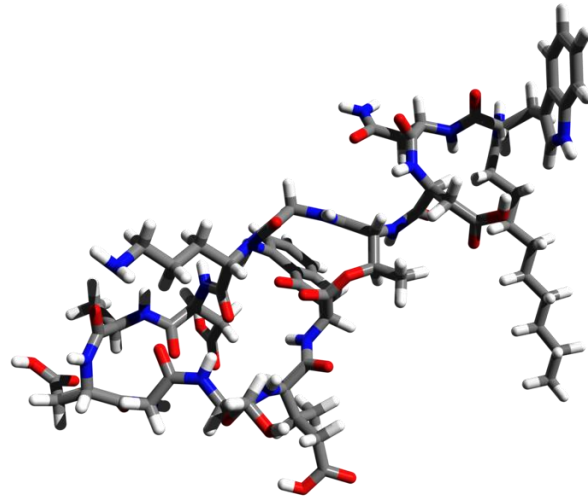
Ceftaroline



Vancomycine

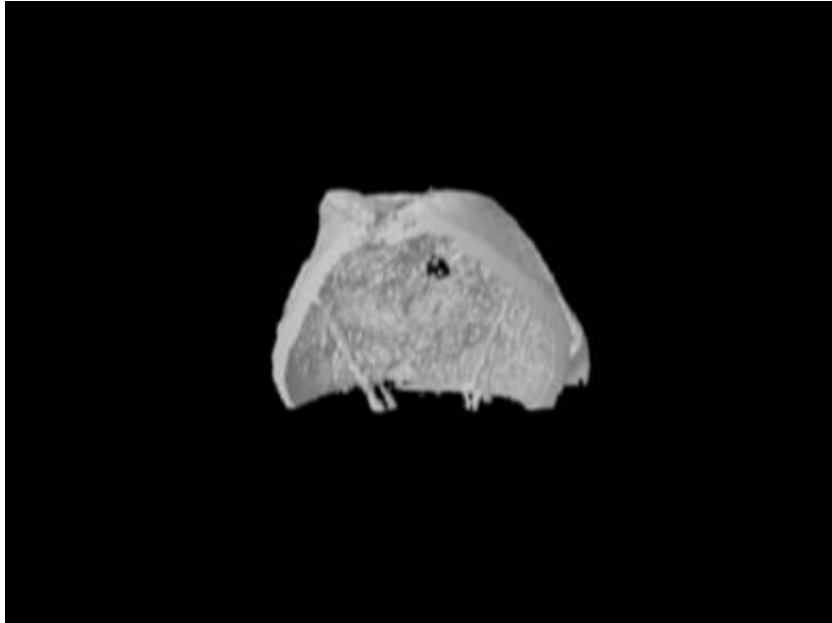


Linézolide



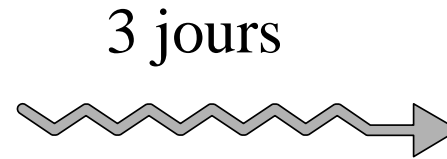
Daptomycine

Trépanation fémorale et inoculation intra-articulaire de 10^9 UFC



Reconstruction 3D du condyle fémoral

Les bactéries survivantes sont dénombrées dans le liquide articulaire infecté, la moelle et l'os (**J7**)



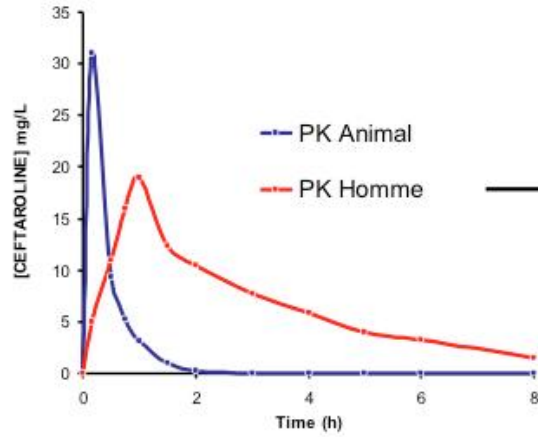
La charge bactérienne est déterminée dans le liquide articulaire infecté, la moelle et l'os (**J3**)

CEFTAROLINE
HD 10 mg/kg q12hr
LINEZOLIDE
HD 10 mg/kg q12hr
VANCOMYCINE
Perfusion continue
DAPTOMYCINE
HD 6 mg/kg q24hr

Traitement
de 4 jours



PK spontanée

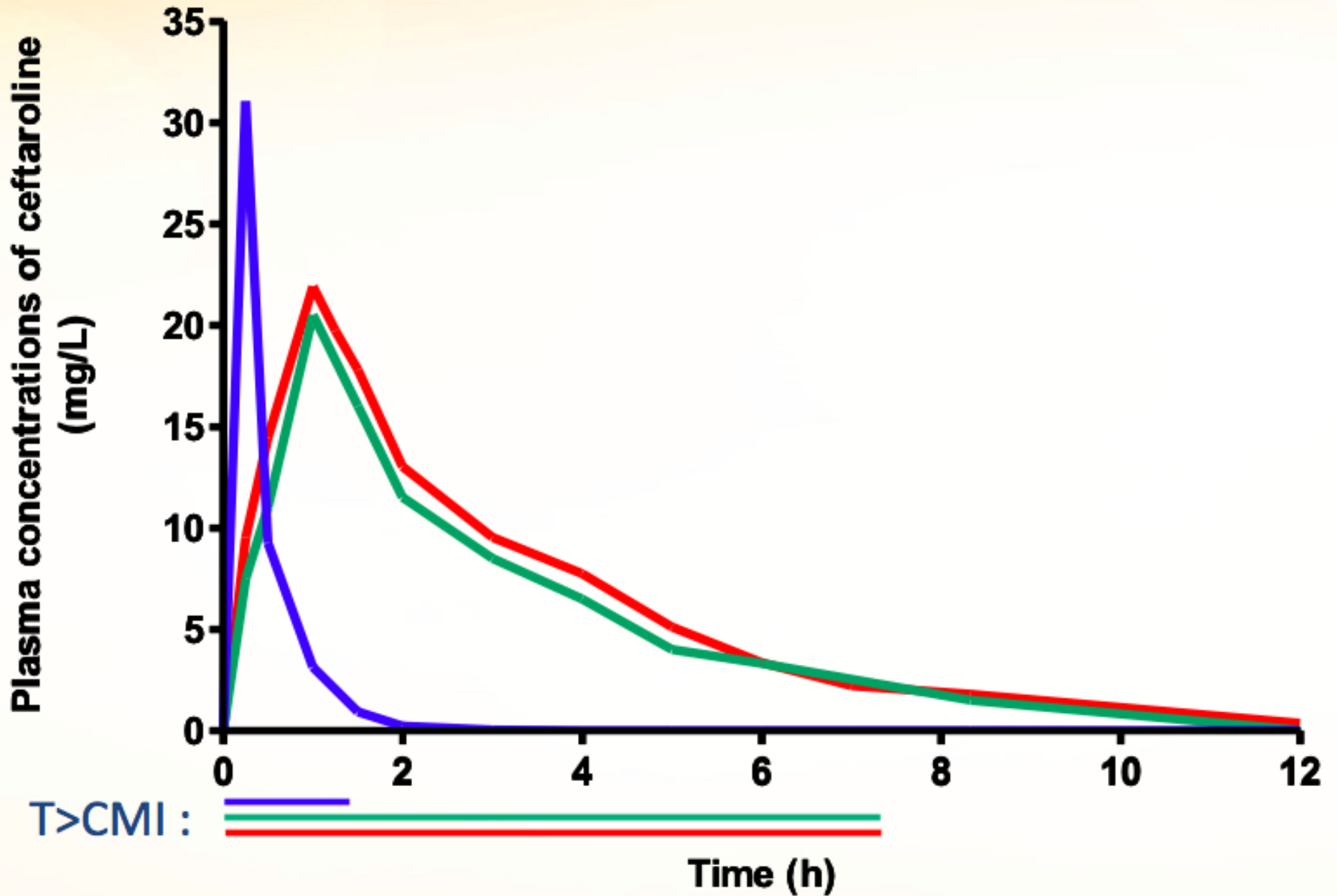


Comparaison des paramètres PK homme / animal

Simulation de la PK humaine chez l'animal

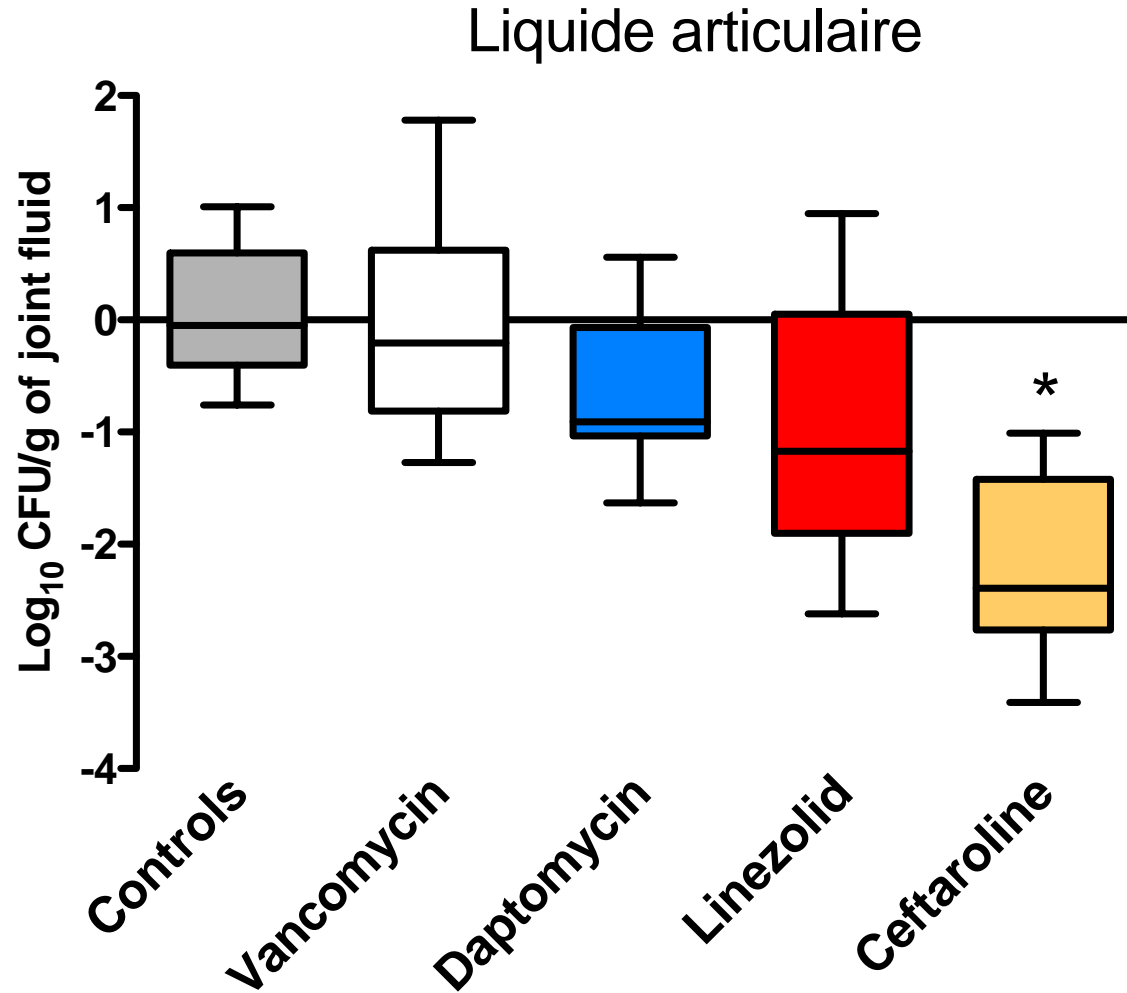


Perfusion assistée par ordinateur

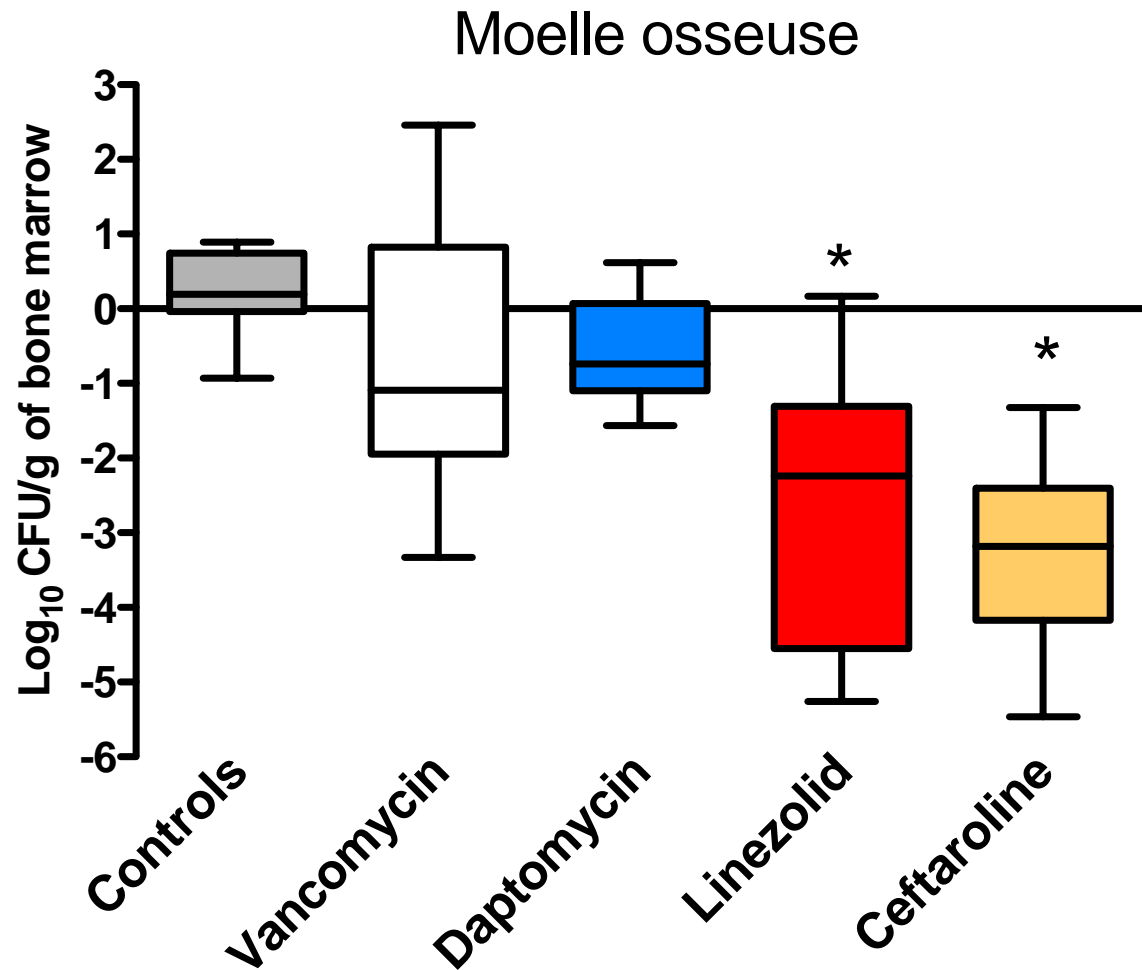
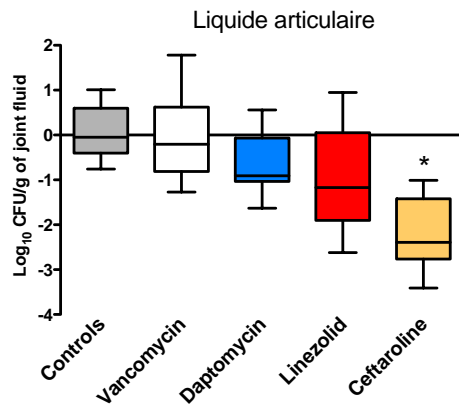


Posologie : 600 mg / 12 heures (10 mg/kg/12h)

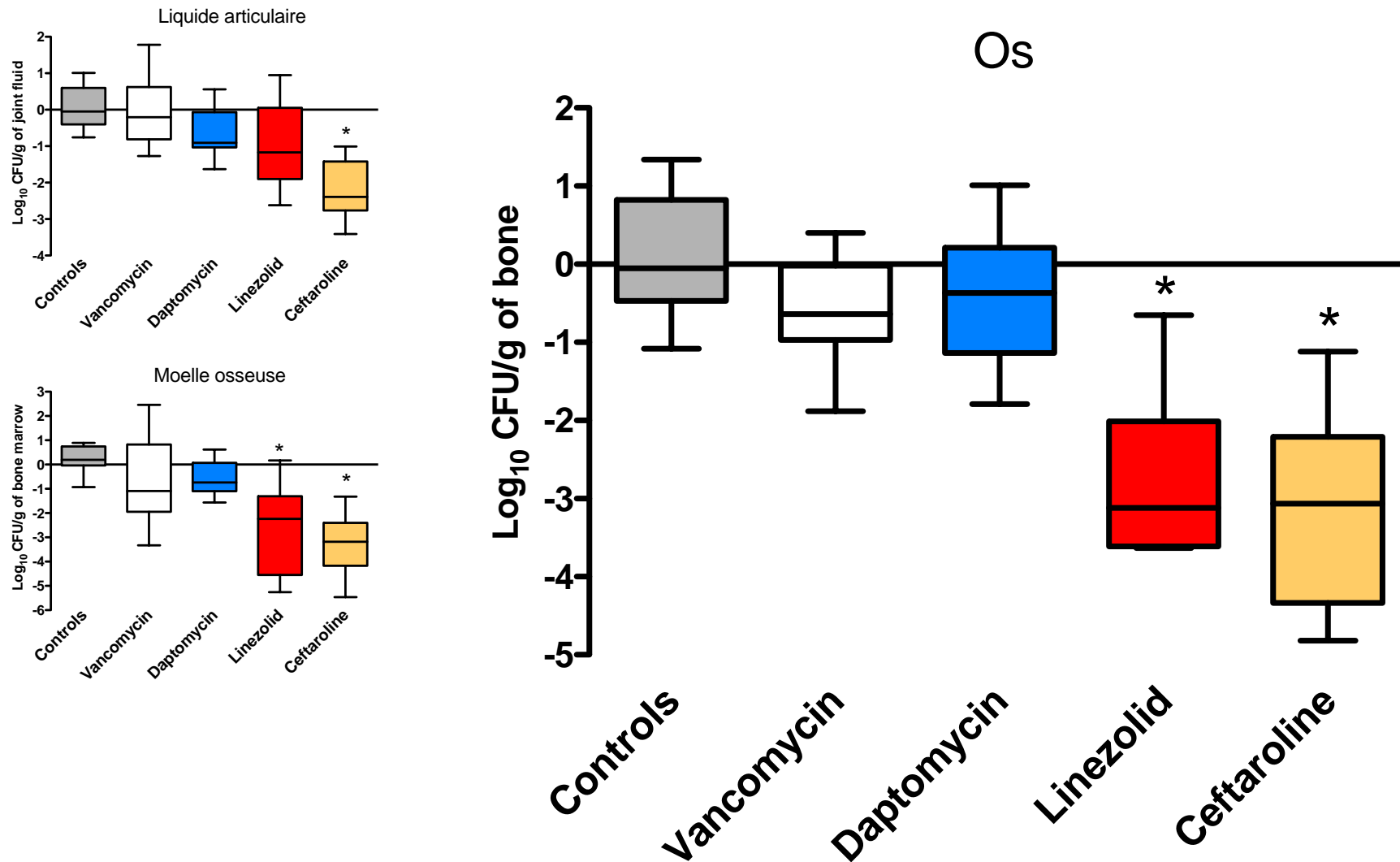
Evaluation de molécules antistaphylococciques



Evaluation de molécules antistaphylococciques

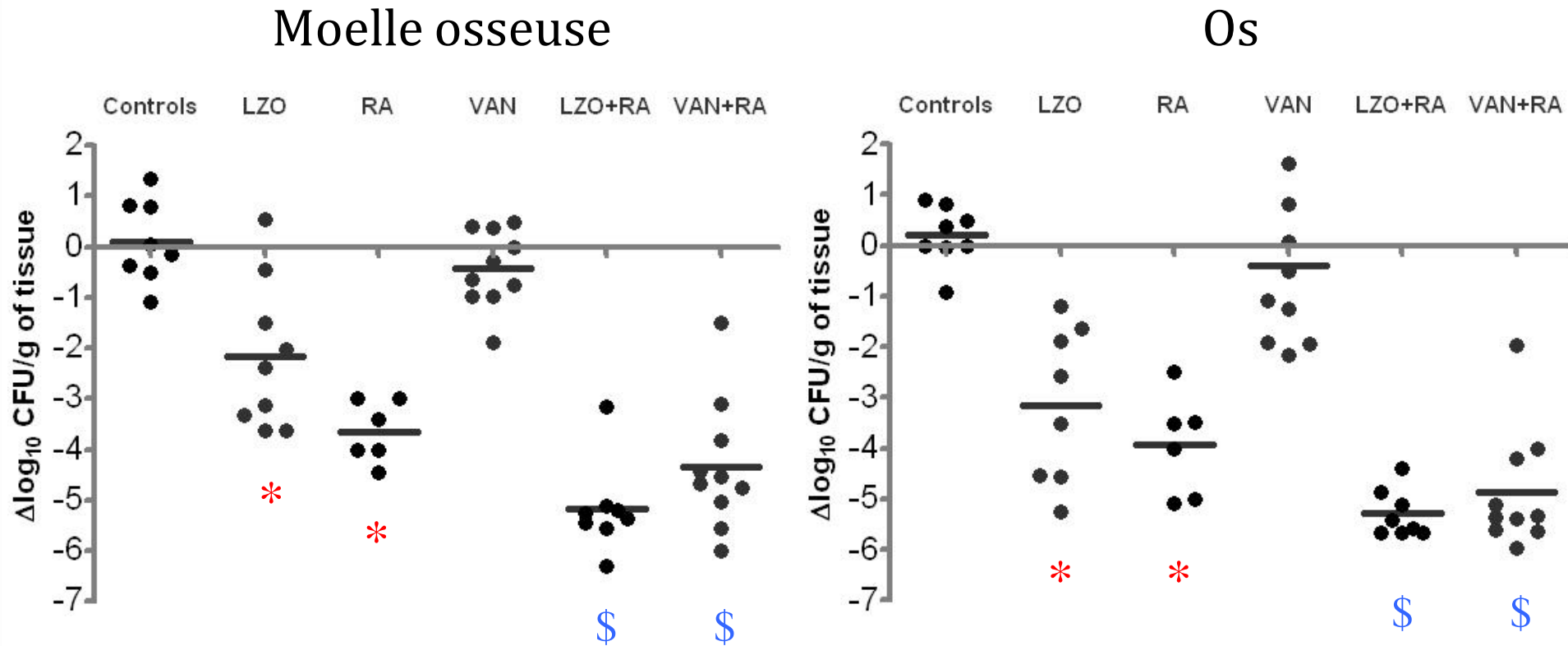


Evaluation de molécules antistaphylococciques



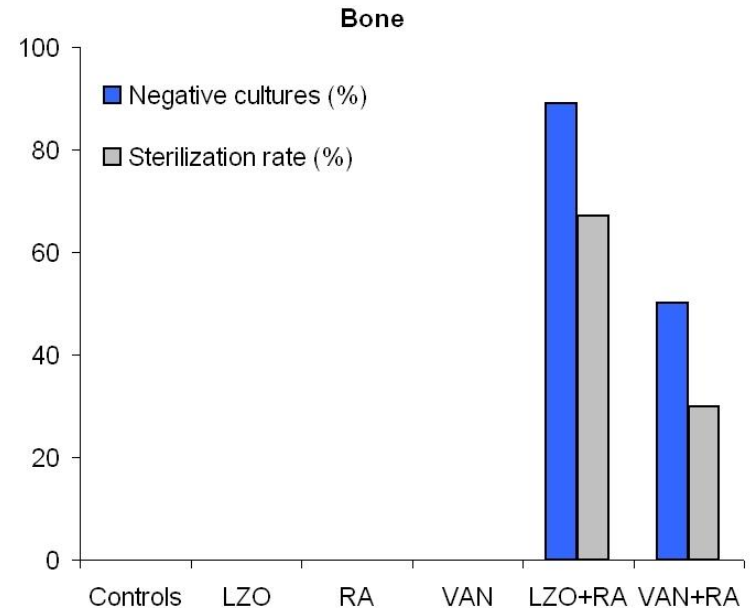
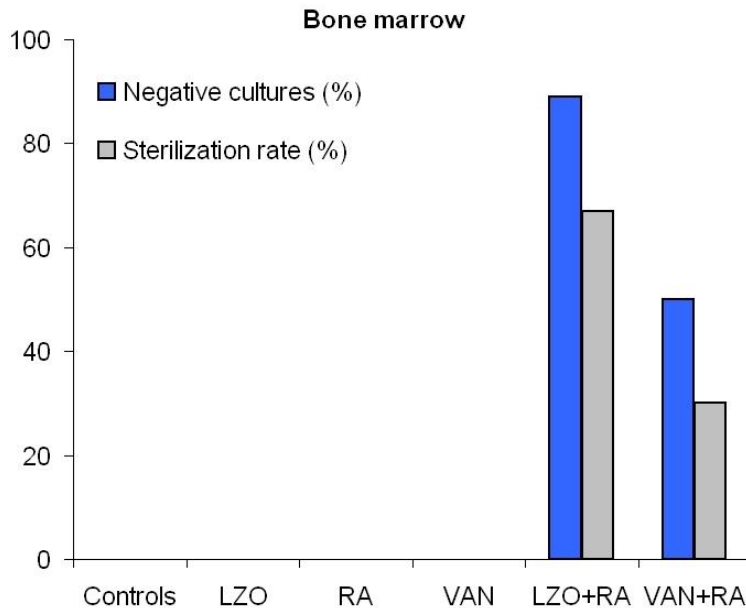
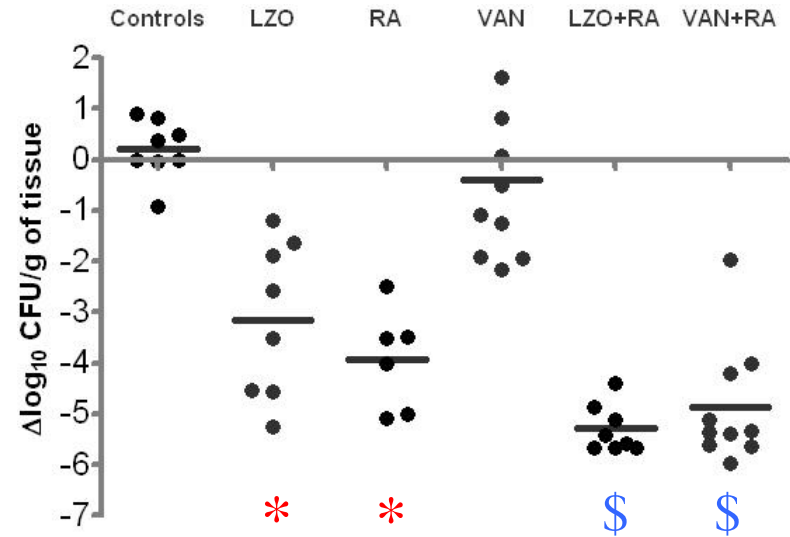
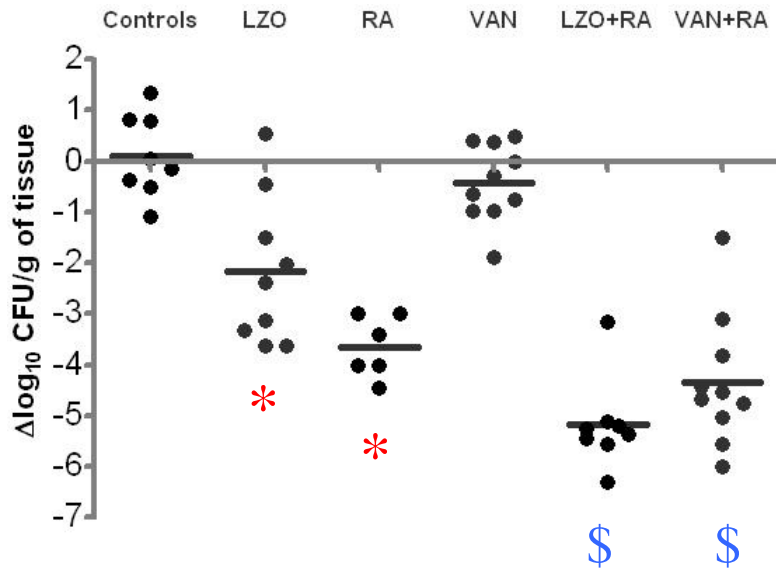
Jacqueline C et al. Efficacy of the new cephalosporin ceftaroline in the treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acute osteomyelitis. J Antimicrob Chemother 2010; 65(8):1749-52.

Evaluation des associations : Linézolide + rifampicine vs. vancomycine + rifampicine







Jacqueline et al. Assessment of Linezolid (LZO), Vancomycin (VAN), and Rifampicin (RA) as Monotherapy in Comparison with Combination of Linezolid/Rifampicin and Vancomycin/Rifampicin in the Treatment of Experimental Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Acute Osteomyelitis. 2011. ECCMID, Milan.

Evaluation des associations : Linézolide + rifampicine vs. vancomycine + rifampicine



Evaluation des associations : Daptomycine + Rifampicine ?

Table 1
Bacterial counts in bone, bone marrow and joint fluid (difference between Day 7 and Day 3).

Treatment	Mean \pm S.D. $\Delta \log_{10}$ CFU/g of tissue (no. of sterile samples/total no.)		
	Bone	Bone marrow	Joint fluid
Control (n = 8)	0.11 \pm 0.80 (0/8)	0.20 \pm 0.59 (0/8)	0.10 \pm 0.60 (0/8)
Daptomycin (n = 8)	-0.85 \pm 1.08 (0/8)	-0.69 \pm 0.67 (0/8)	-1.06 \pm 0.99 (0/8)
Vancomycin (n = 14)	-0.75 \pm 0.81 (0/14)	-0.61 \pm 1.50 (0/14)	-0.72 \pm 1.39 (0/14)
Daptomycin + rifampicin (n = 9)	-4.51 \pm 0.81 ^{*,**} (9/9) 	-5.00 \pm 1.16 ^{*,**} (8/9) 	-4.568 \pm 1.32 ^{*,**,†} (4/9)
Vancomycin + rifampicin (n = 8)	-3.85 \pm 1.83 ^{*,**} (1/8) 	-4.24 \pm 1.98 ^{*,**} (1/8) 	-2.46 \pm 1.34 ^{*,†} (1/8)

S.D., standard deviation; CFU, colony-forming units.

* $P < 0.01$ versus untreated controls.

** $P < 0.001$ versus corresponding monotherapy.

† $P < 0.05$ versus corresponding monotherapy.

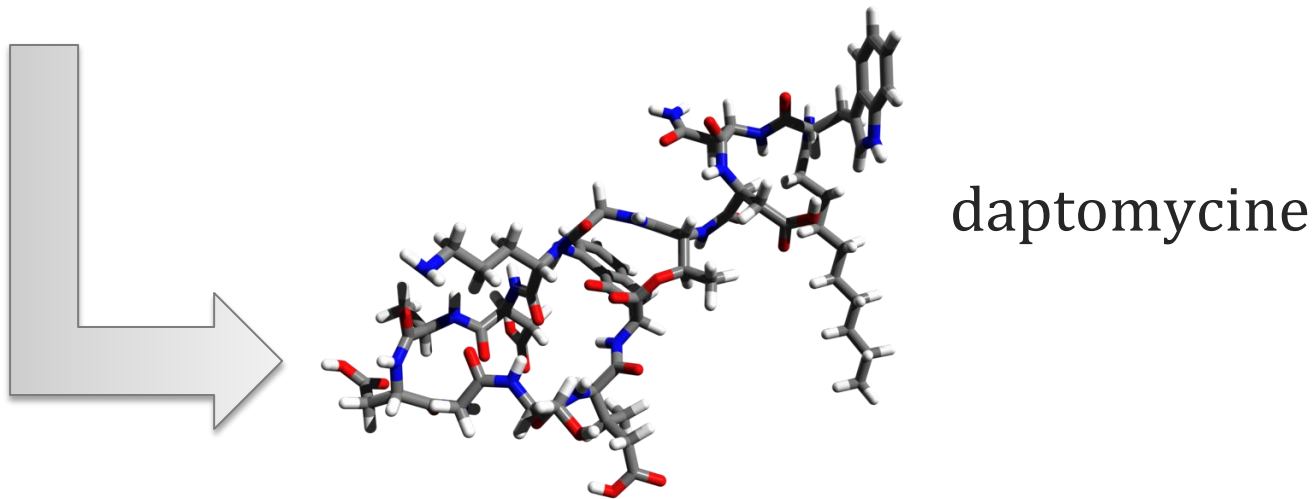
‡ $P < 0.01$ versus vancomycin + rifampicin.

Améliorer le traitement des IOA par l'administration locale d'un antibiotique ?

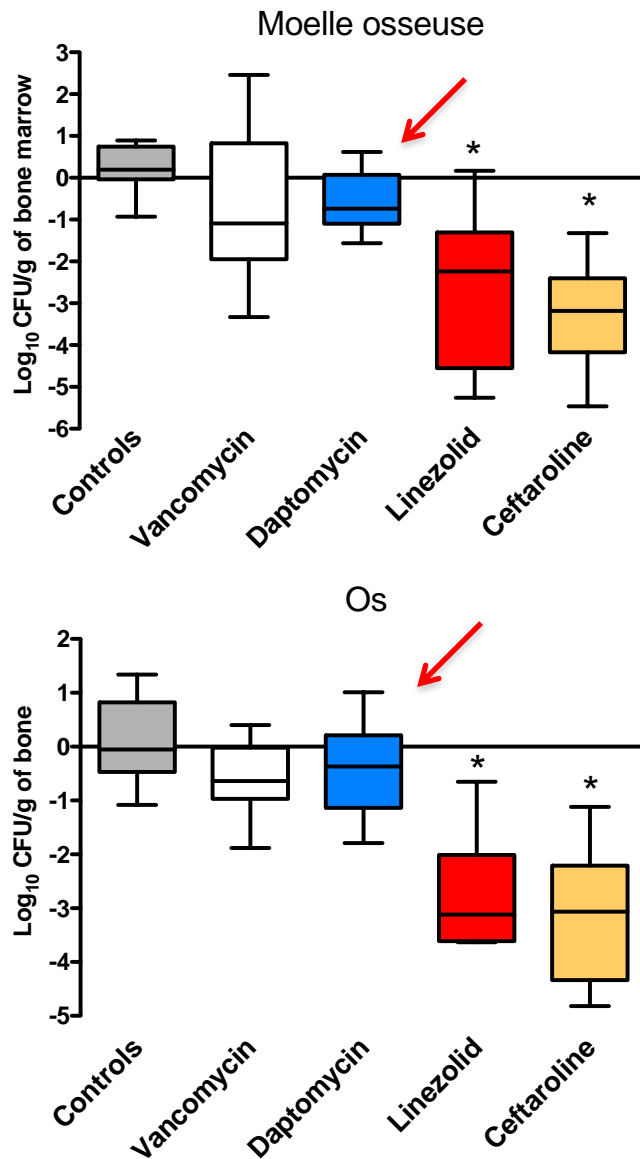
Exemple de la daptomycine

Objectif : Evaluer l'apport d'un biomatériau en tant que matrice à libération prolongée d'un antibiotique dans le traitement de l'ostéomyélite aiguë.

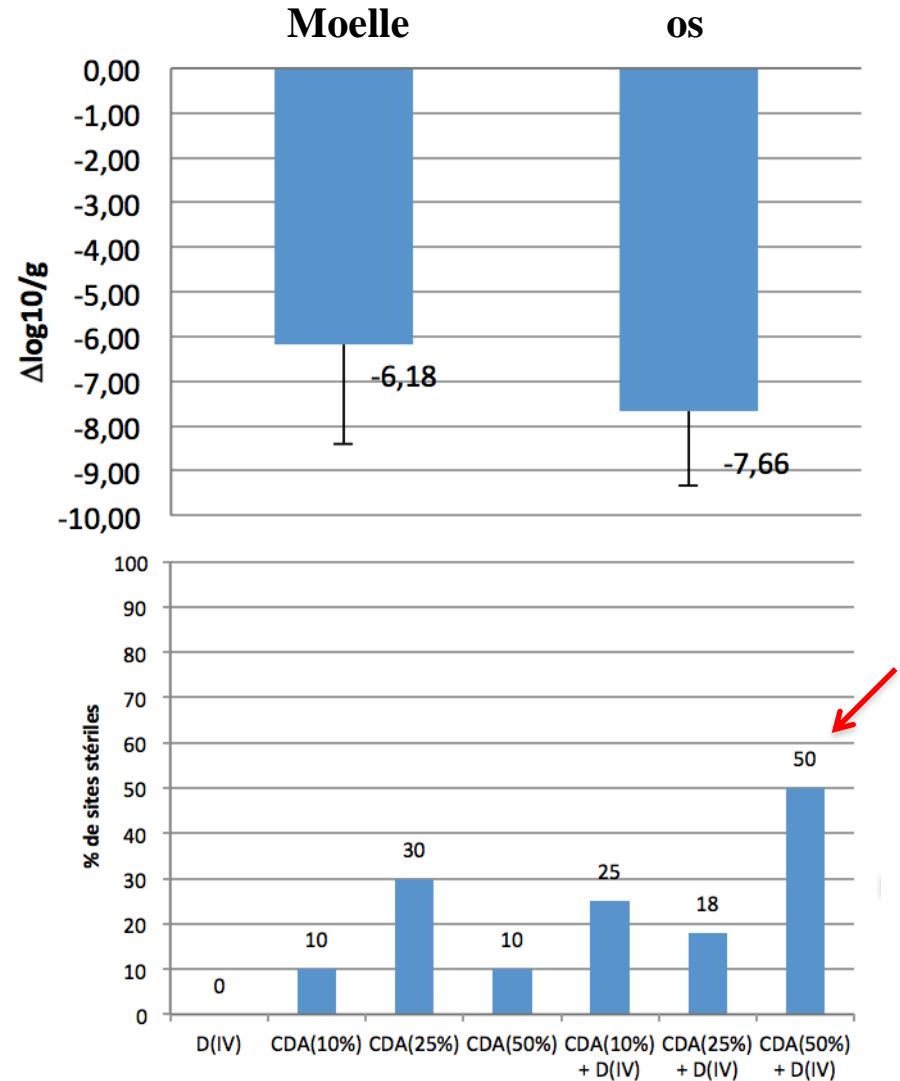
Biomatériau : Apatite déficiente en calcium (CDA)



Améliorer le traitement des IOA par l'administration locale d'un antibiotique ?



CDA_{50%} + perfusion IV dapto



- Modèle aigüe d'IOA adapté à l'étude de l'activité précoce d'un antibiotique.
- Pas d'activité in vivo de la vancomycine et de la daptomycine après 4 jours de traitement dans un modèle aigüe d'IOA.
- Activité +++ du linézolide et de la ceftaroline en administration IV (« humanisation » des PK).
- Excellente activité des associations avec la rifampicine (linézolide, vancomycine, daptomycine).
- L'approche locale via une matrice à libération prolongée semble être une approche prometteuse (validée avec la vancomycine et la daptomycine).

4ème Journée Scientifique du CRIOGO

Modélisation animale des infections ostéo-articulaires

Cédric Jacqueline

UPRES EA 3826

Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des Infections

Université de Nantes