26es JNI 2025 TOURS
et la région Centre - Val de Loire VINCI
Journées Nationales d'infectiologie
du mercredi 11 juin 2025 au vendredi 13 juin 2025
Journée Nationale de Formation
des Paramédicaux en Infectiologie
Jeudi 12 juin 2025

Quelle est la place des biomatériaux dans les infections ostéo-articulaires?

Dr DENES Eric

Polyclinique de Limoges - Chénieux

Polyclinique de Limoges

Déclaration d'intérêt de 2014 à 2024

- Intérêts financiers :
  - MedInCell (Actions)
- Liens durables ou permanents :
  - Ancien directeur scientifique d'I.Ceram (2016 – 2019)
- Interventions ponctuelles :
  - GSK, Pfizer, ViiV
- Intérêts indirects :
  - Aucun

26es JNI 2025 TOURS
et la région Centre - Val de Loire VINCI

Journées Nationales d'infectiologie
du mercredi 11 juin 2025 au vendredi 13 juin 2025
Journée Nationale de Formation
des Paramédicaux en Infectiologie
Jeudi 12 juin 2025

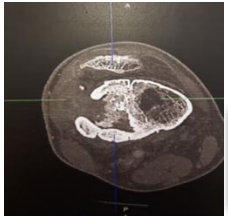
Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

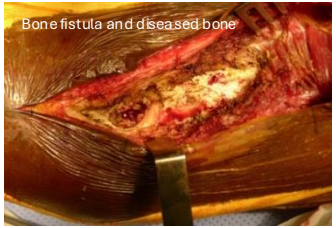
L'orateur ne souhaite pas répondre ☐

- **Intervenant** : DENES Eric
- **Titre** : Quelle est la place des biomatériaux dans les infections ostéo-articulaires?

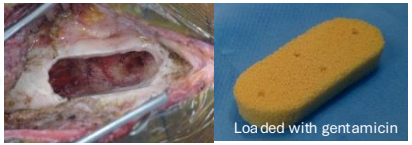
• Consultant ou membre d'un conseil scientifique	☑ OUI	☐ NON
• Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents	☐ OUI	☑ NON
• Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations	☐ OUI	☑ NON
• Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique	☐ OUI	☑ NON

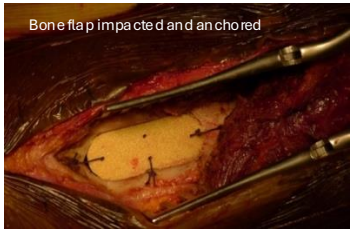
Ostéite chronique à SARM depuis 18 mois





Bacteriology samples:
All positive with MRSA

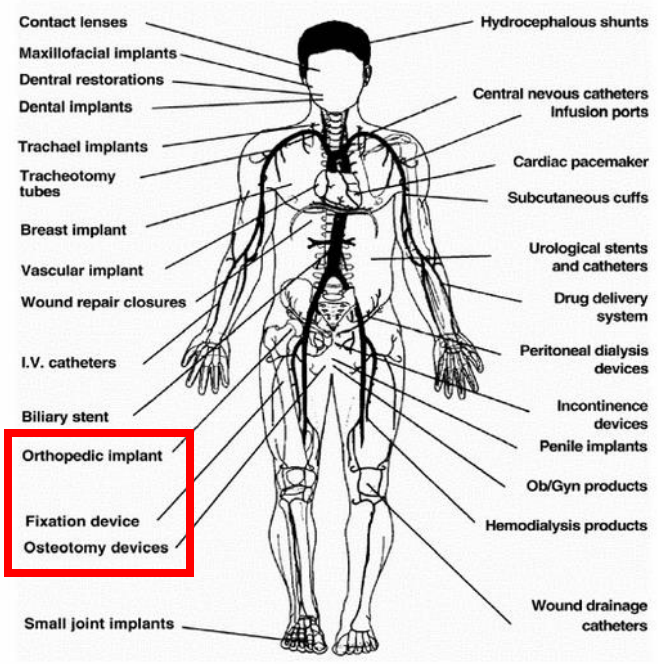




Follow-up

Biomatériaux : Définition

- Une substance ou une combinaison de substances, autre qu'un médicament, …, qui augmente ou remplace, partiellement ou totalement un tissu, organe ou fonction du corps humain, de façon à maintenir ou améliorer la qualité de vie de l'individu



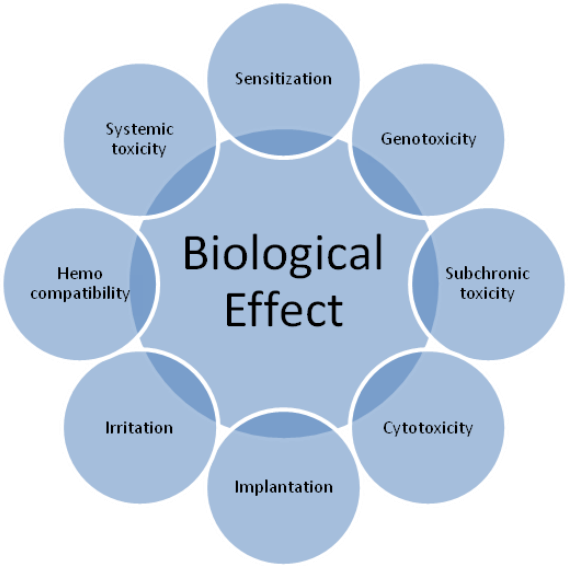
Type de biomatériaux

- Métaux
  - Prothèses articulaires
  - …
- Céramiques
  - Implants dentaires
  - Prothèses articulaires
  - …
- Polymères
  - Sutures
  - PEEK
  - …
- …

- Durée de vie
  - Permanente
  - Temporaire
- Technologie
  - Dégradable
  - Persistant
- Stabilité
  - Primaire
  - Pas de stabilité

Biomatériaux : Contraintes

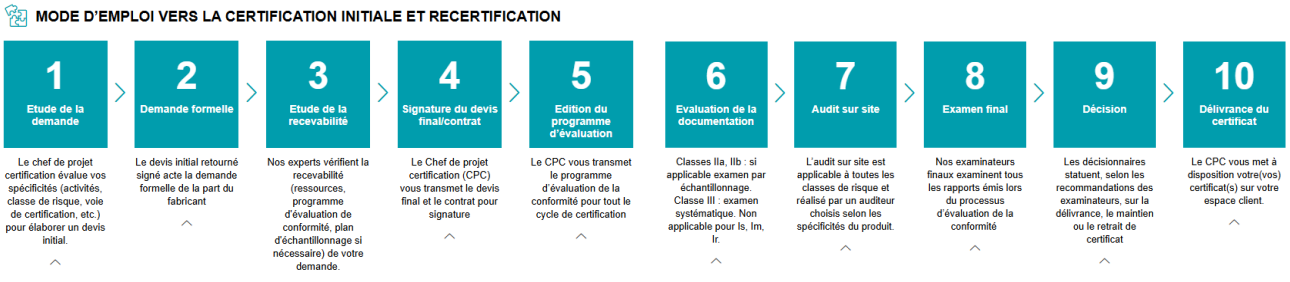
- Répondre à des normes
  - Biocompatibilité
  - Cytotoxicité
  - Génotoxicité
  - Produits de dégradation
  - …
- Pour le matériel orthopédique
  - Ostéointégration
  - Résistance mécanique
  - ….
- Quid des associations ?



Biomatériaux : Autorisation

Obtention d'un marquage CE (En France)

- Règlement UE 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux, en vigueur depuis le 26 mai 2017
- Certification européenne auprès d'un organisme notifié
  - Cout : 100.000 ~ 300.000 €



https://certification.afnor.org/qualite/marquage-ce-dispositifs-medicaux

https://www.entreprise-europe-sud-ouest.fr/ckfinder/userfiles/public/03%20FAQ%20%E2%80%93%20FICHES%20TECHNIQUES%20%E2%80%93%20GUIDES/FICHES%20-%20FAQ%20-%20GUIDES/Nouveau%20guide%20sur%20les%20dispositifs%20m%C3%A9dicaux_25%20janvier%202021_FR.pdf

Biomatériaux : Remboursement

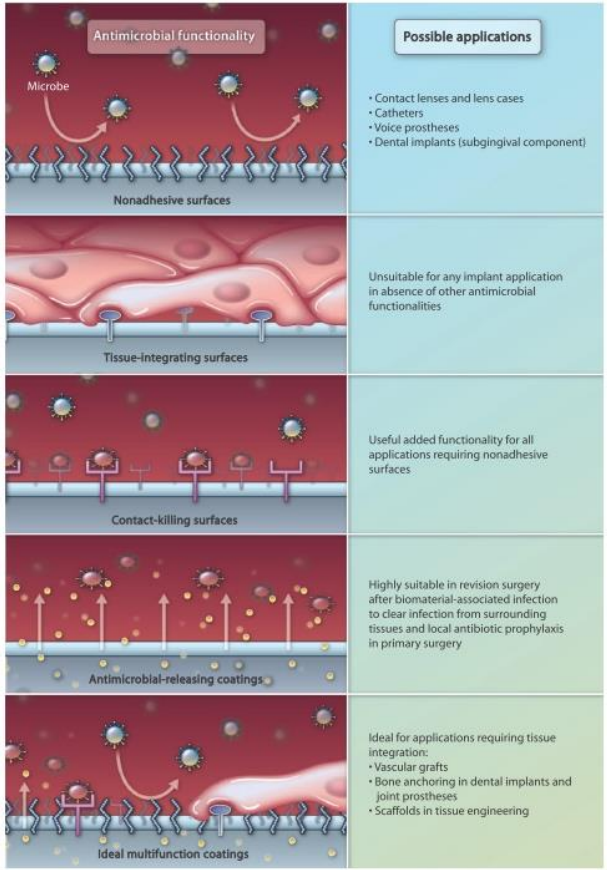
- Autorisation ≠ Remboursement
- On peut avoir un marquage CE et ne pas avoir de ligne de remboursement
- Il faut prouver l'intérêt du produit
- Evaluation du dossier par 2 commissions indépendantes
  - la CNEDiMTS, commission spécialisée de la HAS
  - le Comité économique des produits de santé (CEPS)
- Si OK inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR)
- Il existe des lignes de remboursement de produits innovants

Infection : Prévention ou traitement ?

- Plusieurs façons de voir leurs utilisations :
  - Prévention de l'infection
    - lors de l'implantation
    - lors de sa vie au sein du patient
  - Traitement d'une infection présente

- S'il s'agit de prévention on est dans le champ du marquage CE (Dispositif Médical)
- S'il s'agit d'un traitement : c'est un médicament => AMM

Possibilités de modifications



Modification de la surface

Meilleure intégration

Surface bactéricide

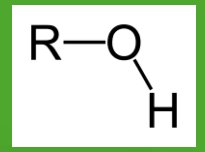
Relargage d'antibiotique / Substance antibactérienne

Association

Busscher HJ, et al. Sci Transl Med. 2012;4(153):153rv10.

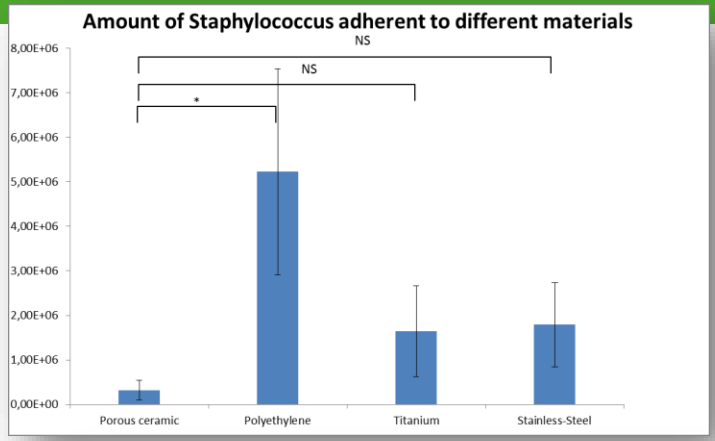
Rôle de la surface

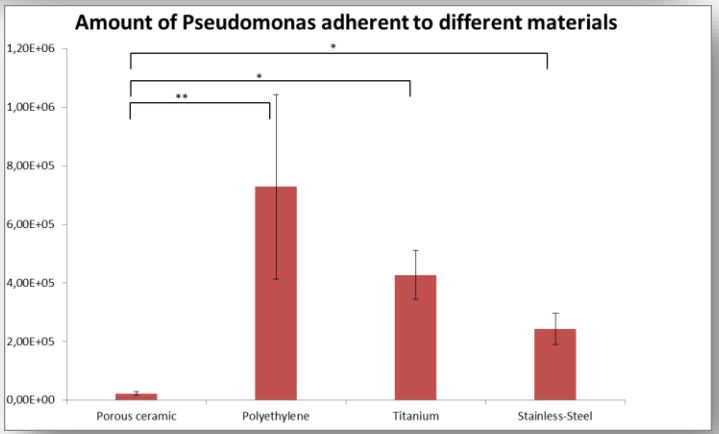
Rôle des Hydroxyl de surface



	Immobilisation du rouge neutre		
	Quantification par implant (µg/implant)	Densité (µg/cm²)	
Alumine poreuse	5,5	0,09	
Titane	43,0	11,80	p<0,0001
Acier inoxydable	193,0	53,10	p<0,01
Polyéthylène*	39,0	4,50	p<0,01

*Adsorption importante => Résultats non interprétables





Poli E. Orthop Traumatol Surg Res. 2019 May;105(3):473-477. doi: 10.1016/j.otsr.2018.11.018

Influence de la surface

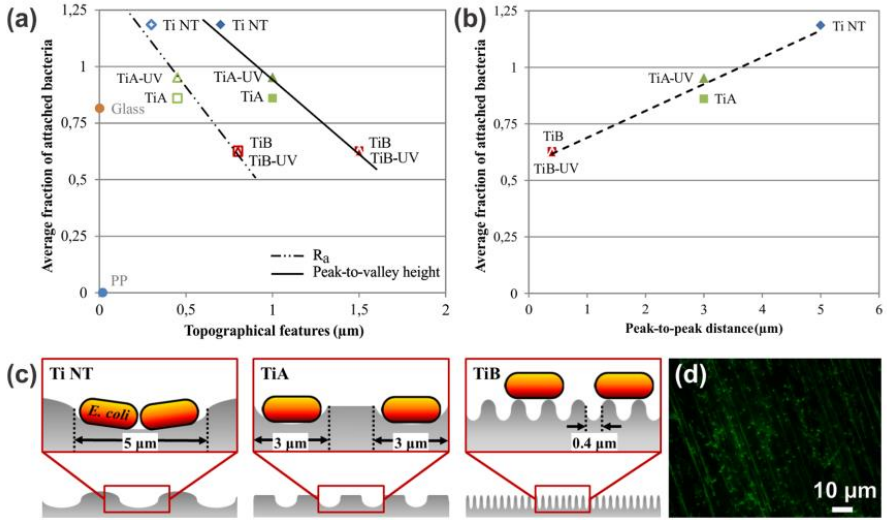


Figure 4. Average fraction of adhered bacteria on Ti NT, TiA, TiA-UV, TiB, and TiB-UV samples versus (a) peak-to-valley height (filled symbols) and R_a roughness (open symbols) within the machined grooves in comparison with glass and polypropylene (PP) surfaces and (b) peak-to-peak distance. (c) Height versus distance profiles for Ti NT, TiA, and TiB samples. (d) Gfp-*E. coli* stained with Live/Dead kit on Ti NT.

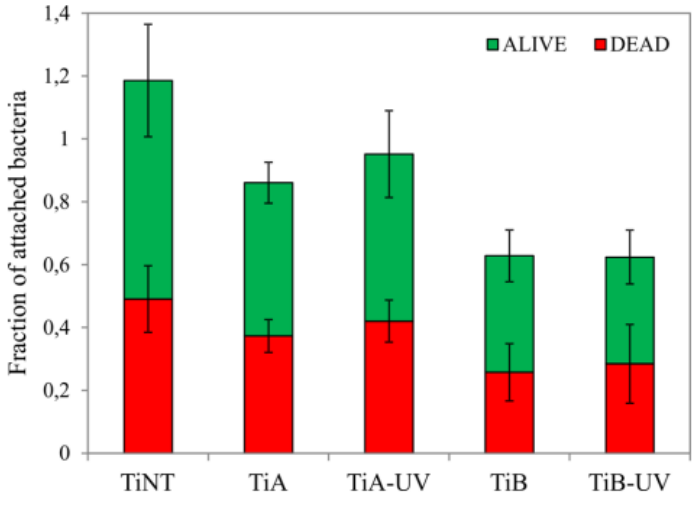


Figure 3. Fraction of gfp-*E. coli* bacteria attached to different surfaces. The magnitude of the bars represents the total amount of adhered bacteria; (green) fraction of live bacteria and (red) fraction of dead bacteria. TiNT, titanium substrate, no additional treatment; TiA, hydrothermally treated titanium at 200 °C for 24 h, suspension pH 5.0; TiB, hydrothermally treated titanium at 200 °C for 48 h, suspension pH 10.0; TiA-UV and TiB-UV, hydrothermally treated titanium preirradiated for 5 h under UVB light.

Lorenzetti et al. ACS Appl Mater Interfaces. 2015 Jan 28;7(3):1644-51

Influence de la surface

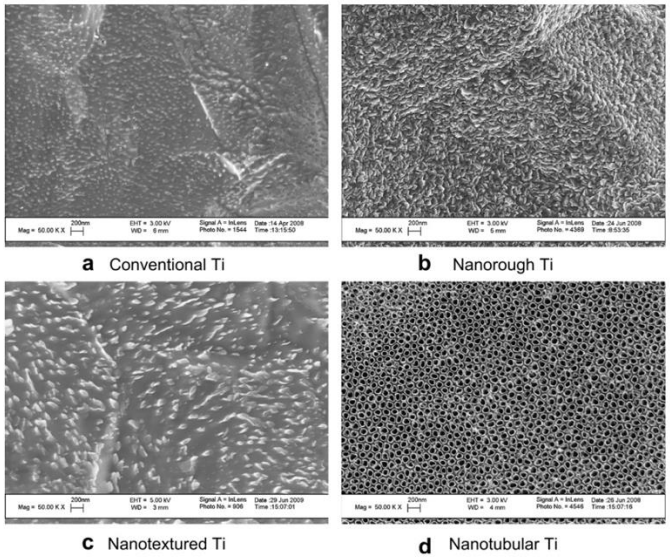


Fig. 1. SEM micrographs of Ti before and after electron beam evaporation and anodization: (a) conventional Ti as purchased from the vendor; (b) nanorough Ti after electron beam evaporation; (c) nanotextured Ti after anodization for 1 min in 0.5% HF at 20 V; (d) nanotubular Ti after anodization for 10 min in 1.5% HF at 20 V. Scale bars = 200 nm.

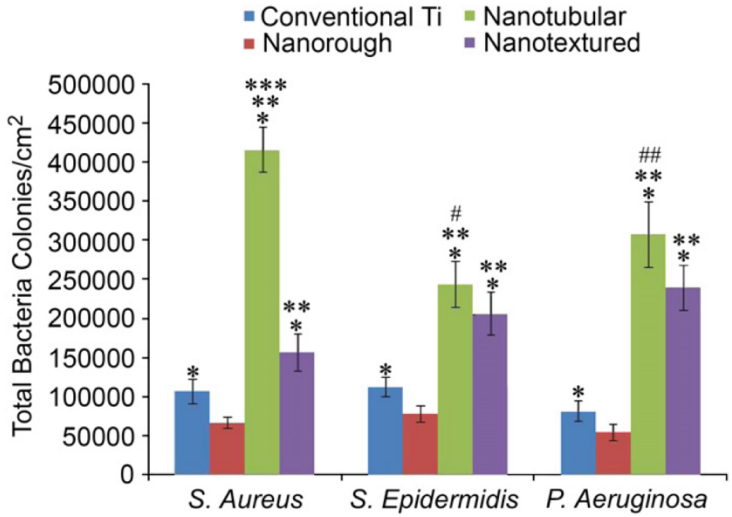


Fig. 3. Decreased *S. aureus*, *S. epidermidis*, and *P. aeruginosa* colonies on nanorough and conventional Ti compared to nanotubular and nanotextured Ti after 1 h. Data are mean ± SEM; $n = 3$; $^{*}p < 0.01$ compared to nanorough Ti; $^{**}p < 0.01$ compared to conventional Ti; $^{***}p < 0.01$ compared to nanotextured Ti; $^{\#}p < 0.1$ compared to nanotextured Ti; $^{\#\#}p < 0.05$ compared to nanotextured Ti for respective bacteria lines.

Puckett SD et al. Biomaterials. 2010;31(4):706–13.

Surfaces super hydrophobiques

- Diminution de la capacité d'adhérence
- Association à des molécules antibactériennes

S. aureus sur Titane

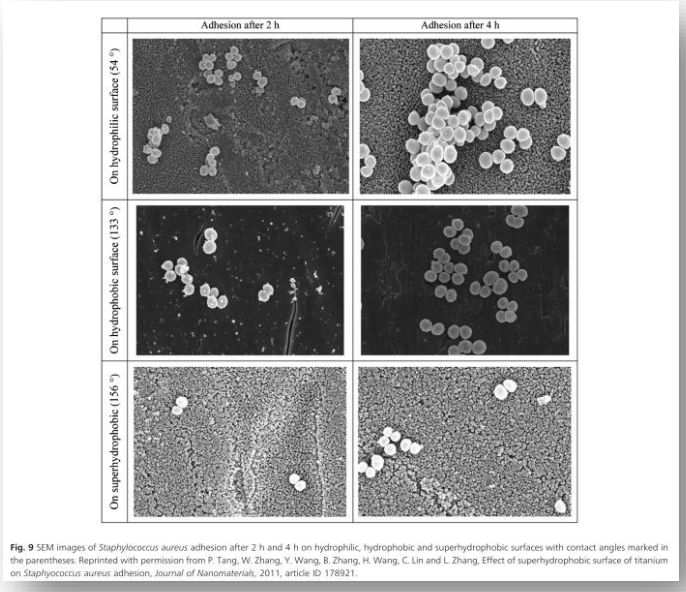
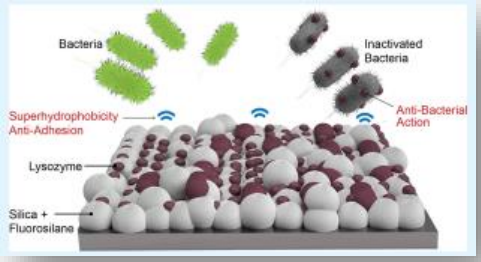
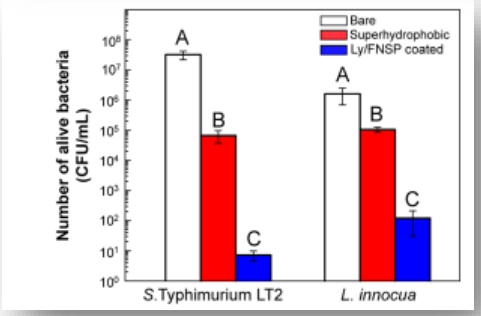


Fig. 9 SEM images of *Staphylococcus aureus* adhesion after 2 h and 4 h on hydrophilic, hydrophobic and superhydrophobic surfaces with contact angles marked in the parentheses. Reprinted with permission from P. Tang, W. Zhang, Y. Wang, B. Zhang, H. Wang, C. Lin and L. Zhang, Effect of superhydrophobic surface of titanium on *Staphylococcus aureus* adhesion, *Journal of Nanomaterials*, 2011, article ID 178921.

Aluminium





X Zhang et al.. RSC Adv., 2013,3, 12003-12020. DOI: 10.1039/c3ra40497h

S Liu et al *ACS Applied Materials & Interfaces* 2020 *12* (19), 21311-21321 DOI: 10.1021/acsami.9b18928

Applications actuelles

- Non trouvées

Revêtement

A prendre en compte

- Pas d'altération de l'interface Os – Biomatériaux
  - Maintien des propriétés d'intégration
- Résistance à l'abrasion (lors de la mise en place)

Revêtement avec de l’argent

https://www.implantcast.de/en/company/technology/silver-coating/

Mécanisme d'action de l'argent

- Action au niveau de :
  - La membrane
    - Rupture / perturbateur de la membrane bactérienne
  - Les enzymes
    - Inhibition de la chaine respiratoire, diminution de la production d'ATP
  - Les acides nucléiques
    - Liaison avec l'ADN et l'ARN => Interférence avec la réplication et la transcription
  - Production de ROS
    - Environnement oxydatif

Méta-analyse(s)

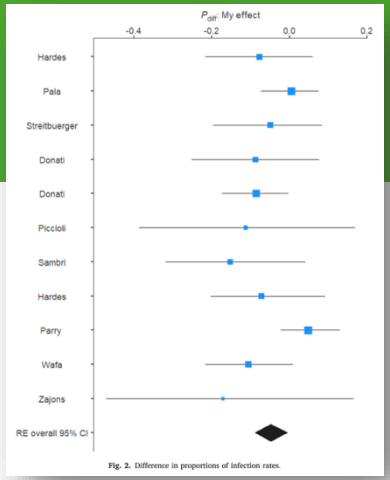
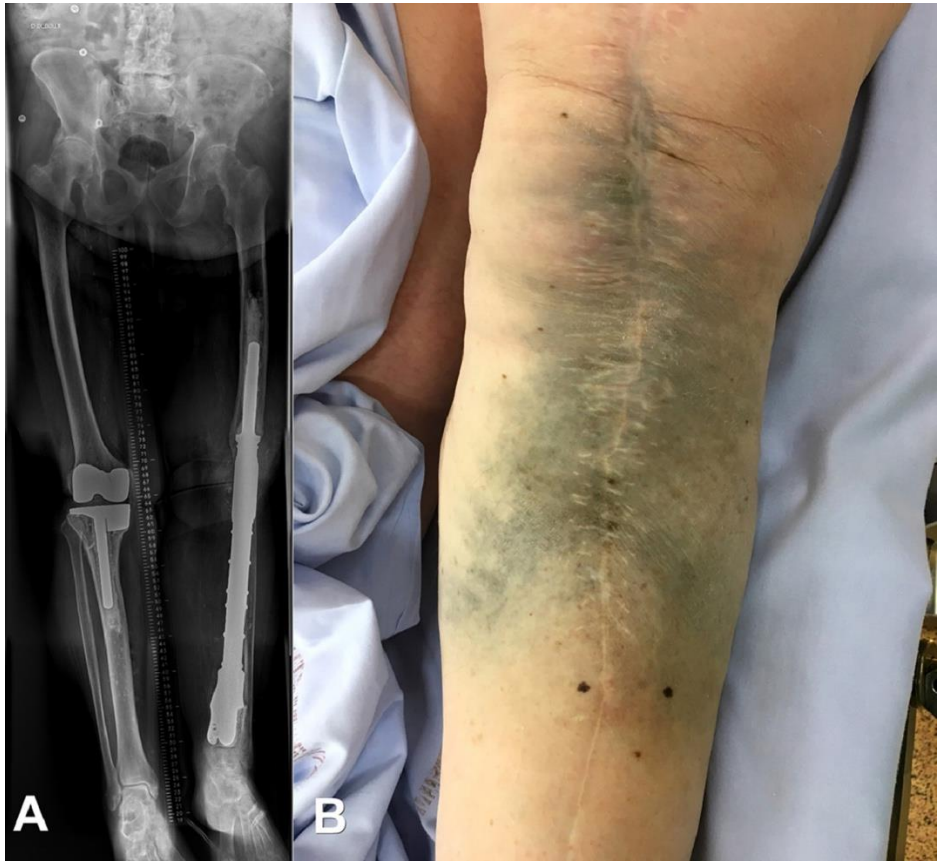


Fig. 2. Difference in proportions of infection rates.

- 11 études (rétrospectives) / 1419 patients
  - Infections de prothèses
  - Durée du suivi non précisé
  - 638 (Ag) vs 781 (Titane sans Ag)
  - Infections : 9,2 % (Ag) vs 13,4% (Titane sans Ag) (p=-0,047)
  - Peu d'effets secondaires
- Prévention principalement des infections précoces
  - Infections de prothèses
  - Avec le temps : perte du revêtement et diminution d'efficacité
  - Méta-analyse : 25 infections précoces VS 89 infections tardives

Bulut HI, et al. J Orthop. 2024 Oct 9;61:133-139. doi: 10.1016/j.jor.2024.10.009
Fiore, M, et al. Eur J Orthop Surg Traumatol 2021;31: 201–220 doi: 10.1007/s00590-020-02779-z

Attention aux complications : Argyrose



Denes E et al. Am J Med. 2022;135(6):e116. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.01.026

Autres revêtements

Revêtement Iodé

- Uniquement au Japon (équipe de T. Shirai)
  - « Home made technologie » (pas de labo retrouvé)
  - Utilisation préventif & prise en charge d'infection
  - Etude observationnelle
    - 72 patients (infections diverses (23 PTG, 20 PTH, ostéosynthèses, …)
    - 1 temps, 2 temps
    - Survie de l'implant à 5 ans : 91%
    - Pas de complication thyroïdienne

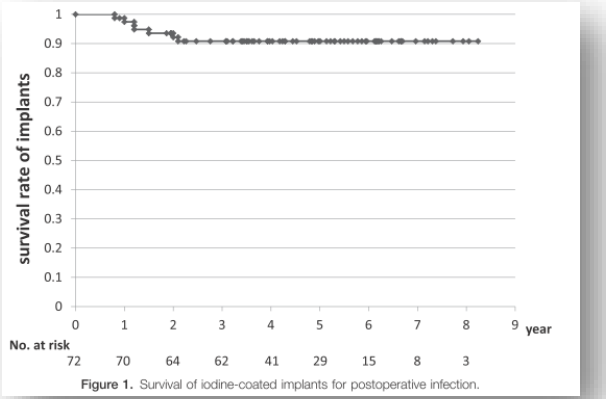


Figure 1. Survival of iodine-coated implants for postoperative infection.

Shirai, T et al. Medicine 98(45):p e17932, November 2019. | DOI: 10.1097/MD.0000000000017932

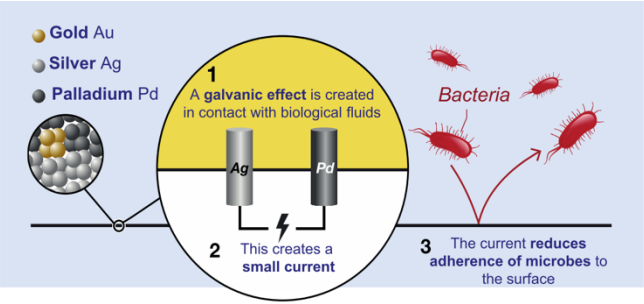
Revêtement avec de la gentamicine

- Clou tibial (ETN PROtect™, DePuy Synthes Companies)
  - VS clou non revêtu dans fractures ouvertes
- Fractures ouvertes du tibia
  - 28 patients (étude observationnelle)
    - 4 infections (groupe contrôle) vs 0
    - p = 0,031
  - 46 patients (étude rétrospective)
    - Pas de différence significative

Pinto D. Chin J Traumatol. 2019 Oct;22(5):270-273. doi: 10.1016/j.cjtee.2019.03.006.
Greco T. Biomed Res Int. 2021 Oct 14;2021:7421582. doi: 10.1155/2021/7421582

Bactiguard® (Zimmer)

- Revêtement Or/argent/palladium
- Diminution de l'adhésion bactérienne par la création d'un courant électrique local



Microbial Adhesion Test

Microbial Strain	% reduction in adhesion
S.aureus	84%
MRSA	77%
S.epidermidis	63%
C.acnes	100%
P.auerginosa	99.997%
C.albicans	79%
Silver resistant *E.coli* (J53 w/pMG101)	99.973%

- Sondes urinaires / cathéter / vis / clous tibiaux-fémoraux

https://www.bactiguard.com/zimmer-biomet-implants-with-bactiguards-coating-technology-a-powerful-combination-to-prevent-medical-device-related-infections/

Libération locale d’antibiotiques

Prérequis

Antibiotique

- Propriétés nécessaires
  - Stabilité
  - Absence de toxicité locale
  - Quantité nécessaire => Pharmaco locale
    - Volume disponible => Quantité
- Quel type d'utilisation ?
  - Prévention lors de l'implantation
  - Protection à long terme
- Risque de sélection de résistances ?

Vecteur

- Résorbable ou non
  - PMMA
  - Céramique
  - Autres
- Propriétés mécaniques
  - Stabilité primaire ?
  - Nécessité d'association avec synthèse osseuse

Avantages

- Concentrations plus importantes / voie systémique
- Diminution du risque d'effets secondaires
- Moindre impact sur le microbiote

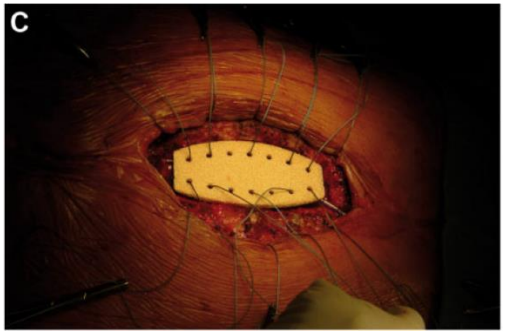
- Mais pour le moment toujours en association avec une antibiothérapie systémique

Pharmacocinétique locale

- Très peu de notions
  - Pas de lien avec ce que l'on connait lors de l'administration systémique
- Mais concentrations locales très importantes
- On réfléchit en général avec la MBEC (Biofilm) ?
  - Non atteignable par voie systémique (x1000 / CMI)
- Attention à la toxicité sur l'ostéogénèse
  - Rifampicine, cyclines, fluoroquinolones
- Attention aux résistances
  - Queue de relargage

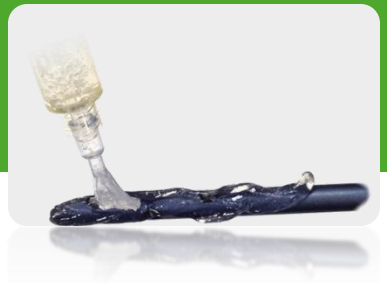
Exemple : Médiastinite

- Médiastinite évoluant depuis 10 mois avec destruction du sternum
- Germe : *Staphylococcus epidermidis*
  - CIM gentamicine : 384 µg/ml ➔ Résistant
  - CIM vancomycine : 8 µg/ml ➔ Résistant
- Administration via un sternum en céramique
  - Vancomycine 250 mg (1 dose)
  - Gentamicine 320 mg (1 dose)
- Pharmaco locale
  - AUC/CMI ~16.000 pour la vanco
  - Cmax/CMI = 17 pour la genta
- Suivi à M2 : pas de récidive, cicatrisation obtenue (< 1 semaine)



Denes, E. et al. Clinical Microbiology and Infection, Volume 26, Issue 8, 1099 - 1100

Vecteurs



- Rôle :
  - Prolongation/optimisation du relargage
  - Comblement de l'espace mort
  - Stabilité primaire ou à associer avec du matériel
    - Ciment (PMMA)
    - Sulfate de Calcium
    - Phosphate de Calcium
    - Hydroxyapatite
    - Hydroxyapatite + Sulfate de Calcium (Cerament® G ou V, Bonesupport)
    - Greffe osseuse
    - Bone glass
    - Hydrogels (DAC®, Novagenit)
    - Nanoparticules

https://www.bonesupport.com/en-eu/products/cerament-bone-void-filler/ https://www.adlerortho.com/dac/

Ciment (PMMA) chargé en antibiotiques

- Espaceur « tout prêt »
- « Home made »
- Cou endomédullaire

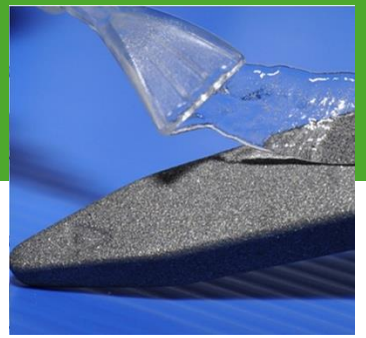
Uchiyama. *The Scientific World Journal*, 2013, 147248, 7 pages, 2013

Ciment (PMMA) chargé en antibiotiques

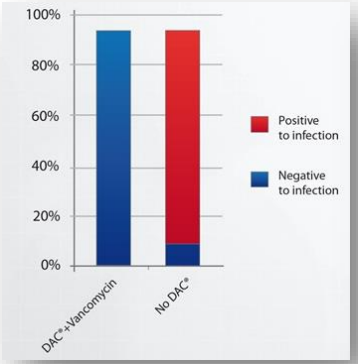
- En prophylaxie primaire : Pas assez d'éléments
- Intérêt dans le cadre de prothèses infectées
  - Prise en charge en 2 temps (avec spacer)
  - Interrogation par rapport à l'utilisation de la gentamicine
    - Nécessité d'O_2 pour traverser la paroi (manque en péri prothétique)
- Risque de sélection de bactéries résistantes
  - Augmentation des germes résistants en cas de reprise
  - Mais diminution de nombres de récidives

Sabater-Martos M. Arthroplasty. 2023 Mar 2;5(1):12. doi: 10.1186/s42836-023-00166-7

DAC® (Novagenit®)



- Hydrogel (Ac hyaluronique + Acide Polylactique)
  - Empêche l'adhésion bactérienne
- Possibilité de le charger en antibiotique pour un relargage local
  - Relargage en l'antibiotique en 48h



Antibiotic	Concentration	Biofilm inhibition Measured after		Bacterial growth inhibition Measured after	
		48 hours	5-7 days	48 hours	5-7 days
Gentamicin	40mg/ml	100%	0%	100%	0%
Refobacin, Merck	10mg/ml	25%	0%	0%	0%
Rifampicin	50mg/ml	100%	100%	0%	50%
Eremfat, Riemser	10mg/ml	100%	100%	0%	40%
Vancomycin	50mg/ml	100%	100%	100%	100%
Calbiochem	10mg/ml	100%	100%	100%	100%
Ciprofloxacin	2mg/ml	100%	100%	100%	100%
Ciprobay, Bayer					
Daptomycin	50mg/ml	100%	100%	100%	100%
Cubicin, Novartis	10mg/ml	100%	100%	100%	100%
Meropenem	50mg/ml	100%	100%	100%	100%
Hospira	10mg/ml	100%	100%	80%	100%
N-acetylcysteine	20mg/ml	100%	100%	100%	100%
Sigma	2mg/ml	60%	50%	100%	100%
	1mg/ml	60%	50%	100%	100%
	0,2mg/ml	0%	0%	0%	0%
Dicoflenac	20mg/ml	100%	100%	20%	0%
Sigma	4mg/ml	100%	100%	0%	0%

https://novagenit.com.au/dac/dac-validation-studies

DAC® (Novagenit®)

- 2 études rétrospectives
  - 27 patients groupe DAC / 27 patients sans DAC
    - Changement de PTH en 2 temps
    - Majoritairement Vancomycine
    - Suivi 2,7 ans
    - 0 infection VS 4 infections avec le même germe que l'infection #1
  - 22 patients (1 temps avec DAC) VS 22 patients (2 temps)
    - PTG
    - Pas de différence en termes d'infection à 30 mois

Zagra, L. *International Orthopaedics (SICOT)* 43, 111–115 (2019)
Capuano, N. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 26, 3362–3367 (2018)

Cerament® chargé en Antibiotique

- Céramique (Hydroxyapatite + Sulfate de Calcium)
  - Ostéoinductrice
  - Permet le comblement de l'espace mort
  - Possiblement chargée en Antibiotique
    - Vancomycine (Cerament V®)
    - Gentamicine (Cerament G®)

Cerament® chargé en Antibiotique

- Ostéomyélite chronique
  - 100 patients
  - Suivi moyen 6 ans
  - 6 rechutes infectieuses

- Etude en cours (CONVICTION – Pr T. Ferry)
  - Évaluation de l'efficience du substitut osseux Cerament-G délivrant localement de la gentamicine dans le traitement de l'ostéomyélite chronique des os longs

McNally, M.A. Bone Jt. J. 2022, 104-B,1095–1100

Autres vecteurs (Non exhaustif)

- PerOssal® (Tecres® et Osartis®)
  - Hydroxyapatite et Sulfate de Calcium
- Bonalive®
  - Bioglass
- Stimulan ®(Biocomposites ®)
  - Sulfate de Calcium

- Disponibilité en France ?

https://osartis.de/media/perossal_product_guide_e_092021_141-3040-01en_final_ansicht.pdf
https://www.bonalive.com/fr/products/
https://biocomposites.com/our-products/stimulan/

Greffage de molécules

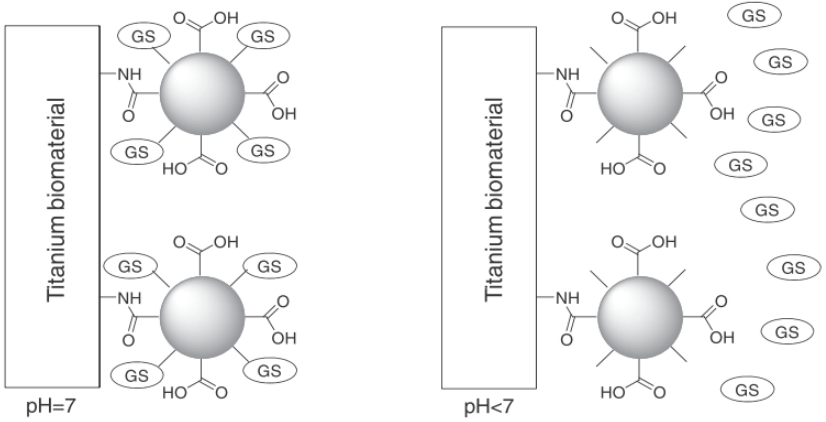
Greffage

- Cible
  - Attachement
    - Biofilm
  - Bactérie

- Rôle recherché :
  - Préventif / curatif
  - Court terme / long terme

Greffage d'antibiotiques

❖ Relargage de gentamicine en fonction du pH



Scheme 1. Representation of the bioactive material at neutral and acidic pH.

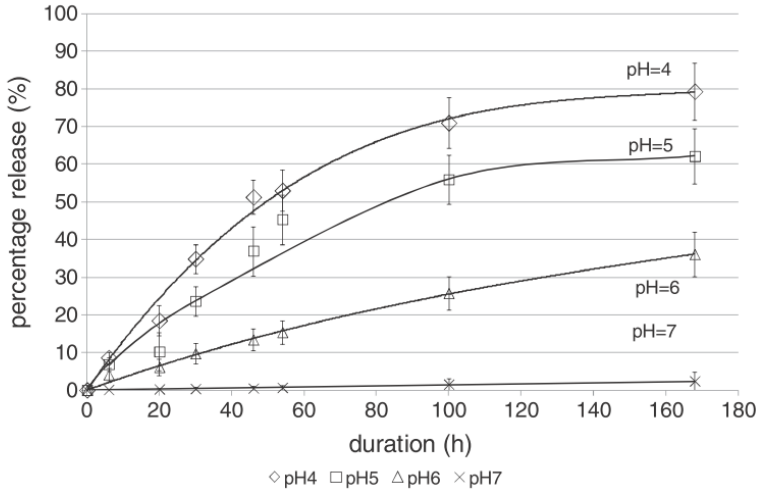
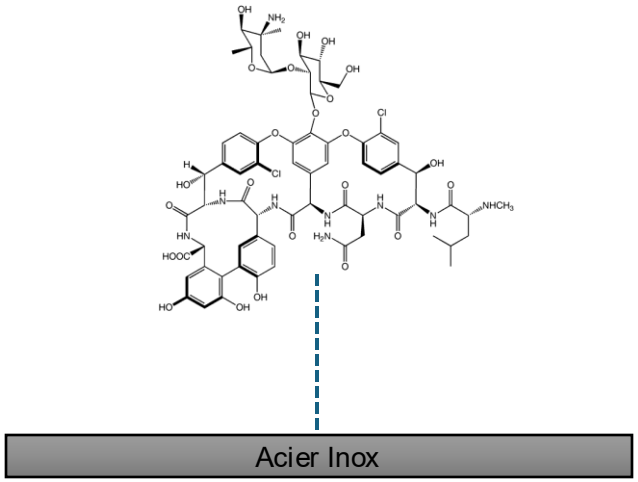
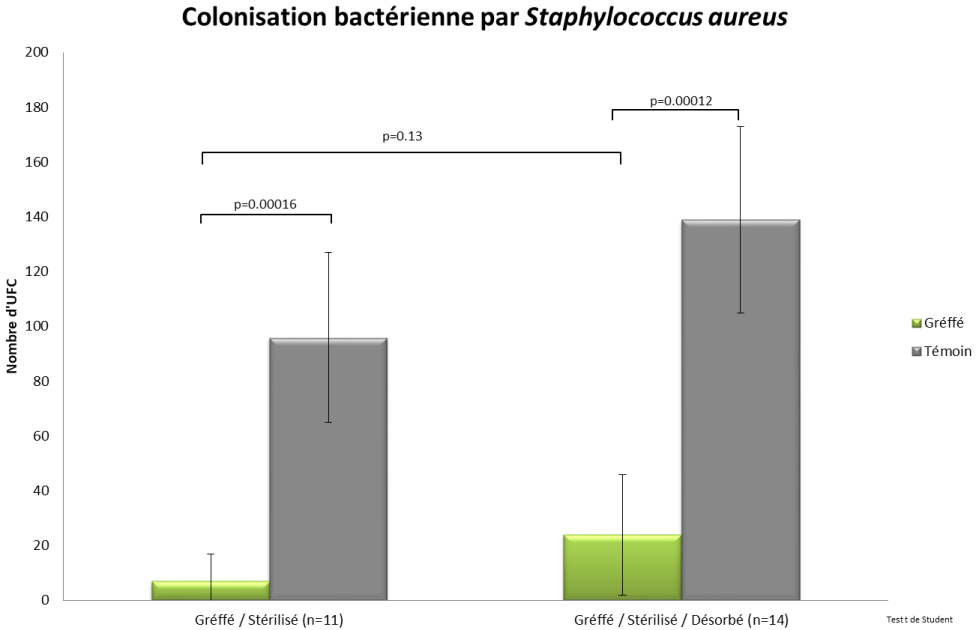


Fig. 5. Release kinetic profiles of titanium functionalized with FITC-labeled GS as a function of pH for the GS density grafted onto titanium, $D_{GS} = 1.0 \pm 0.3$ μg/cm².

Pichavant L. J Control Release. 2012;162(2):373–81.

Greffage de Vancomycine sur acier inox





Questions

- Maintien de l’activité dans le temps ?
- Résistance à l’abrasion ?
- Toxicité locale ?

Du labo au chirurgien

- Beaucoup de recherches
  - Bactériophages
  - Peptides
  - ….
- Beaucoup de modèles *in vitro* / *in vivo* (animal)
- Une route longue entre la recherche et l'utilisation chez l'homme
- Renforcement des contraintes administratives
- Risque de diminution de l'innovation (En Europe)

Conclusion

- Des options technologiques variées
  - Utilisables
  - En cours de développement
- Plutôt prophylaxie « précoce »
  - Pour éviter la colonisation de l'implant lors de son implantation
- Difficulté de protéger l'implant sur sa « vie entière »

Merci de votre attention