

Physiopathologie des infections ostéo- articulaires

Pr David Bouteille

Maladies Infectieuses et Tropicales

CHU de Nantes

Physiopathologie : « ménage à 3 »

La bactérie

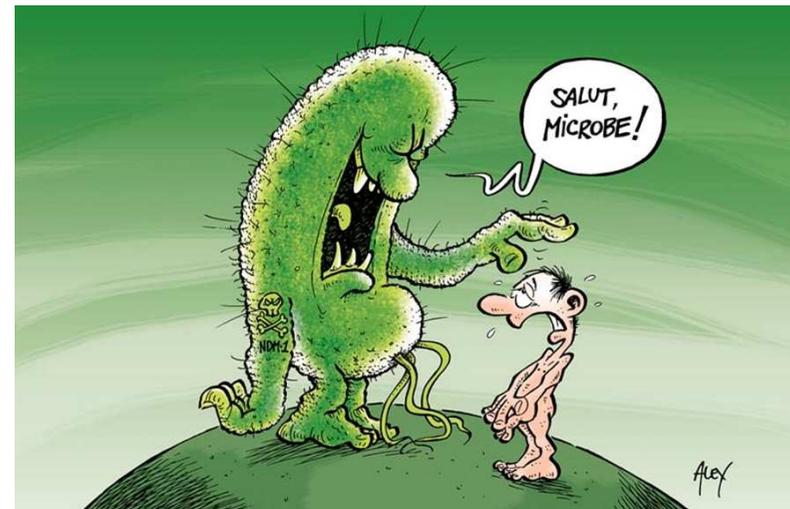
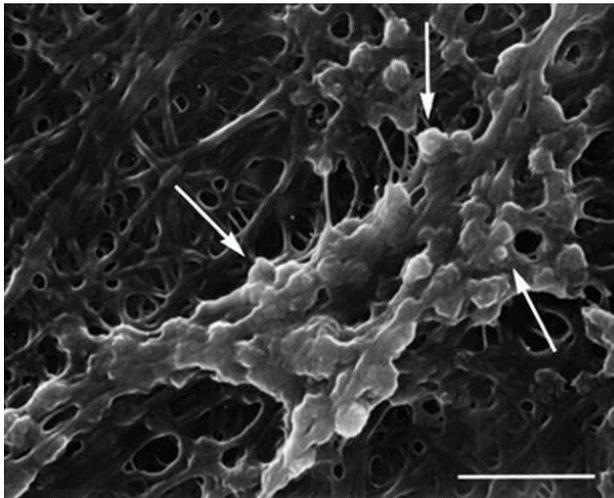
- Facteurs de virulence
- Biofilm

Matériel

- Site d'implantation
- Type de matériel

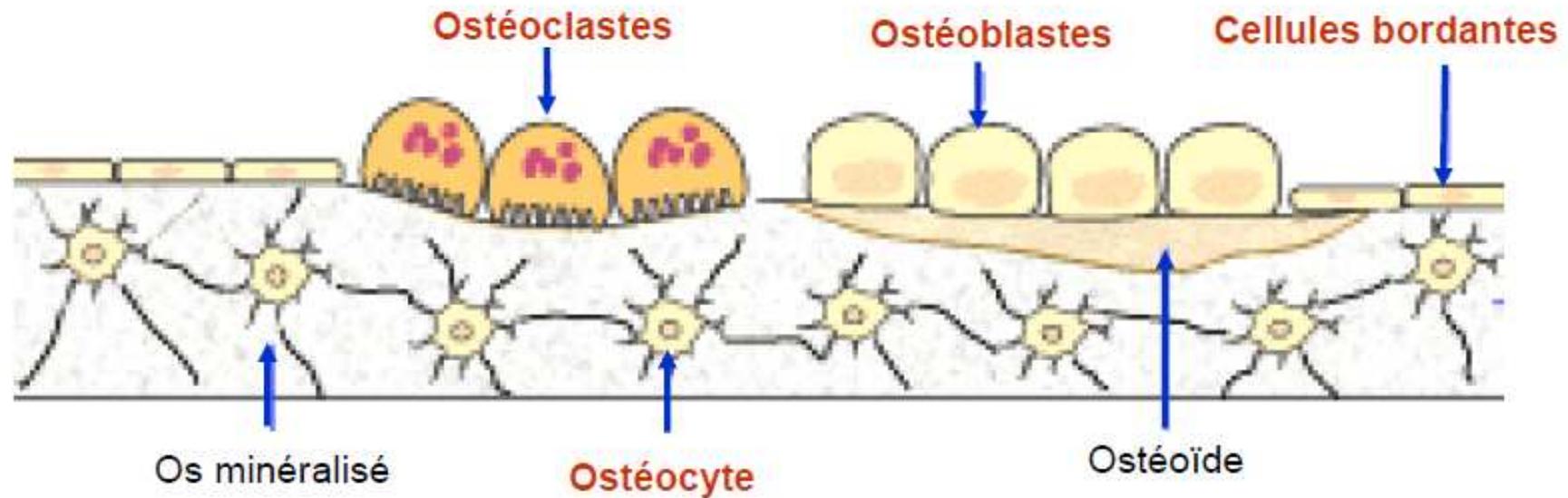
Hôte

- FDR d'infection



Rappels de physiologie osseuse

LES CELLULES OSSEUSES



Cellules ostéoformatrices:

Les cellules bordantes, les ostéoblastes et les ostéocytes

Cellules ostéorésorbantes:

Les ostéoclastes

Ostéoblastes

Stress

Ostéoïde :

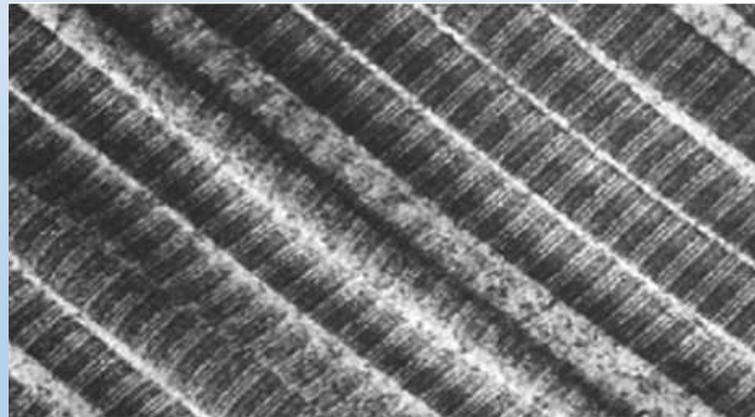
Protéines de matrice (> 90 % collagène type 1)

Protéoglycanes :

- Décorine
- Biglycanes

Glycoprotéines :

- Fibronectine
- Ostéonectine
- Tenascine C
- Ostéopontine
- Ostéocalcines
- Sialoprotéine



Phosphatase
alcaline

Ostéocytes

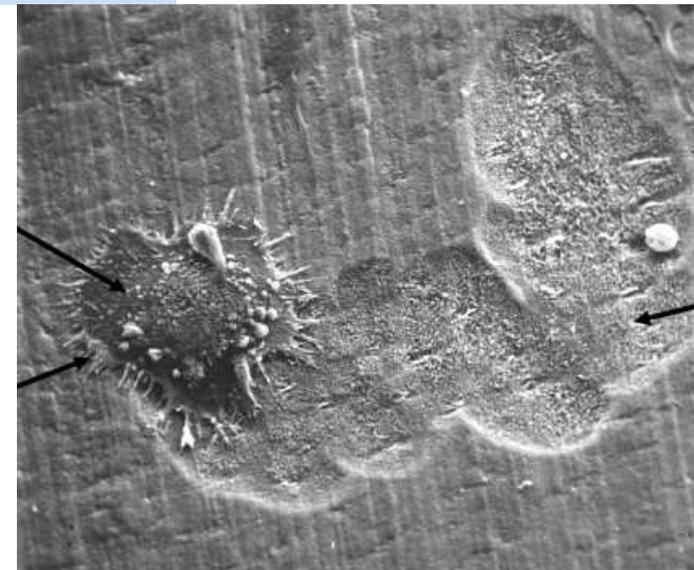
TGF- β

Recrutement ostéoclasts

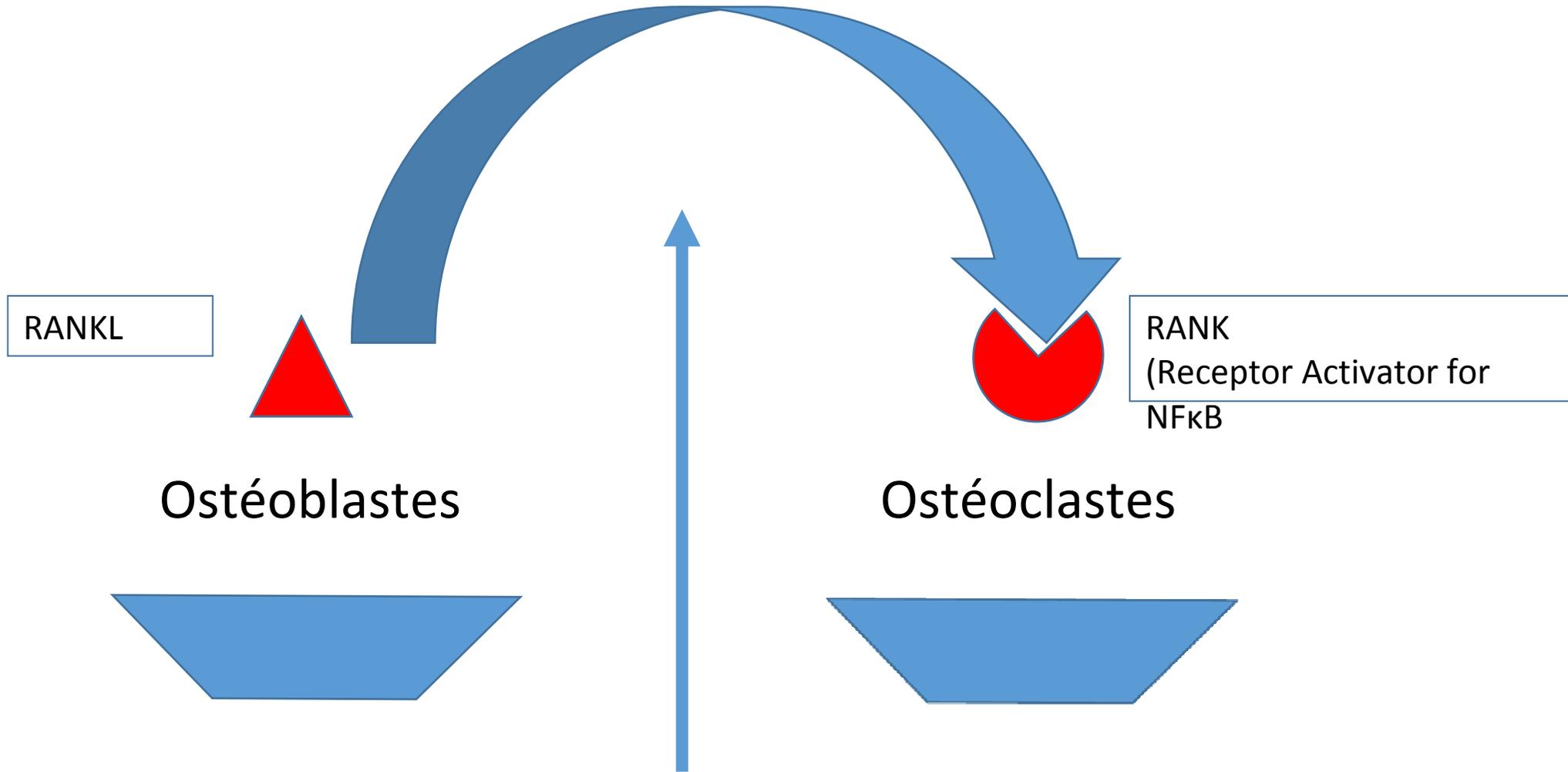
Ostéoclastes

Vacuoles
Acide hydrochloride
Cathepsine C
Phosphatase acide Tartrase-résistante (TRAcP)

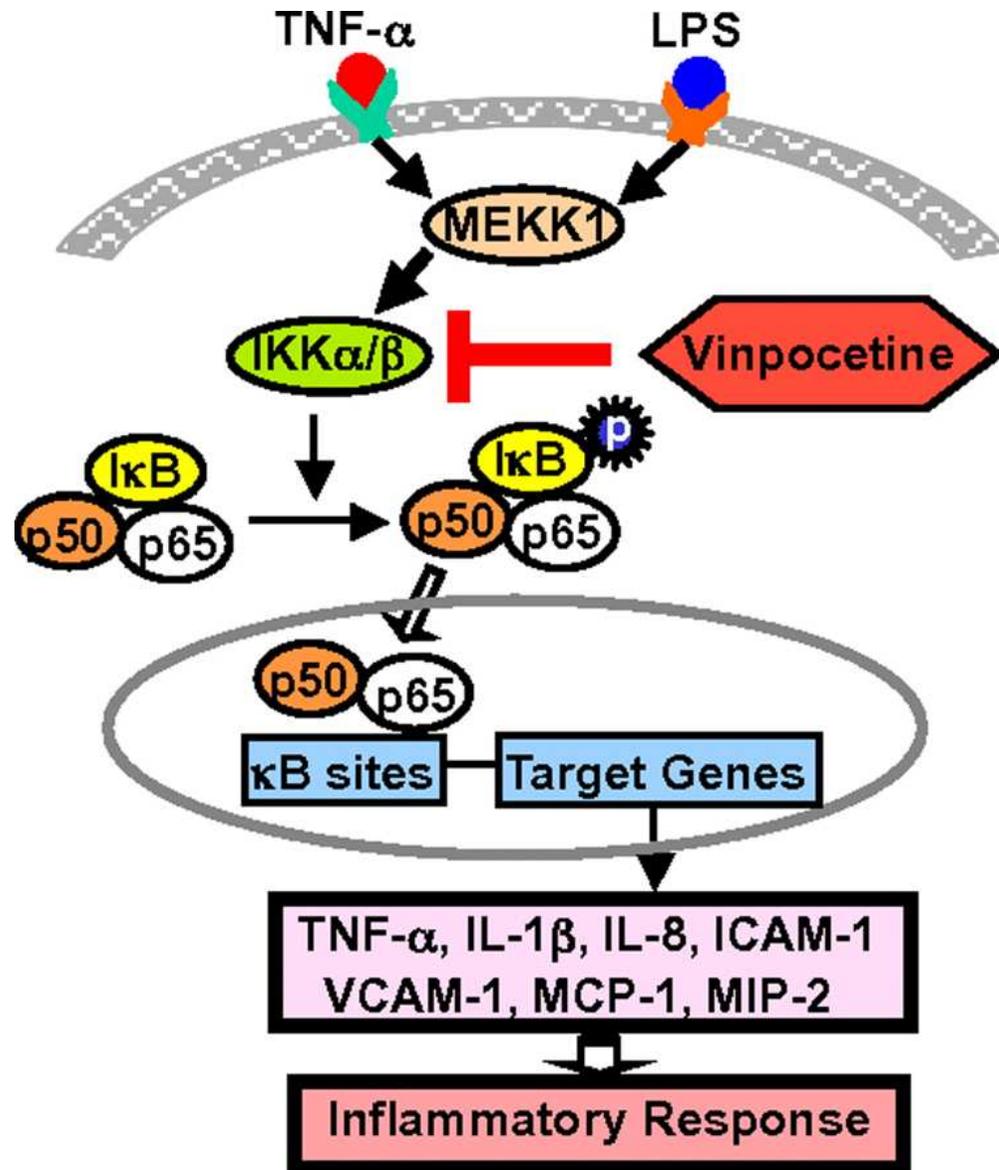
Résorption osseuse



Os sain



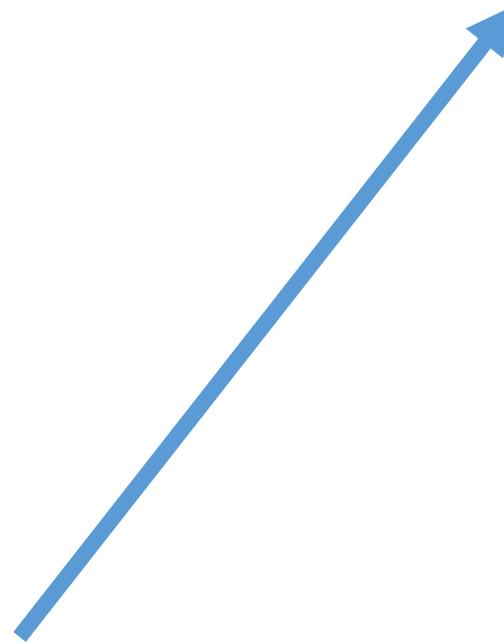
κB : activateur transcriptionnel
permettant la transcription de
nombreuses protéines en réponse
au stress.
Le plus majeur dans la réponse
immunitaire.



Jeon K et al. PNAS 2010;107:9795-9800

Infection

Ostéoblastes

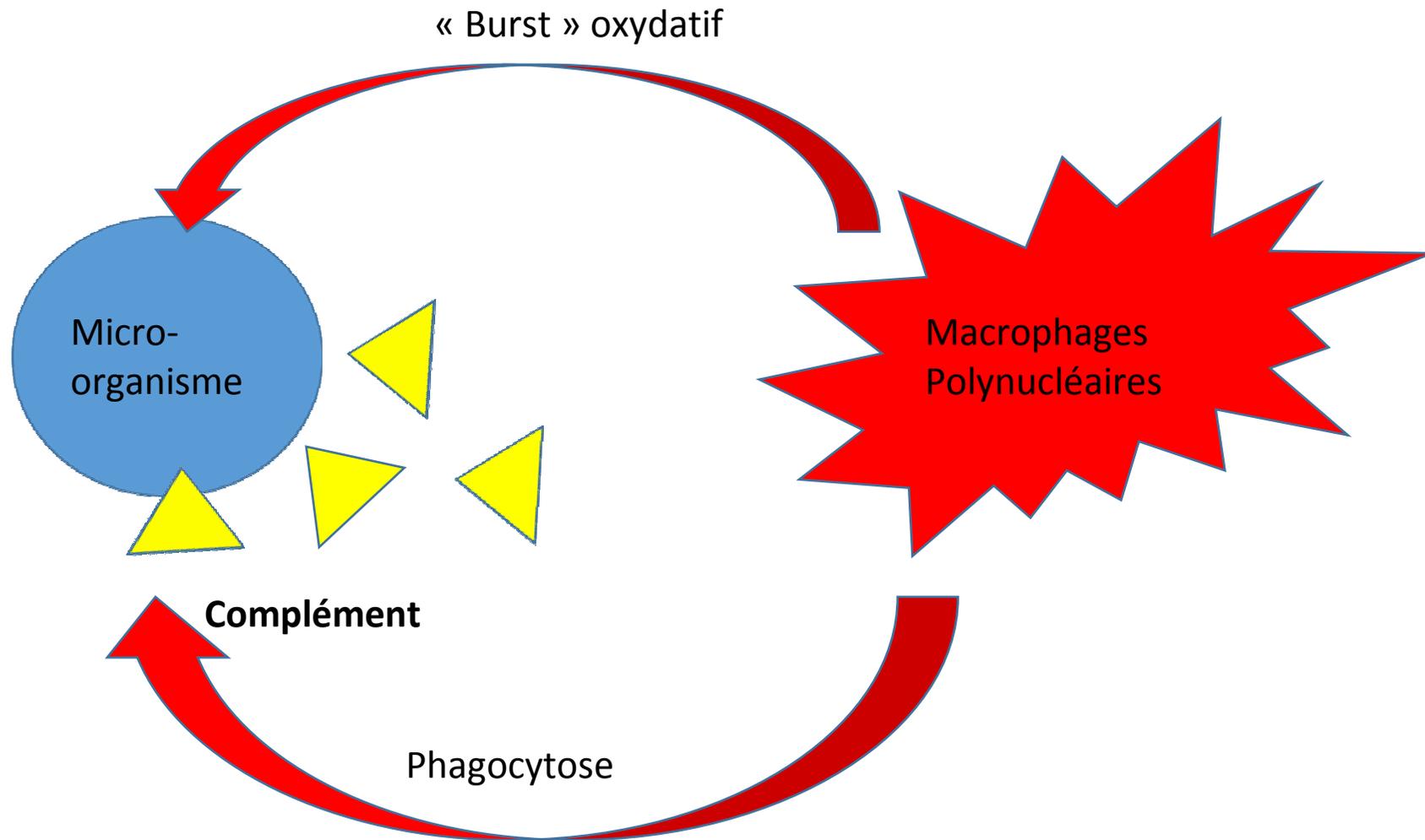


Ostéoclastes

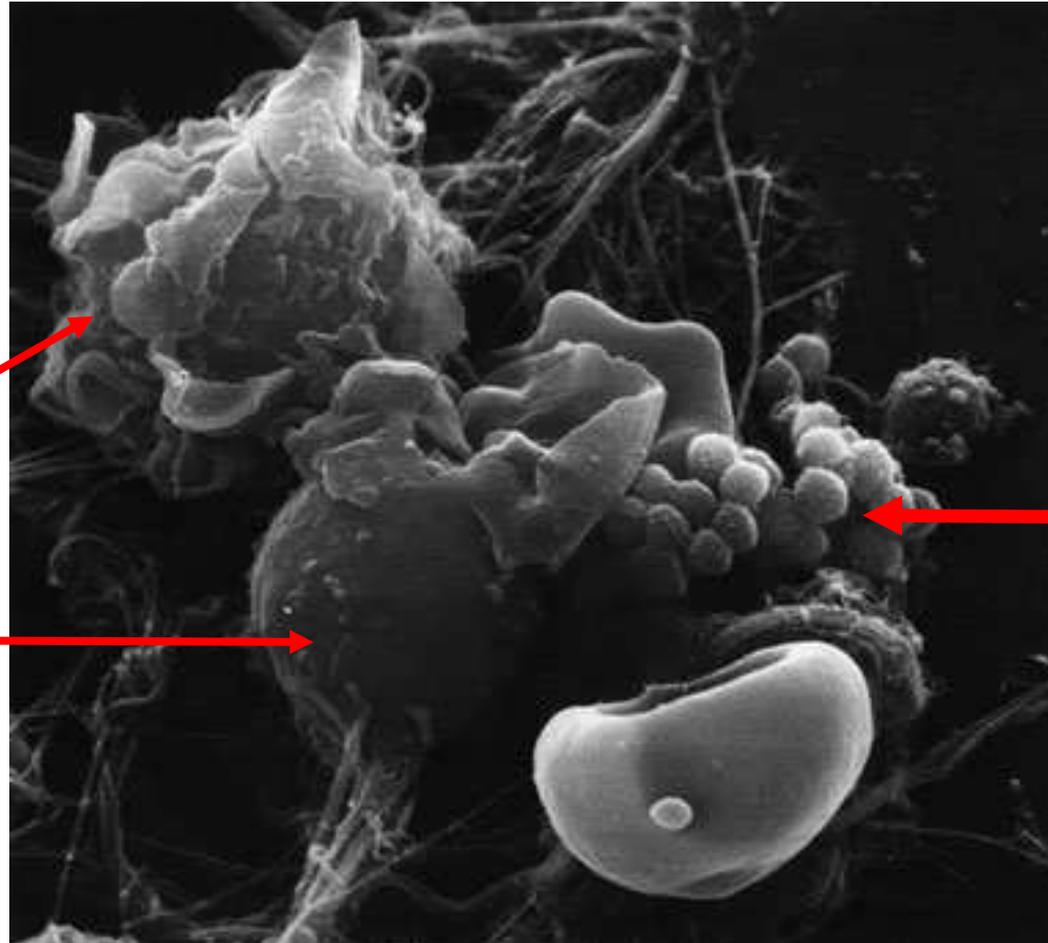


Réponse immunitaire à l'agression osseuse

Fonctionnement « normal » de l'immunité innée



lynucléaires

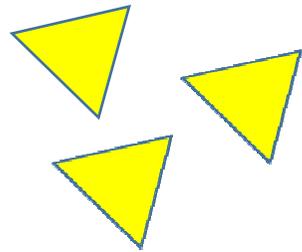


Staphylocoques

Zimmerli W. Semin Immunopathol 2011

- Altérations de ce processus = persistance bactérienne et infection.

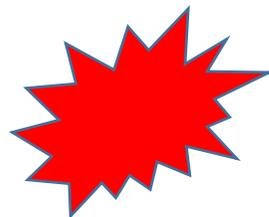
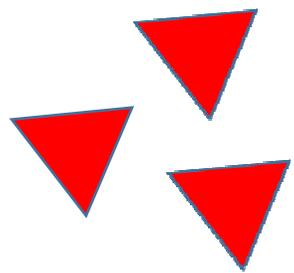
Implant



Fibronectine
Fibrinogène
Laminine...



Facilitent l'adhésion
bactérienne



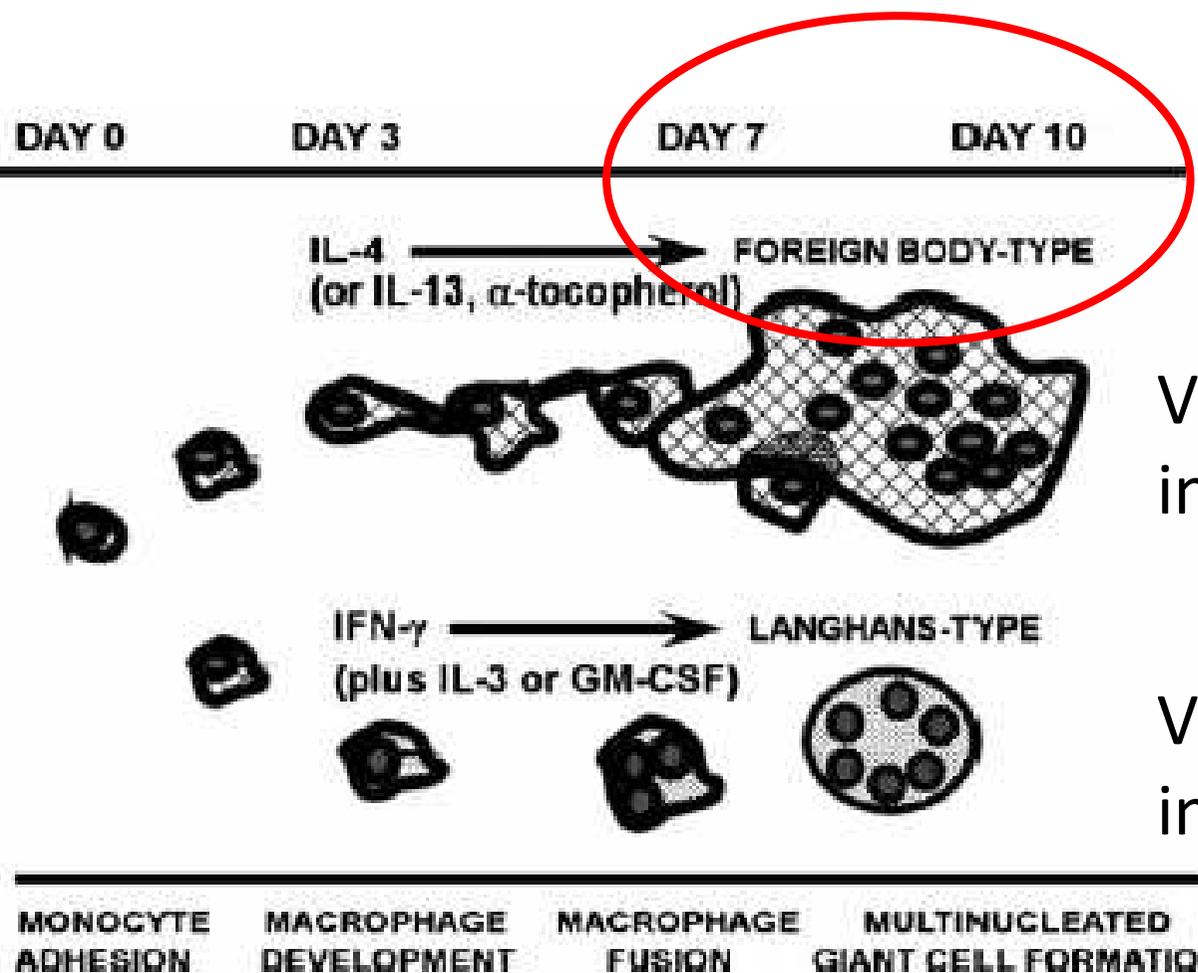
Complément
Polynucléaires



Inflammation

- L'activation chronique du complément, des polynucléaires et des macrophages, par le biomatériau pourrait être une des causes des descellements « aseptiques ».
- Sécrétion chronique de TNF α , IL1, IL6.
- Activation chronique des ostéoclastes.
- Résorption osseuse.

Bauer TW *et al.* Skeletal Radiol 1999



Voie lymphocytaire Th2 :
inflammation

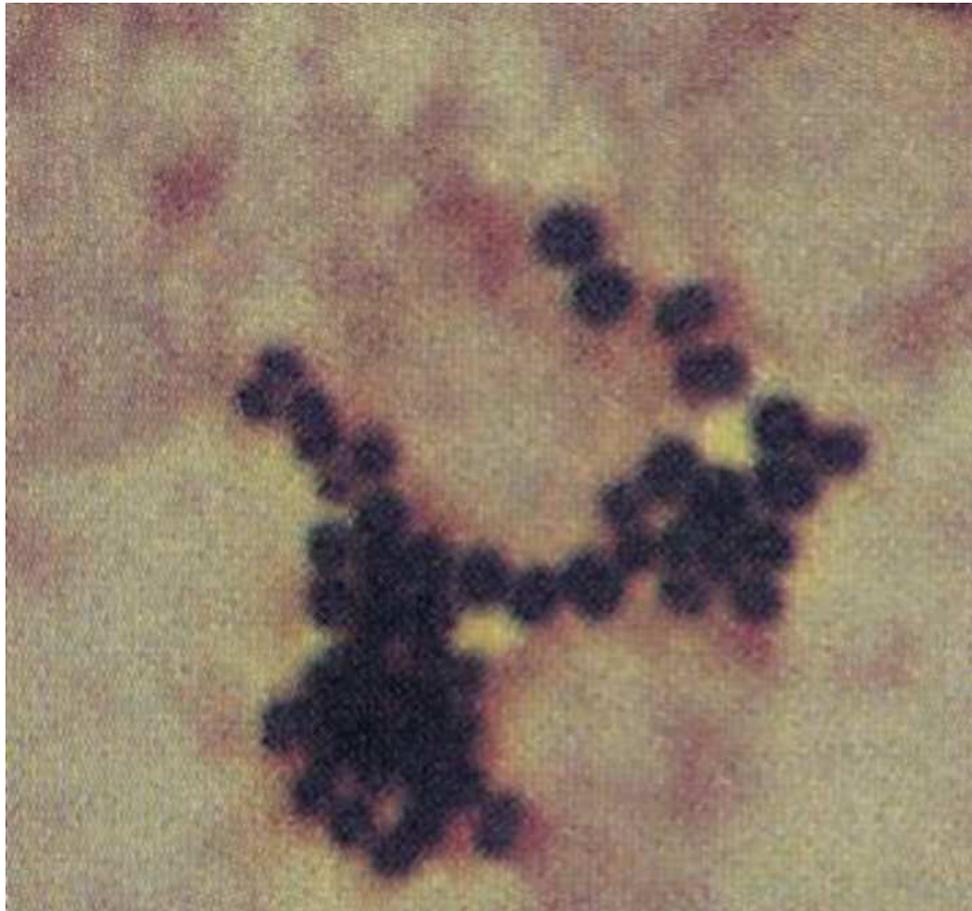
Voie Th1 : effet anti-
inflammatoire et cicatrisation

La phagocytose « frustrée »

- Les matériaux non « phagocytibles » (type implants, et leurs débris particulaires) entraînent une altération des capacités de dégranulation des polynucléaires et de phagocytose des macrophages.

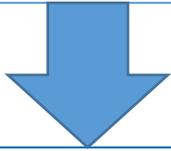
Klock JC *et al.* J Clin Invest 1977
Wright DG *et al.* J Immunol 1979

La bactérie



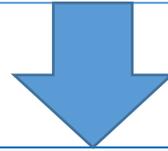
Modes d'inoculation

Inoculation directe



Infections précoces
Infections retardées

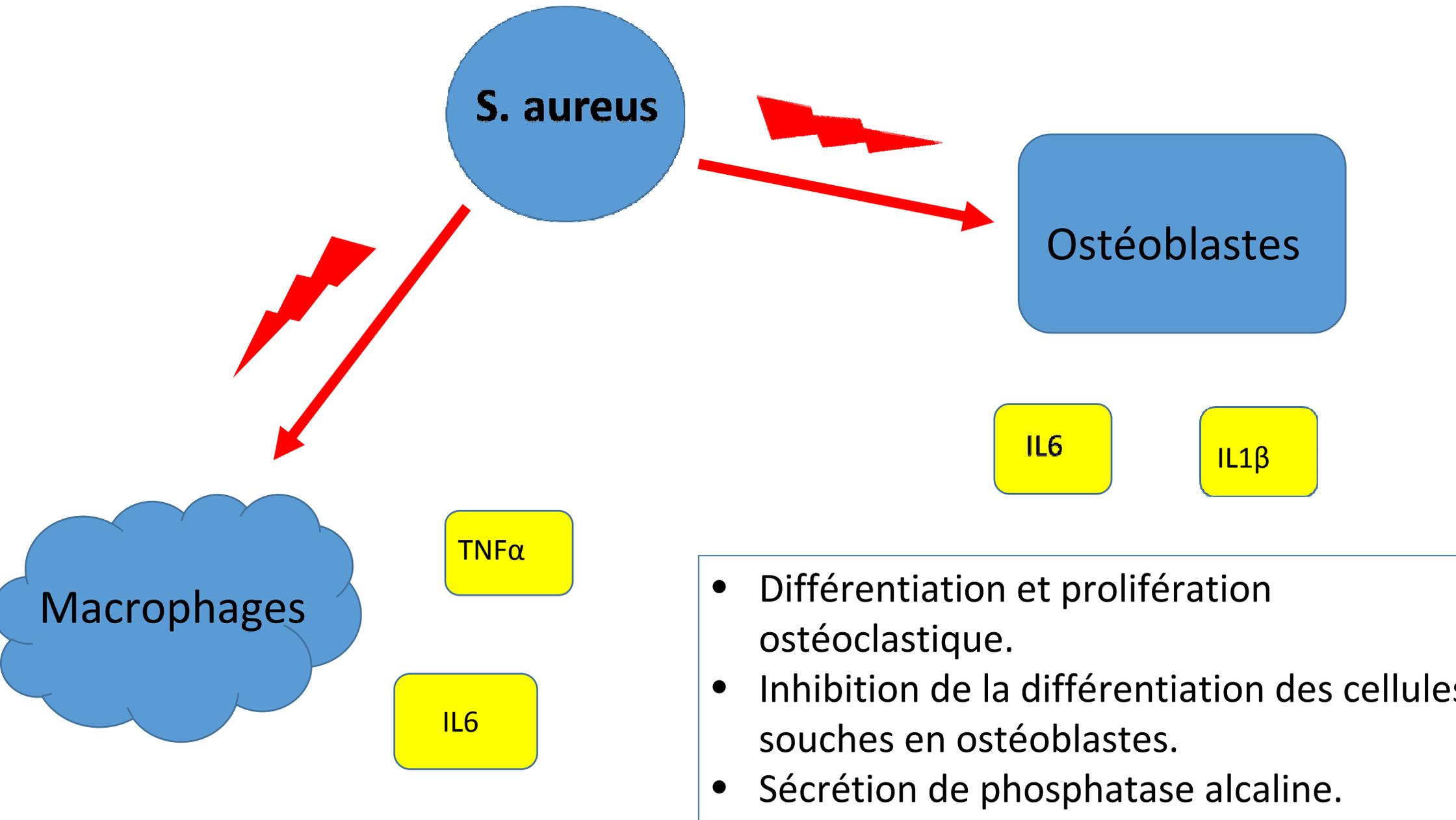
Hématogène



Infections tardives

Infection contiguë

Zimmerli *et al.* N Engl J Med 2004



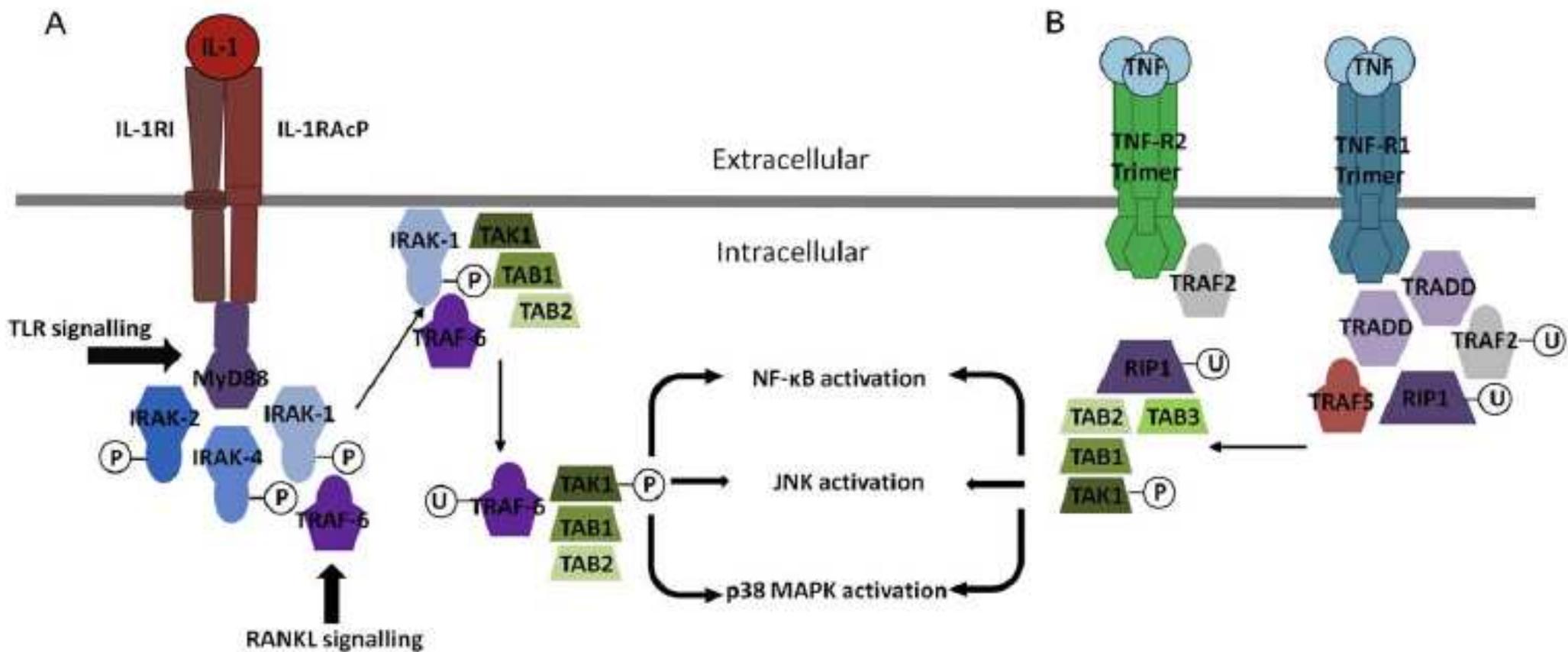
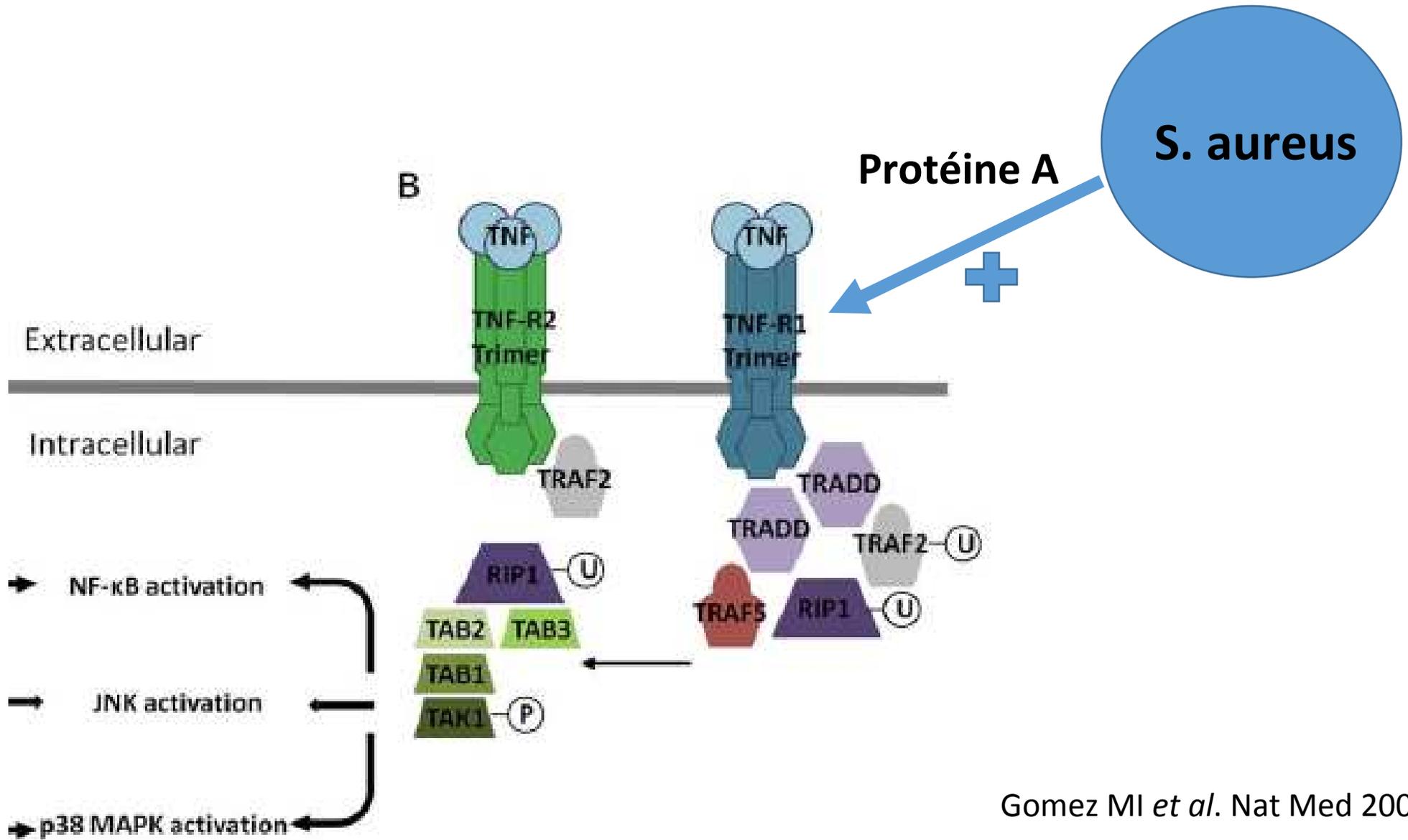


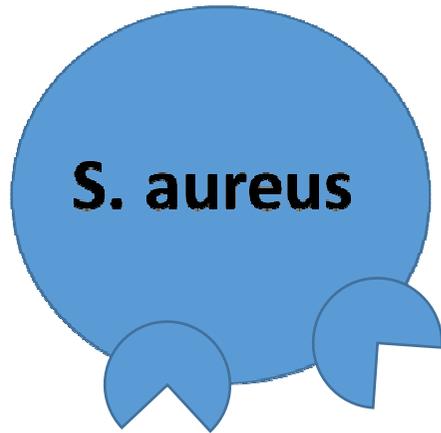
Fig. 1. Schematic diagram of IL-1 and TNF signal transduction events. (A) IL-1 binding to IL-1RI results in recruitment of the IL-1 receptor accessory protein IL-1RAcP, which forms a complex that, via the intracellular Toll/IL-1 receptor (TIR) domains of the two receptor molecules, engages the MyD88 (myeloid differentiation factor 88) adaptor protein (Arend et al., 2008; Dinarello, 2009; Verstrepen et al., 2008). MyD88 binding initiates phosphorylation of IRAK-4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4), IRAK-2 and IRAK-1. IRAK-1 recruits TRAF6 and these two proteins localise to the cell membrane where they associate with TAK1 (TGF- β -activated kinase 1), TAB1 (TAK1-binding protein) and TAB2. The TAK1/TAB1/TAB2/TRAF6 complex translocates to the cytosol where TRAF-6 is poly-ubiquitinated and TAK1 is subsequently phosphorylated, and activates NF- κ B, p38 MAPK and JNK. The MyD88 adaptor molecule and downstream signalling events are common to most Toll-like receptors (TLRs), and, via TRAF6, this pathway also converges with RANKL signalling. (B) Engagement of the homotrimeric TNF-R1 receptor by TNF enables recruitment of TRADD (TNF-R1 associated death domain protein) via homotypic death domain interactions. TRADD associates with itself, TRAF2 and RIP1 (receptor-interacting protein 1) and with TRAF5. TNF-R2 is able to directly associate with TRAF2, independently of TRADD. TRAF2 auto-poly-ubiquitinates and ubiquitinates RIP1. Poly-ubiquitination of RIP1 then leads to the recruitment of TAK1, through interactions with TAB1, TAB2 and TAB3, again leading to NF- κ B, p38 MAPK and JNK activation (Bradley, 2008; Verstrepen et al., 2008).

Rôle pro-inflammatoire de la protéine A, facteur de virulence de *S. aureus*



Gomez MI *et al.* Nat Med 2004

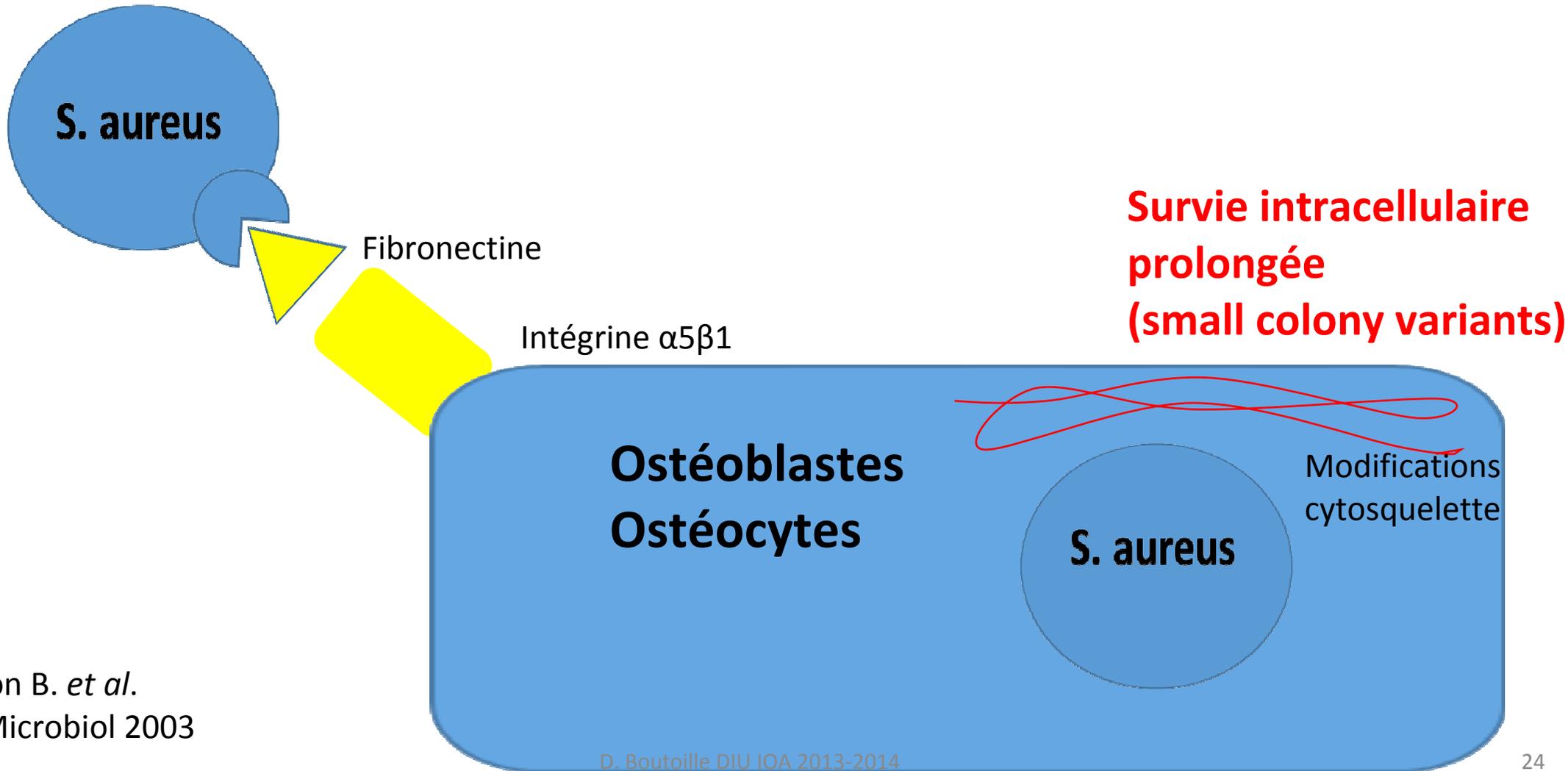
Adhésion bactérienne



MSCRAMMs : Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules (ex. FnBPA et FnBPB)

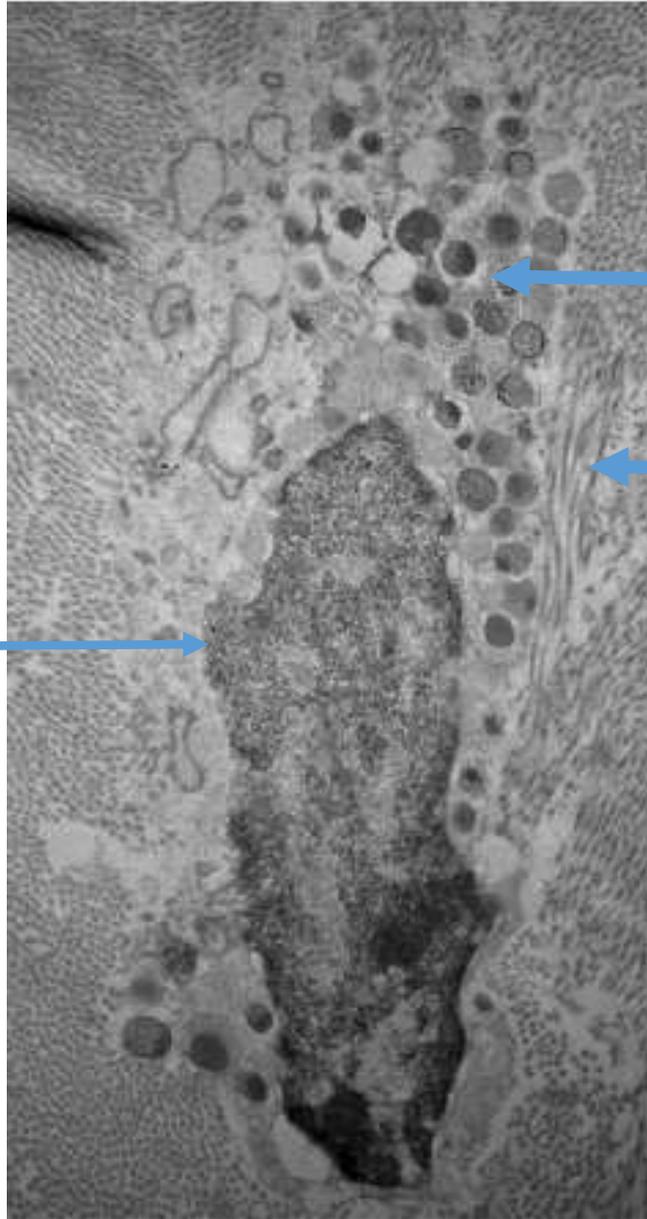
Fibronectine
Fibrinogène
Collagène
Elastine
Sialoprotéines

Internalisation cellulaire de *Staphylococcus aureus*



Anderson B. *et al.*
Trends Microbiol 2003

Fibroblaste



Bactéries intracellulaires

Fibres de fibronectine

Sendi P. *et al.* Clin Infect Dis 2006

Le biofilm

- Cf cours S. Corvec

Biofilm : conséquences thérapeutiques

- Geste chirurgical le plus précoce possible si on veut sauver l'implant.
- Geste chirurgical indispensable.
- Pas de lavage simple.
- Antibiotiques à fortes doses, à bonne diffusion osseuse.

Conséquences du biofilm sur l'action des antibiotiques

influence du métabolisme bactérien sur les CMB (mg/L): *S. epidermidis*

| antibiotiques | phase de croissance logarythmique | bactérienne stationnaire ★ | rapport CMB stat/log |
|----------------|-----------------------------------|----------------------------|----------------------|
| vancomycine | 4 | 50 | 12.5 |
| ciprofloxacine | 0.5 | 100 | 200 |
| rifampicine | 0.06 | 0.15 | 2.5 |
| nétilmicine | 8 | 400 | 50 |

Widmer, *JID* 1990

CMB : Concentration minimale bactéricide

★ **Phase stationnaire** = état habituel des bactéries au sein d'un biofilm.

Facteurs de virulence de *S. aureus*

1
 virulence determinants which have been demonstrated to play a role in the pathology of experimental *S. aureus* bone infections. Most studies have utilised the murine model of septic arthritis.

| Virulence determinant | Model | Reference |
|---|-------|--|
| Accessory gene regulator (<i>agr</i>) | A, O | Abdelnour et al., 1993; Blevins et al., 2003; Gillaspay et al., 1995 |
| Exfoliatin and gamma-toxin | A | Gemmell et al., 1997; Nilsson et al., 1999 |
| Cell wall-associated surface antigen adhesin (<i>Cna</i>) | A, O | Elasri et al., 2002; Nilsson et al., 1998; Patti et al., 1994; Xu et al., 2004 |
| Clumping factor (<i>ClaA</i>) | A | Josefsson et al., 2001; Palmqvist et al., 2004, 2005 |
| Polysaccharide A | A | Nilsson et al., 1997 |
| Polysaccharide A (D-alanine modification of teichoic acid) | A | Collins et al., 2002 |
| Protein A | O | Johansson et al., 2001 |
| RNA polymerase III (a global regulator) | A | Jonsson et al., 2008 |
| Phospholipase A2 (L-lysine modification of membrane lipids) | A | Peschel et al., 2001 |
| Protein A | A | Liu et al., 2001 |
| Protein A (plasmin-sensitive protein) | A | Josefsson et al., 2005 |
| Protein A | A | Gemmell et al., 1997; Palmqvist et al., 2002 |
| Phosphonate reductase class III | A | Kirdis et al., 2007 |
| Sigma factor B (σ^B) and sigma factor S (σ^S) | | Jonsson et al., 2004; Shaw et al., 2008 |
| Sortase SrtA (responsible for anchoring many adhesins to the bacterial cell wall) | A | Jonsson et al., 2002 |
| Small colony variant phenotype | A | Jonsson et al., 2003 |
| Staphylococcal accessory regulator | A, O | Blevins et al., 2003 |
| Staphylococcal DNA | A | Deng et al., 1999 |
| Staphylococcal superantigens | A | Abdelnour et al., 1994; Bremell and Tarkowski, 1995 |
| Putative lytic transglycosylases, IsaA and ScaD | A | Stapleton et al., 2007 |

Arthritis: O, osteomyelitis.

Rôle du matériel

Biocompatibilité

- **Biocompatibilité** : capacité d'un biomatériau à assurer sa fonction sans engendrer de réponse inflammatoire locale et/ou systémique.

Inflammation chronique
Encapsulation fibreuse

Inflammation modérée

**Intégration
complète**

Ostéo-intégration

- Capacité du biomatériau à s'intégrer de manière optimale dans l'os.

Selon la composition du matériel implanté

- Encore mal étudiée.
- Selon :
 - Surfaces des matériaux : microanfractuosités
 - Propension à engendrer une réaction inflammatoire locale
 - Libération de microparticules en grandes quantités qui stimulent l'inflammation locale (chrome-cobalt)

Matériaux utilisés en orthopédie

- Titane
- Acier inoxydable
- Cobalt-Chrome

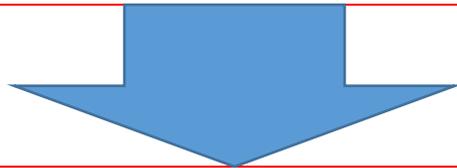
- Polymères :
 - Ultra-high molecular weight polyéthylène (UHMWPE)
 - Polyetheretherketone
 - Silicone
 - Hydroxyapatite
 - Céramiques

Influence des matériaux sur l'immunité

Activation du complément

- Silicone >>> polyuréthane ou polyvinylchloride

Activation de grandes quantités de complément



Désensibilisation des polynucléaires et perte des capacités de phagocytose

Fonction des macrophages

Matériaux hydrophiles et anioniques, permettant une mobilité conservée des macrophages (ex. matériaux surfacés au polyéthylène glycol, comparés à l'éthylène propylène, au silicone, au verre) : **augmentent la phagocytose bactérienne de 30-50 %.**

Saldarriaga Fernandez IC *et al.* Eur Cell Mater 2011

Particules chrome-cobalt : activation des monocytes-macrophage
inflammation et ostéolyse.

Lacey DC *et al.* J Orthop Res 2009

Fonction des macrophages (2)

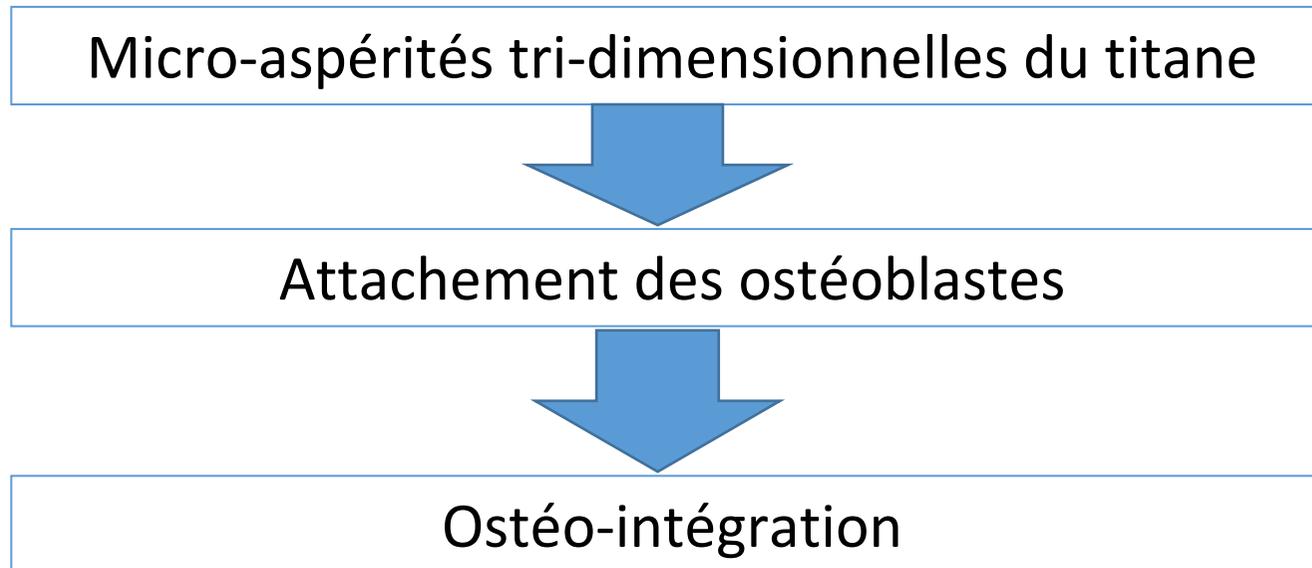
- Polyvinylpyrrolidone :
 - Induit la survie intramacrophagique de *Staphylococcus epidermidis*, par augmentation de production d'Il1- β .
- Chez la souris Il1- β déficiente, destruction de *S. epidermidis*.

Boelens JJ *et al.* J Infect Dis 2000

Boelens JJ *et al.* Infect Immun 2000

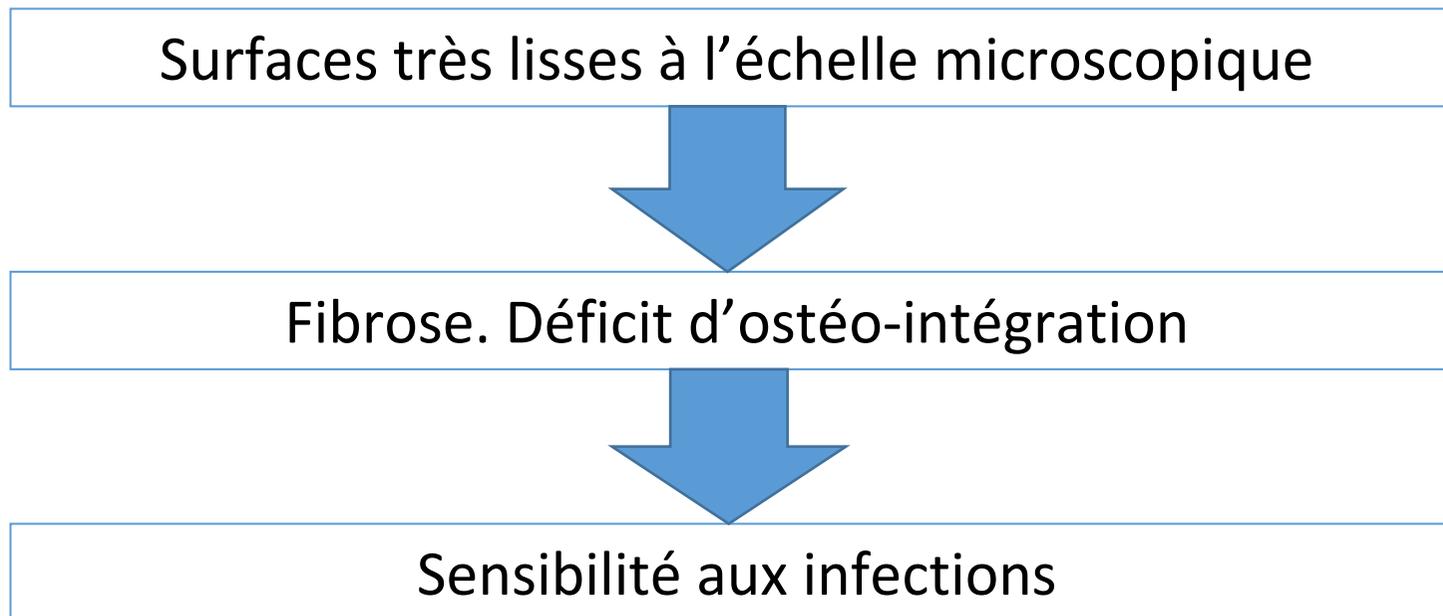
Importance de la surface du matériau

Cas du titane



Hayes JS *et al.* Expert Res Med Devices 2010

Cas de l'acier inoxydable électropoli



Hayes JS *et al.* Expert Res Med Devices 2010

Nanotechnologies

- Activation du complément inférieure sur des surfaces avec des pores de 20 nm par rapport à des pores de 200 nm.

Ferraz N *et al.* J Biomed Mater Res 2008

Voies de recherche pour des matériaux biocompatibles et moins sensibles aux infections

- Pas simple...
- Course de vitesse entre les cellules de l'hôte et les bactéries.

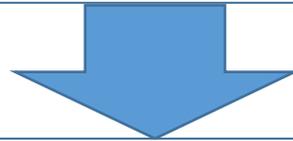
« Race for the surface »

- Course de vitesse entre les cellules de l'hôte et les bactéries pour coloniser la surface de l'implant.
- Pb : les mécanismes sont communs.
- Les matériaux qui permettent une ostéo-intégration rapide favorisent aussi l'attachement des bactéries.
- Et vice-versa...

Revêtements d'hydroxyapatite de calcium

- Hydroxyapatite de calcium : 50 % de la masse osseuse

Revêtement des matériaux d'ostéosynthèse et de prothèses avec hydroxyapatite



s de solution de continuité avec l'os néoformé : ostéoblastes liés directement à l'HA.
Pas de fibrose. Ostéointégration.
Pas de libération de microparticules de matériel.
Pas d'activation chronique des macrophages à l'interface.

Revêtements d'hydroxyapatite de calcium

Peuvent intégrer des facteurs de croissance (He J *et al.* J Biomed mater Res 2012).

Des ammoniums quaternaires (Shah NJ *et al.* Adv Mater 2012).

Des antibiotiques, comme la vancomycine (Gautier H *et al.* J Biomater Appl 2012), ou le Linézolide (Amador G *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2010).

Hydroxyapatite de calcium : controverse

Résorption à long terme.

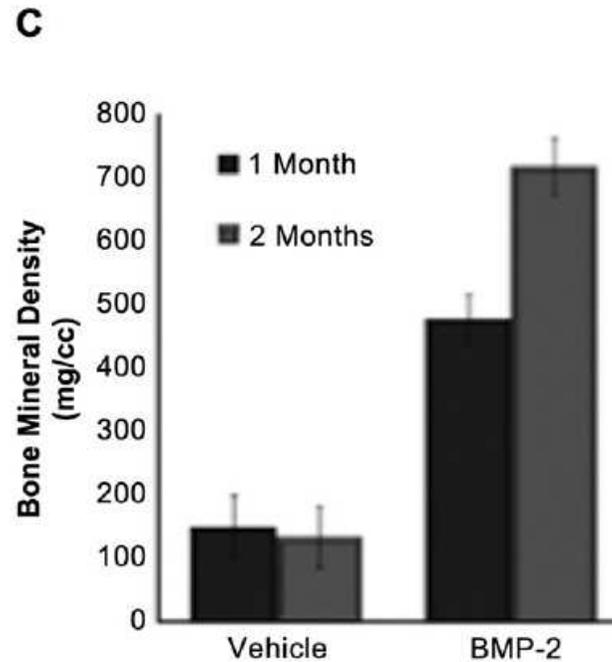
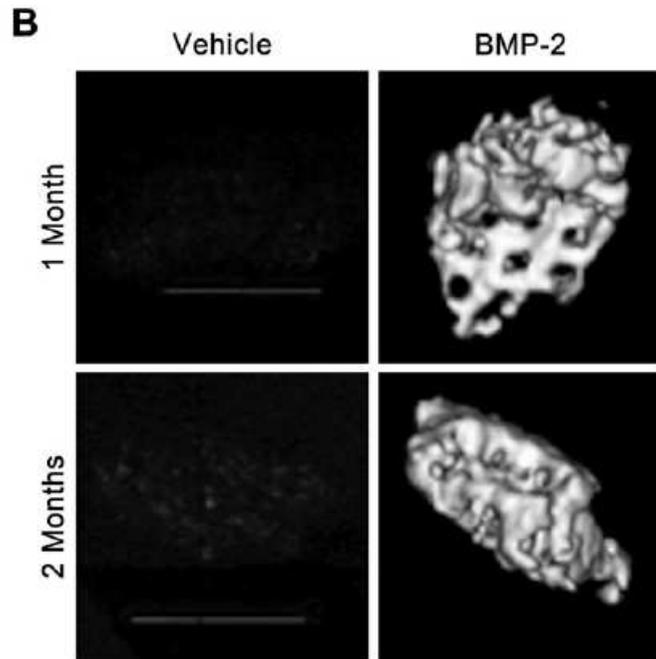
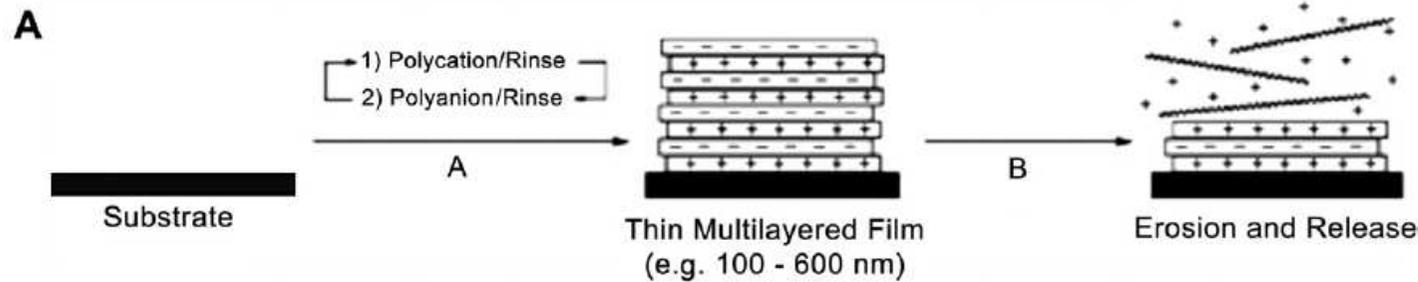
Solidité.

Problèmes de fragmentation avec les 1ères générations (Bauer TW *et al.* Orthopedics 1995).

Revêtement couche par couche (layer-by-layer coating)

- Implants hydrophobes et chargés négativement : impossible d'y intégrer directement les biomolécules.
- Technique de revêtement couche par couche permettant d'intégrer les biomolécules au sein par exemple de couches d'hydroxyapatite.
- Permet un relargage progressif et continu des biomolécules d'intérêt.

Ex. Multicouche d'hydroxyapatite intégrant un facteur de croissance (BMP-2)



Macdonald ML *et al.*
Biomaterials 2011

Zhang J *et al.*
ACS J Surf Colloids

Fig. 1. (A) Layer-by-Layer deposition is formed through the sequential deposition of positive and negative charged polyelectrolytes. Biomolecules are entrapped within the polyelectrolyte layers and are released through degradation of the layers [55] (B) Micro-CT data showing ectopic bone formation following implantation of layer-by-layer coated scaffolds in the hind limbs of mice. Control scaffolds (vehicle) show very little radio opacity indicating that BMP-2 is necessary for bone formation. (C) Quantitative measurement of bone mineral density at the same time points chosen for micro-CT analysis [42]. Images have been adapted from Refs. [42,55].

Revêtement couche par couche : limites actuelles

- Manque de recul sur évolution à long terme.
- Techniques actuelles basées sur l'acidification : toxiques pour les biomolécules.
- Très coûteuses.
- Manque de stabilité durant l'implantation (problème commun à la plupart des techniques de revêtements).

Revêtements anti-adhésion

- Traitement du titane aux UV (Gallardo-Moreno AM *et al.* Acta Biomater 2009).
- Revêtements par acide polyméthacrylique ou polyéthylène glycol + facilitateur d'adhésion des ostéoblastes (séricine).

Zhang F *et al.* Biomaterials 2008

Harris LG *et al.* Biomaterials 2004

Prospective : matériaux imprégnés de nanoparticules à activité antibactérienne

- Ex : ammoniums quaternaires
- Relargage prolongé.
- Pas de perturbations des qualités structurales du matériel.

Shi Z *et al.* Biomaterials 2006

Antibiothérapie locale

- **Ciments aux antibiotiques** : gentamicine, vancomycine, sont thermostables et permettent cette technique.
- **Revêtements aux antibiotiques** :
 - La plupart des antibiotiques sont dégradés par les hautes températures utilisées pour la préparation.
 - « Burst » de relargage de la majeure partie du produit dans les 60 min (même avec la technique couche par couche). (Radin S *et al.* Biomaterials 2007)
 - Risques de sélection de résistances.

Revêtements à l'argent

- Large spectre (Gram- et Gram+).
- Stabilité.
- Relargage prolongé.
- Faible potentiel de sélection de résistances.

- Mais :
 - Peu de recul.
 - Toxicité à long terme ?

Chen W. *et al.* Biomaterials 2006.

Autres revêtements...

- Chlorhexidine : (Campbell AA et al. J Biomed Mater Res 2000)
 - Stabilité
 - Peu de potentiel de sélection
- Nanoparticules de MCP-1 (Macrophages Chemotactic Protein-1) et IL12 (Li B *et al.* J Orthop Res 2010).
- Mais recrutement trop massif et rapide = inflammation...

Avenir

- Systèmes de revêtements multifonctionnels (cocktails de peptides) en combinaison avec l'antibiothérapie systémique ?

Brohede U *et al.* J Mater Sci Mater Med 2009

L'hôte

Facteurs de risque d'infection

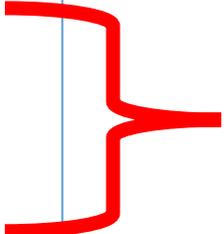
Berbari et al. Clin Infect Dis 1998

Hoekman *et al.* J Bone Joint Surg Am 1998

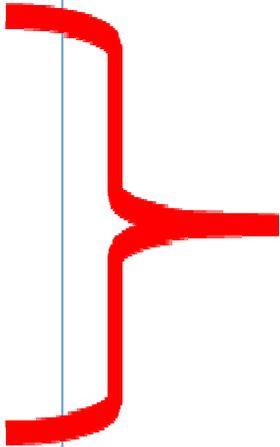
• Facteurs de risque d'infection :

- Mauvaise couverture cutanée (coude)
- Cathétérisme urinaire au long cours
- Psoriasis

- Polyarthrite rhumatoïde
- Immunodépression
- Diabète
- Mauvais état nutritionnel
- Obésité
- Grand âge



Portes d'entrée



Anomalies
immunitaires

| Characteristics | Exogenous PJI (n = 17) | Haematogenous PJI (n = 40) | p-Value |
|-----------------------------------|------------------------|----------------------------|---------|
| Median age (years) (IQR) | 72 (67–74) | 69 (60–78) | 0.89 |
| Male | 8 (47) | 22 (55) | 0.58 |
| Infected hip prosthesis | 8 (47) | 29 (73) | 0.06 |
| Infected knee prosthesis | 9 (53) | 11 (27) | 0.06 |
| Median no. of comorbidities (IQR) | 1 (1–2) | 1 (1–2) | 0.98 |
| Two or more comorbidities | 7 (41) | 19 (48) | 0.66 |
| No comorbidities | 1 (6) | 7 (18) | 0.41 |
| Diabetes | 2 (12) | 9 (23) | 0.47 |
| Rheumatic disease | 1 (6) | 4 (10) | 1.00 |
| Chronic heart failure | 6 (35) | 14 (35) | 1.00 |
| Chronic lung diseases | 1 (6) | 5 (13) | 0.65 |
| Chronic skin diseases | 1 (6) | 0 (0) | 0.29 |
| Liver diseases | 1 (6) | 2 (5) | 1.00 |
| Renal diseases | 1 (6) | 6 (15) | 0.35 |
| Cancer | 0 (0) | 0 (0) | – |
| IVDU | 0 (0) | 1 (3) | 1.00 |
| Obesity | 7 (41) | 7 (25) | 0.09 |

IQR, interquartile range; IVDU, intravenous drug use.

Data are shown as no. (%) unless otherwise indicated.

Pas de différences
entre infections
hématogènes et
inoculation directe.

Sendi P. *et al.*

Clin Microbiol Infect 2011

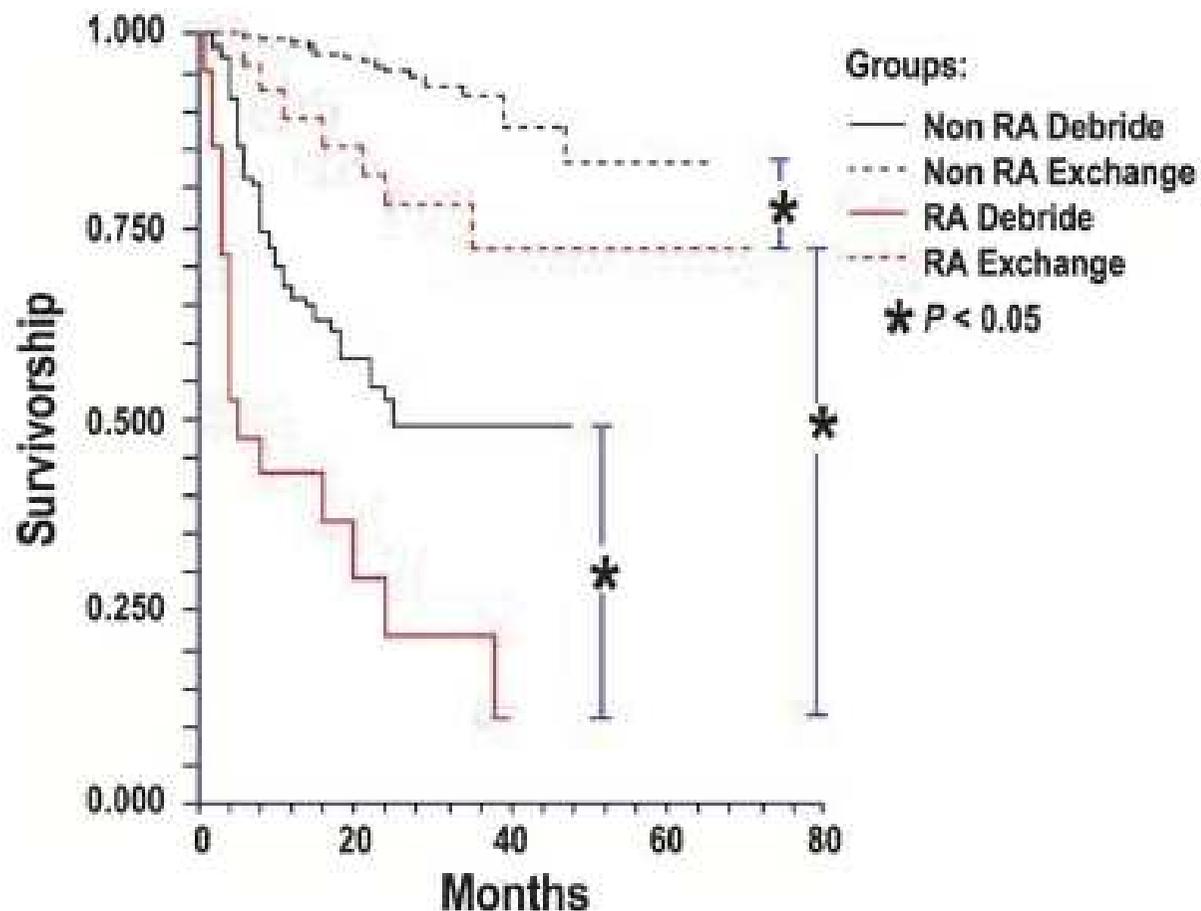
Exemple de la polyarthrite rhumatoïde

- Risque infectieux multiplié par 1,8 à 4.
- Inflammation chronique.
- Prothèses multiples.
- Immunosuppresseurs (corticoïdes, anti-TNF α)

Table 1. Characteristics among RA and non-RA patients with

| Variable | RA (n = 46) | Non-RA (n = 300) | P Value |
|---|-------------|------------------|---------|
| Age, median years (ranges)* | 51 (35–75) | 63 (32–85) | <0.001 |
| Female gender* | 34 (74) | 82 (27) | <0.001 |
| History of knee arthroplasty | 13 (28) | 91 (30) | 0.78 |
| Time to surgery, median days (range)* | 72 (8–478) | 128 (6–976) | <0.001 |
| Revision prosthesis | 20 (44) | 97 (32) | 0.14 |
| Microbiology | | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 25 (54) | 184 (61) | 0.37 |
| Gram-negative organisms | 6 (13) | 47 (16) | 0.65 |
| Culture-negative | 5 (11) | 13 (4) | 0.06 |
| Diabetes mellitus | 15 (33) | 114 (38) | 0.48 |
| Signs and symptoms of infection | | | |
| Swelling of the joint | 17 (37) | 107 (36) | 0.87 |
| Effusion or pus in the joint | 18 (39) | 103 (34) | 0.53 |
| Systemic signs (temperature $\geq 38.3^\circ\text{C}$) | 5 (11) | 38 (13) | 0.73 |
| Anemia | 4 (9) | 15 (5) | 0.31 |
| Final surgical treatment | | | |
| Retention of prosthesis | 21 (46) | 133 (44) | 0.87 |
| Removal of prosthesis | 25 (54) | 167 (56) | 0.87 |

Hsieh PH *et al.* PLOS One 2013



Hsieh PH *et al.* PLOS One 2013

Figure 2. Survival free of treatment failure among episodes of PJI treated with débridement and two-stage exchange from 2002 through 2008. Debride: débridement and retention of prosthesis; Exchange: Two-stage exchange arthroplasty.

- Merci pour votre attention !