

# Développement de matériaux pour le relargage d'antibiotiques et phages dans le contexte d'infection en traumatologie

Eglin David

Mines de Saint-Etienne, INSERM

**Institut Carnot M.I.N.E.S**



# CARINGS – INGÉNIERIE POUR LA SANTÉ

- Projet Fédérateur Carnot M.I.N.E.S 2022 -2025

**15 Laboratoires**

**12 Personnels de Recherches Recrutés**

= 7 Thésards + 5 Postdoctorants/IRs

**12 Activités R&D**

**3 axes:**

Pollution de l'air et Santé

Ingénierie pour la Santé

Santé et Numérique



**Institut Carnot M.I.N.E.S**

507 followers

2w •

...

[#EVENEMENT] 📲 Les Rencontres CARINGS : « Capture du mouvement et Ergonomie » | 14 mai

...see more



**14 MAI 2024**

organisé par :

Florian Massip and 15 others

1 comment • 5 reposts



Like



Comment



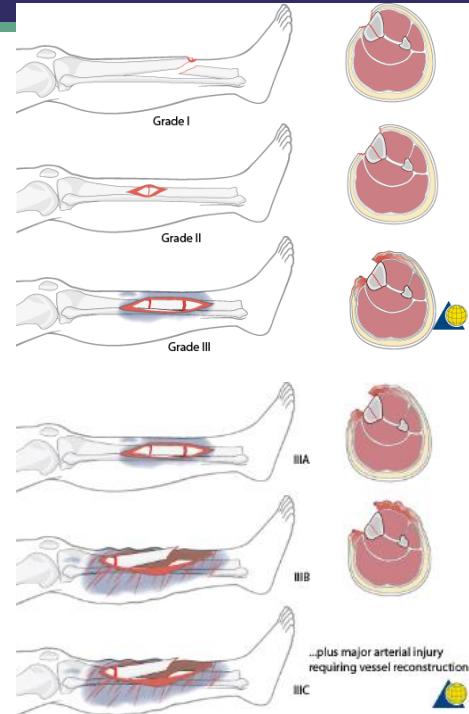
Repost



Send

# FRACTURES OUVERTES ET INFECTION

- Les fractures ouvertes sont toutes immédiatement colonisées par des bactéries
- Taux d'infection global de 6,2 % (Ochsner), dépassant 30 % dans les cas de grade III (Gustillo).
- On estime qu'entre 3,5 et 6 millions de fractures surviennent chaque année aux États-Unis (Praemer).
- En extrapolant à partir d'une estimation de 4 % de fractures ouvertes (Court Brown), on arrive à 240 000 fractures ouvertes rien qu'aux États-Unis.
- Le nombre de fractures ouvertes est probablement plus élevé dans les pays moins développés (par exemple, en Inde, on estime à 4,5 millions le nombre de fractures ouvertes par an).



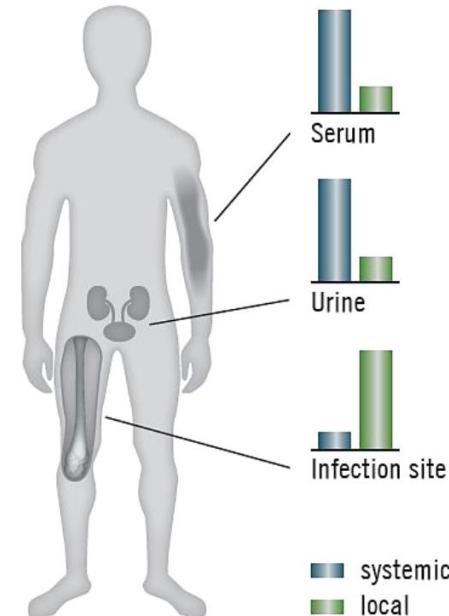
Praemer A, Furner S, Rice DP. Musculoskeletal conditions in the United States. Park Ridge, Ill: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1992.  
Court-Brown CM, Rimmer S, Prakash U, McQueen MM. The epidemiology of open long bone fractures. Injury. 1998;29:529-34

# BIOMATÉRIAUX CHARGÉS D'AGENTS ANTIMICROBIENS POUR UNE APPLICATION LOCALE

- Faibles concentrations systémiques (faible risque de toxicité systémique)
- Concentrations locales élevées (souvent directement dans les tissus mal vascularisés)
- Prévient la colonisation bactérienne de la surface de l'implant



- Adjuvant, ne remplace pas l'antibiothérapie systémique



# DÉVELOPPEMENT D'UN VÉHICULE D'ADMINISTRATION D'ANTIBIOTIQUES INJECTABLE THERMOGÉLIFIÉ CONÇU POUR LES FRACTURES COMPLEXES

- Acide hyaluronique dégradable, ne nécessitant pas d'opération de retrait
- Application directe sur le site chirurgical sous forme de liquide. S'écoule sans restriction à travers les plaies complexes, puis se solidifie.
- Tous les antibiotiques sont libérés.
- Ne se limite pas à un seul type de fracture ou de dispositif

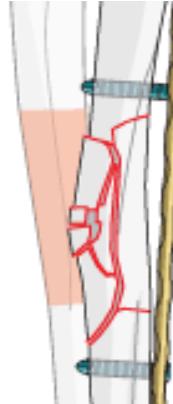
**Fractures  
comminutives**



**Le gel/antibiotique se  
répand dans les  
interstices/autour des  
fragments**



**Le gel/antibiotique  
se répand dans les  
tissus mous  
environnants.**



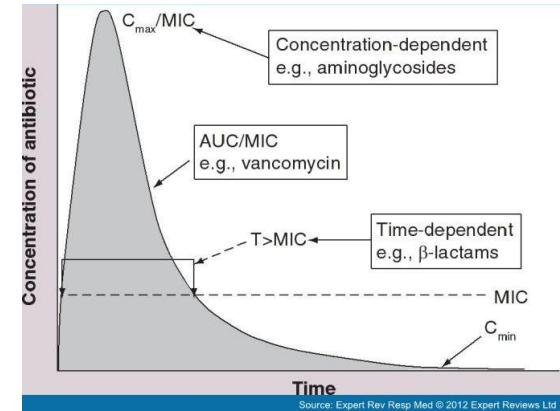
# REMARQUE SUR LA CINÉTIQUE DE LIBÉRATION : LA LIBÉRATION RAPIDE EST-ELLE ACCEPTABLE ?

- Optimum = 10 fois supérieur à la concentration minimale inhibitrice au site de l'infection

Certains antibiotiques tuent les bactéries s'ils sont présents pendant une période suffisamment longue et sont qualifiés d'antibiotiques dépendants du temps. Une concentration plus élevée de ces médicaments n'entraîne pas une plus grande destruction de l'organisme.

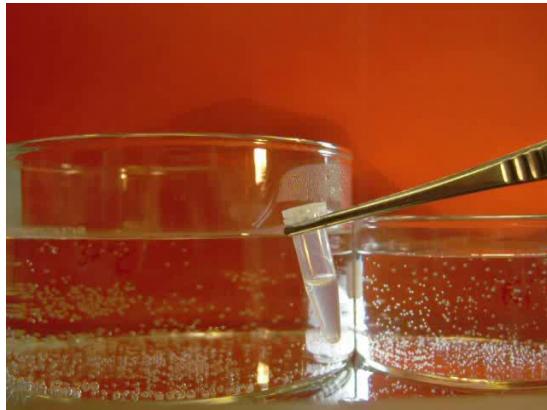
- Optimum = par exemple, lorsque le temps pendant lequel le médicament reste au-dessus de la CMI est égal ou supérieur à 50 % de l'intervalle de dosage.
- Ces caractéristiques de base sont pertinentes pour les traitements systémiques.

Il reste à définir comment elles se traduisent dans le cas d'une infection par biofilm ou d'une application locale d'antibiotiques. Mais il est certain qu'elles sont utiles lors de la sélection des agents antibiotiques, des matériaux et des cinétiques de libération ciblés.



Source: Expert Rev Resp Med © 2012 Expert Reviews Ltd

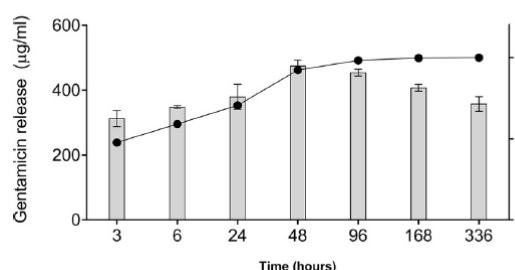
# VÉHICULE D'ADMINISTRATION D'ANTIBIOTIQUES THERMOGÉLIFIÉ



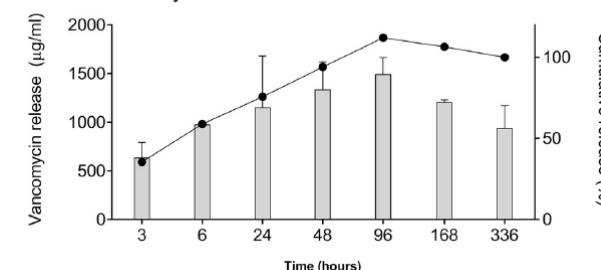
Tailoring thermoreversible hyaluronan hydrogels by “click” chemistry and RAFT polymerization for cell and drug therapy. *Biomacromolecules* **2010**, 11(5), 1261-127 Mortisen et al.

- In vitro release profiles and antibacterial activity of the antibiotic-loaded hydrogel. Gentamicin (A) and vancomycin (B) release profiles from the Hydrogel.

A Gentamicin



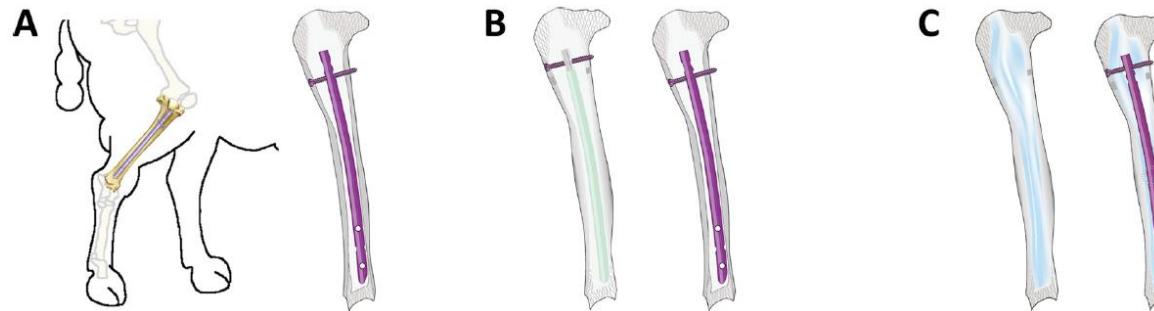
B Vancomycin



A hyaluronic acid hydrogel loaded with gentamicin and vancomycin successfully eradicates chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* orthopedic infection in a sheep model. *Antimicrob Agents Chemother* **2021**, 65:e01840-20. Boot et al.

# TRAITEMENT DES INFECTIONS À SARM : VANCOMYCINE + GENTAMICINE DANS HYDROGEL THERMOGÉLIFIÉ

Calendrier et protocoles de traitement pour le traitement par échange en deux étapes de l'ODRI chronique à SARM chez les moutons.

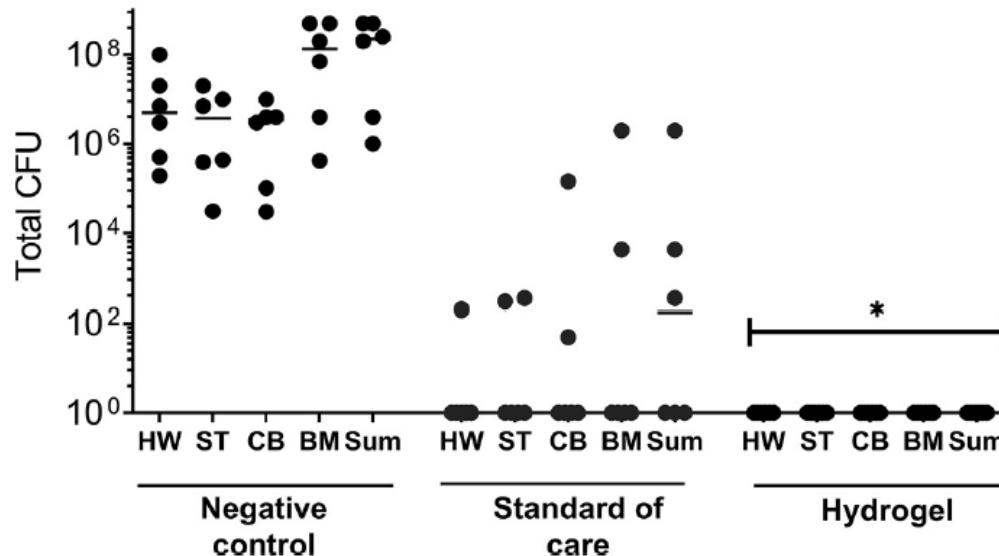


D	Negative control	Standard of care	Hydrogel
Treatment description	MSSA IV therapy with ALBC*	MRSA IV therapy with ALBC**	MRSA IV therapy with hydrogel
Infection phase		8 weeks	
Local antibiotics at RSx1	ALBC (Gent & Vanc)	ALBC (Gent & Vanc)	Hydrogel (Gent & Vanc)
Systemic antibiotics (2 weeks)	Systemic cotrimoxazole	Systemic Vanc	Systemic Vanc
Local antibiotics at RSx2	None	None	Hydrogel (Gent & Vanc)
Systemic antibiotics (4 weeks)	None	Rifampicin and cotrimoxazole	Rifampicin and cotrimoxazole

A hyaluronic acid hydrogel loaded with gentamicin and vancomycin successfully eradicates chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* orthopedic infection in a sheep model. *Antimicrob Agents Chemother* 2021, 65:e01840-20. Boot et al.

# RÉSULTATS BACTÉRIOLOGIQUES DU TRAITEMENT DE L'INFECTION

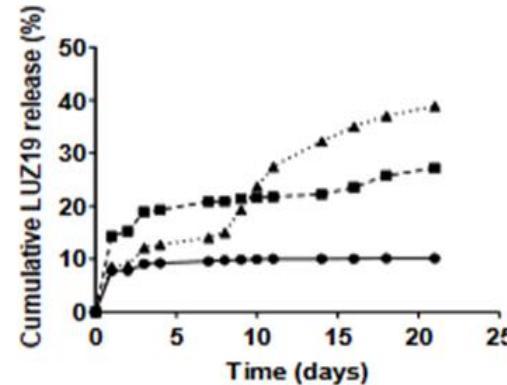
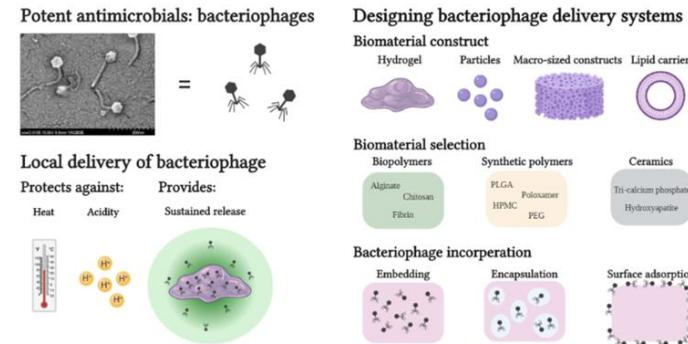
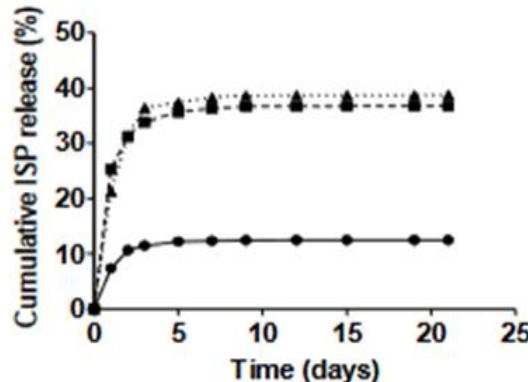
Bactériologie après euthanasie. \* P>0,05 par rapport au contrôle négatif. HW, matériel ; ST, tissus mous ; CB, os cortical ; BM, moelle osseuse.



A hyaluronic acid hydrogel loaded with gentamicin and vancomycin successfully eradicates chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* orthopedic infection in a sheep model. *Antimicrob Agents Chemother* **2021**, 65:e01840-20. Boot et al.

# ADMINISTRATION LOCALE DE BACTÉRIOPHAGES POUR LE TRAITEMENT ET LA PRÉVENTION DES INFECTIONS BACTÉRIENNES.

Frontiers in microbiology, 2020 11, 538060  
Rotman, et al.



Alginate chitosan microbeads and thermos-responsive hyaluronic acid hydrogel for phage delivery. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2023 79, 103991, Rotman et al.

**MERCI**

Eglin David

Ecole des Mines de  
Saint-Etienne,  
Carnot M.I.N.E.S

david.eglin@emse.fr



Merci

