



HAL
open science

Étude des courbes d'élu­tion et des propriétés anti-bactériennes des implants de tantale imprégnés de vancomycine

Pierre Sautet

► **To cite this version:**

Pierre Sautet. Étude des courbes d'élu­tion et des propriétés anti-bactériennes des implants de tantale imprégnés de vancomycine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02615241

HAL Id: dumas-02615241

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02615241>

Submitted on 22 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Etude des courbes d'éluion et des propriétés anti-bactériennes des
implants de tantale imprégnés de vancomycine**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 5 Octobre 2018

Par Monsieur Pierre SAUTET

Né le 2 juillet 1988 à Colombes (92)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de CHIRURGIE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur ARGENSON Jean-Noël

Président

Monsieur le Professeur FLECHER Xavier

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) OLLIVIER Matthieu

Directeur

Monsieur le Docteur GIORGI Hadrien

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiatisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUBE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OUDIN Claire (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
 VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
 GREILLIER Laurent (PU-PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

Monsieur le Professeur Argenson, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Juste après les résultats de l'ECN, vous aviez été disponible pour répondre à mes interrogations. 5 ans plus tard, je sais que cela est encore le cas. Je suis ravi de faire mon clinicat dans votre service, où la formation est de qualité.

Monsieur le Professeur Flecher, vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury. Vous avez accepté sans hésiter -et peu de temps avant l'échéance- de répondre favorablement à ma demande. Travailler dans un futur proche à vos côtés, est un privilège.

Monsieur le Docteur Ollivier, tu as dirigé ce travail avec une obstination folle. Tu y as toujours cru et tu m'as soutenu pour mener à bien ces travaux. Tous les internes d'orthopédie de Marseille savent combien tu es important pour notre formation et je suis très reconnaissant d'avoir pu travailler avec toi.

Monsieur le Docteur Giorgi, je te remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Tu es la note émotion. J'ai fait partie de ta première équipe d'internes et tu m'as énormément appris sur la chirurgie. Mais plus important encore, nous échangeons régulièrement hors de l'hôpital et c'est toujours un bonheur.

REMERCIEMENTS

A Morgane. Merci de m'avoir accompagné pour ce voyage à Marseille. Après 108 mois ensemble, tu attends ce que nous avons réussi de mieux : un petit prince. Une sacrée aventure nous attend !

A mes parents, qui ont adaptés leurs vies pour rendre la nôtre moins compliquée. Vous pouvez être fiers de vous.

A Antoine. Parfois différents, souvent proches. Tu es le grand frère. Tu as formé avec Hanna une magnifique petite famille. Un modèle pour nous.

A Julien, nous sommes si fiers de ta réussite. Je sais que tu seras toujours là pour nous.

A mamie, ta tendresse et ta bienveillance ont bercés notre enfance. Tous tes petits-enfants s'accordent à le dire.

A Carmen, Eléonore et Bernard, Jacques qui doivent être surpris de là-haut.

A ma famille : Fifi et Olivier, Bruno, Michèle et mes cousines, François et Véronique, JB, Nicolas et sa troupe, Martine et Robert, Valérie et Magali avec leurs familles.

A mes amis Parisiens depuis nos années de médecine –le Fat Crew- Philippe Nefyu, Paul, Totor, Arthur Gégé, Petit, Tinmar, Eloi, Guy, Blue, Arilès, Charles So, Alex L.

A mes amis Marseillais : Bastien et Céline. Marcus, Delphine et Maeva. Anne-Saucisse et Guillaume. JC, Matt Chivot, Lysa et Gautier, mon Lt Anger.

A mes amis, tout simplement : Les Cantier, Maeva et Justin, Romain, Pierre E, Mathias, Charles A, Thibault D.

A Thibaut M, sans qui ce travail n'aurait pas pu voir le jour.

A tous mes co-internes. On a passé de bons moments durant ces 5 années ! Marcus, Maeva, Delphine et Abdou ; Dimitri et FX ; Marion, Marie et JC ; Naïma, Aurélie, Florent ; Maxime M, Paul, Alexandre C, Doudou, Johanna, JB ; Alex B, Mickaël ; Adrien R, Julie, Pauline M, Sylvain G ; Matthieu C, Yassine B, Daniel C, Quentin, Matthieu Caris ; Olivier, Sharon, Lior, Johanna, David, Victoire et Judie ; Arthur et Stéphane.

Au Professeur S. Parratte, à l'origine de ce projet. Vous savez l'admiration que j'ai pour vous.

A tous les chefs de cliniques et assistants qui m'ont encadré pendant cette longue formation : Lucile, Kevin, Hadrien, Emilie et Sébastien, Jaafar, Matthieu, Guillaume, Monique et Sylvain, Stéphanie, Max F, JD, JS, Matthieu S et Antoine, Paul.

A l'orthopédie PACA, tous m'ont également beaucoup transmis : Damien L, POP, Pr Tropiano, Pr Blondel, l'équipe de l'HIA Saint-Anne, Pr Curvale et Rochwerger, Pr Jouve, l'équipe du CH d'Aix, R Gravier.

Au Professeur T. Bauer, qui m'a accueilli dans son service et dont je garderai un souvenir impérissable. Rigueur et humour jalonnent le service.

Étude des courbes d'élution et des propriétés antibactériennes
des implants de tantale imprégnés de vancomycine.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	7
2. PARTIE 1 : Étude des courbes d'éluion des implants de tantale poreux imprégnés de vancomycine.....	10
2.1 Matériels et méthodes.....	10
2.1.1 Étude des propriétés d'éluion de la vancomycine	
2.1.2 Variation de la concentration en vancomycine des bains de chargement	
2.1.3 Variation de la durée de chargement	
2.1.4 Analyses statistiques	
2.2 Résultats.....	13
2.2.1 Étude des propriétés d'éluion de la vancomycine.	
2.2.2 Variation de la concentration en vancomycine des bains de chargement.	
2.2.3 Variation de la durée de chargement.	
2.3 Discussion.....	18
3. PARTIE 2 : Étude des propriétés anti-bactériennes des implants de tantale poreux imprégnés de vancomycine.....	21
3.1 Matériels et méthodes.....	21

3.2 Résultats.....	23
3.3 Discussion.....	29
4. REFERENCES.....	33

INTRODUCTION

Les projections aux Etats-Unis pour l'année 2030, du nombre de procédures de prothèses totales de genoux (PTG) et hanches (PTH) – de première intention- sont de 3 480 000 et de 572 000 respectivement. Le nombre de reprises prothétiques de genou devrait croître de +601% et de hanche de +137% sur la période 2005-2030.¹ Des évolutions similaires sont attendues en Europe. Les infections périprothétiques (IPP) sont la principale cause de reprises chirurgicales.² L'incidence est estimée à 2% pour les PTG et de 1% pour les PTH de première intention.³ Le germe le plus fréquemment retrouvé est le *Staphylococcus aureus* : celui-ci est incriminé dans 49% des IPP en Europe.⁴ Le pourcentage de *S. aureus*, incriminés lors des IPP, résistant à la méticilline (SARM) est de 12,8% en Europe et 48% aux Etats-Unis.⁴ La vancomycine est efficace contre une grande majorité de SARM et en accord avec la littérature récente, semble être l'antibiotique le moins toxique pour l'environnement osseux local.^{5,6}

De multiples procédés ont été évalués pour prévenir et traiter les IPP. Le ciment aux antibiotiques est fréquemment utilisé lors des PTG de première intention et lors des chirurgies prothétiques de reprises en deux temps avec des *spacers* temporaires.⁷ Les principaux avantages sont : délivrance à des doses bien supérieures que lors de l'administration parentérale et n'entraînant pas de toxicité systémique.⁸⁻¹³ Ils permettent, également, d'atteindre des zones peu vascularisées, inaccessibles aux traitements intra-veineux.^{14,15}

Ces dernières années, la tendance est à l'utilisation d'implants métaphysaires non cimentés lors des reprises prothétiques de hanche et de genou.¹⁶⁻¹⁸ A l'heure actuelle, sur le marché des implants orthopédiques, plusieurs produits sont disponibles pour ces chirurgies. Les implants

de tantale poreux ont été les premiers sur ce marché et de nombreuses séries clinico-radiologiques sont référencées.¹⁹⁻²²

Le tantale est un biomatériau très intéressant car il présente une faible raideur, une grande porosité (75-80%). Il est biocompatible et favorise l'ostéointégration.^{23,24}

Tokarski a récemment montré que le taux d'IPP après reprises prothétiques de hanche était plus faible lorsqu'ils utilisaient des implants de reconstruction de tantale que de titane. Ils émettaient que le tantale pourrait avoir des propriétés antibactériennes intrinsèques. Leurs hypothèses étaient que : le tantale permettrait une meilleure ostéo-intégration et oblitérerait les espaces morts, que la structure microscopique du tantale ainsi que la présence de charges à sa surface seraient hostiles aux agents microbiens.²⁵

Cependant, une étude *in vitro* récente a réfuté l'hypothèse que le tantale avait des propriétés antimicrobiennes intrinsèques.²⁶

Sur la base de la richesse des données entourant l'utilisation du ciment aux antibiotiques et l'utilisation croissante des implants de tantale poreux, nous avons cherché à déterminer, à travers deux études *in vitro*, l'efficacité et la fiabilité de ces implants à délivrer des antibiotiques.

La première étude s'intéresse au relargage des antibiotiques en milieu liquide et donc l'étude des courbes d'éluion dans le temps. Nos objectifs étaient de comparer le relargage entre (1) des cylindres de tantale et des cylindres lisses de chrome-cobalt, (2) différentes concentrations initiales des bains de vancomycine, (3) des durées d'imprégnation variables des implants.

La seconde étude s'intéresse au relargage en milieu solide d'antibiotiques. A notre connaissance, aucune étude n'a évalué le potentiel effet antibactérien des antibiotiques délivrés par des implants de tantale poreux. Ainsi, nos objectifs étaient de comparer (1) la durée moyenne de relargage d'antibiotiques, (2) les Zones d'Inhibitions (ZI) moyennes à chaque intervalle entre des cylindres de tantale poreux imprégnés de vancomycine et des cylindres de ciment chargés de vancomycine (ALBC), (3) d'évaluer le potentiel antibactérien intrinsèque du tantale poreux, lors d'une étude *in vitro* sur des milieux de diffusion contre le *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM).

PARTIE 1 : Étude des courbes d'élution des implants de tantale poreux imprégnés de vancomycine.

MATERIELS ET METHODES

Des cylindres de tantale poreux (1 cm³, poids : 4 grammes) ont été spécialement usinés (Trabecular Metal™ ; Zimmer-Biomet; Warsaw, IN) et stérilisés pour cette étude.

Étude des propriétés d'élution de la vancomycine.

La première étape s'intéressait à l'étude des propriétés d'élution de la vancomycine à partir de 10 cylindres de tantale imprégnés d'une solution de vancomycine selon le protocole décrit ci-dessous. La solution de vancomycine [50 mg/mL] était constituée par l'ajout de 20 mL d'eau stérile pour injection (H₂O, pH 5.5, osmolarité : 0 mOsmol/L ; Lavoisier, France) à 1 gramme de vancomycine en poudre (Sandoz, France). Chaque cylindre de tantale était placé dans un récipient individuel et complètement recouvert par la solution de vancomycine. Les contenants étaient conservés à température ambiante et la durée de chargement des cylindres était d'une heure. Après cette période de chargement, les cylindres étaient prélevés avec des pinces stériles et immergés dans 5 mL de solution tampon de phosphate salin (PBS : pH 7.4).

Pour étudier les propriétés d'élution de la vancomycine, un échantillon de 1,5 mL était prélevé pour chaque cylindre après 1 heure d'immersion. Ensuite, chaque cylindre était transvasé à l'aide de pinces dans un nouveau récipient contenant 5 mL de PBS frais. Ce procédé était répété à J1, J2, J3 et J5 (Figure 1).

Dix cylindres lisses de chrome-cobalt (1 cm³) formaient le groupe contrôle et le même protocole était appliqué pour chacun d'eux.

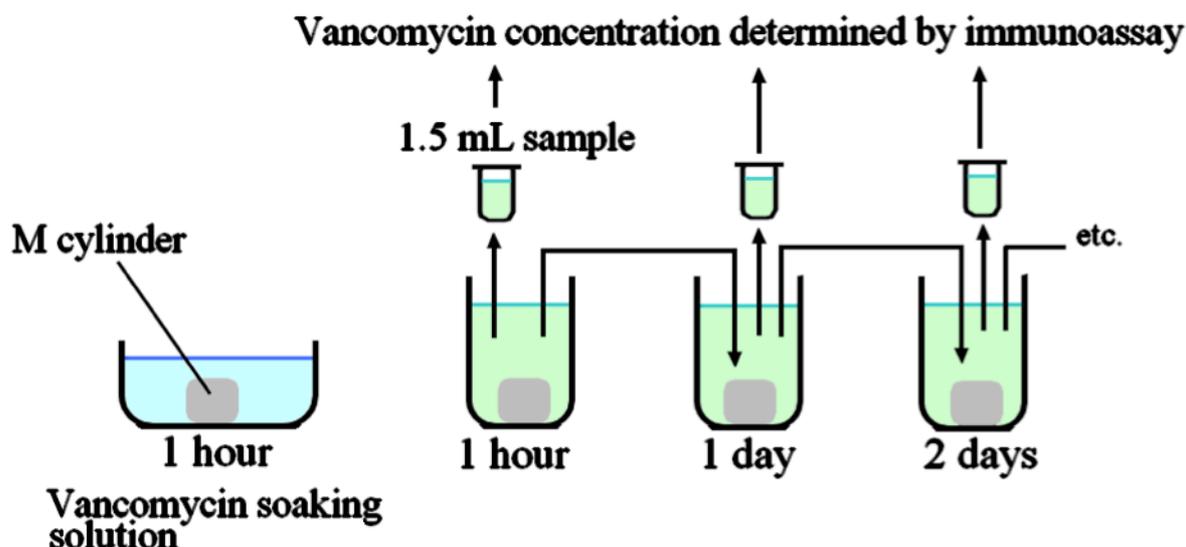


Figure 1. La concentration de vancomycine est déterminée par immunofluorescence aux différents intervalles. M cylinder: Metal cylinder

Variation de la concentration en vancomycine des bains de chargement.

A la suite de cette première étape, l'impact de l'effet « rinçage » ainsi que la modification de la concentration des bains de vancomycine ont été étudiés sur des cylindres de tantale poreux et de chrome-cobalt. Pour évaluer l'effet « rinçage », 10 cylindres de tantale ainsi que 10 cylindres de chrome-cobalt étaient rincés avec 5 mL d'une solution de PBS avant chaque nouvelle immersion dans la solution de PBS. Pour évaluer le taux de saturation en vancomycine, 10 cylindres de tantale et 10 cylindres de chrome-cobalt étaient chargés avec une solution de vancomycine 2 fois plus concentrée (i.e. 2 grammes dilués avec 20 mL d'eau stérile aboutissant à une concentration de [100 mg/mL]).

Variation de la durée de chargement.

Pour évaluer l'impact du temps d'imprégnation par la vancomycine, trois groupes de 10 cylindres de tantale poreux et de 10 cylindres de chrome-cobalt étaient utilisés. Le temps de

chargement était de : 5, 15 et 30 minutes. La concentration des bains était identique à celle du groupe référence, à savoir une concentration de vancomycine de [50 mg/mL]. Le protocole d'élution était identique à celui décrit précédemment et les comparaisons effectuées avec le groupe 1 heure, référent.

Pour chaque échantillon, la concentration de vancomycine était mesurée par immunofluorescence polarisée (Cobas Integra 400+ ; Roche Diagnostic, Mannheim, Germany).²⁷ Les échantillons étaient conservés à -40°C et décongelés avant leur analyse. Les valeurs de précision intra et inter-jours variaient de 15%. La valeur limite de détection de vancomycine est de 0,76 mg/L. Le taux de vancomycine était considéré comme bactéricide si la concentration mesurée était supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour *Staphylococcus aureus* (i.e. MIC > 2 µg/mL).²⁸

Analyses statistiques.

La masse de vancomycine larguée par chaque cylindre aux différents temps d'analyse a été calculée en multipliant la concentration de vancomycine mesurée par le volume constant du bain (i.e. 5 mL). Pour évaluer les propriétés d'élution de la vancomycine, les cylindres de tantale ont été comparés aux cylindres de chrome-cobalt à chaque intervalle d'analyse, en utilisant un test non paramétrique, le test de Wilcoxon. Une différence était considérée comme significative si $p < 0,05$ avec un intervalle de confiance à 95%.

Afin d'évaluer l'effet de la concentration des bains, le groupe « tantale 1 heure » avec les concentrations standards était comparé au groupe avec effet « rinçage » et au groupe double dose avec le test de Wilcoxon.

Pour évaluer l'effet de la durée de chargement, les concentrations mesurées étaient comparées entre les groupes 1 heure, 5, 15 et 30 minutes en utilisant le test de Wilcoxon. La taille des échantillons était définie par une analyse *post hoc* basée sur la concentration du groupe 1 heure à H1 (concentration moyenne $3171,9 \pm 25 \mu\text{g/mL}$). Notre analyse permettait de distinguer une différence $> 300 \mu\text{g/mL}$ entre les groupes avec une puissance de 80%. Nous considérons $p < 0,05$ comme statistiquement significatif.

RESULTATS

Étude des propriétés d'éluion de la vancomycine.

La quantité moyenne de vancomycine relarguée par les cylindres de tantale chargés pendant 1 heure est de 20,8 mg, ce qui représente 2,1% de la quantité présente dans le bain initial (Tableau 1). Initialement, le relargage de vancomycine par les cylindres de tantale est important. La concentration maximale moyenne observée à la 1^{ère} heure est de 3172 $\mu\text{g/mL}$ (Tableau 2). La concentration décroît exponentiellement (à J3 = 23,12 $\mu\text{g/mL}$) jusqu'à J5, lorsque le taux de vancomycine devient indétectable (Figure 2). La concentration moyenne de vancomycine du groupe contrôle (cylindres de chrome-cobalt) était de 39,37 $\mu\text{g/mL}$ à la 1^{ère} heure (différence moyenne de 3133 $\mu\text{g/mL}$ avec un IC à 95% [3015–3250]; $p < 0,0001$). A partir de J1, le taux de vancomycine était totalement indétectable pour le groupe des cylindres de chrome-cobalt.

Traitement des cylindres	Nombre d'échantillons	Quantité de vancomycine libérée (mg)				
		1 heure	24 heures	48 heures	72 heures	5 ^E jour
Non rincés	10	15,86 ± 1,26	4,60 ± 0,78	0,20 ± 0,02	0,17 ± 0,02	ND
Rincés	10	5,33 ± 0,72	2,33 ± 0,45	0,12 ± 0,02	0,11 ± 0,02	ND
P		<0,0001	0,02	0,3	0,5	/
Chargement Double-dose	10	24,72 ± 2,59	4,97 ± 0,92	0,30 ± 0,04	0,13 ± 0,03	ND
P		<0,0001	0,5	0,4	0,7	/

Tableau 1. Quantité de vancomycine délivrée par un cylindre de 1 cm³ de tantale poreux, à chaque intervalle. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± DS. ND : Non Détectable

	1 heure	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 5
Ta 5 minutes	2803,46±185,16	258,07±70,51*	19,37±3,13*	4,74±215*	ND
Ta 15 minutes	2687,53±165,18*	251,88±56,23*	14,93±1,98*	4,27±1,78*	ND
Ta 30 minutes	2557,61±168,21*	195,28±65,94*	13,26±4,29*	4,11±2,56*	ND
Ta 1 heure non rincés	3171,9±252,6	919,64±156,3	38,92±4,38	23,12±3,57	ND
Ta 1 heure rincés	1065,23±95.56*	466,20±213,77*	23,72±4,76	21,87±1,49	ND
Ta 1 heure Double-dose	4943,35±278,45**	994,83±173,98	59,73±9,84	25,1±5,61	ND

Tableau 2. Concentration moyenne de vancomycine exprimée en µg/mL.

* Durée des bains d'imprégnation résultant à des concentrations de vancomycine inférieures au groupe référence 1 heure (tous $p < 0.001$)

** Durée des bains d'imprégnation résultant à des concentrations de vancomycine supérieures au groupe référence 1 heure ($p < 0,05$).

Ta : Tantale

ND : Non Détectable

Variation de la concentration en vancomycine des bains de chargement.

La quantité de vancomycine relarguée par les cylindres de tantale rincés était inférieure à la quantité relarguée par les cylindres qui n'ont pas été rincés (Tableau 1). Cependant, cette différence décroît au cours de l'expérience et, à J5, cylindres rincés et non-rincés ne relarguaient plus de vancomycine. La quantité de vancomycine relarguée par le groupe des cylindres chargés avec une solution double-dose ([100 mg/mL]) était significativement plus élevée (24.717 mg) que la quantité de vancomycine relarguée par les cylindres de tantale chargés (15.86 mg) avec la solution standard de vancomycine ([50 mg/mL]) à 1 heure ($p < 0.0001$). De même, la différence s'amenuisait au cours de l'expérience et le taux de vancomycine était indétectable à J5 pour tous les groupes. A J1, le taux de vancomycine était totalement indétectable pour le groupe des cylindres de chrome-cobalt, quel que soit la concentration des bains ou du rinçage.

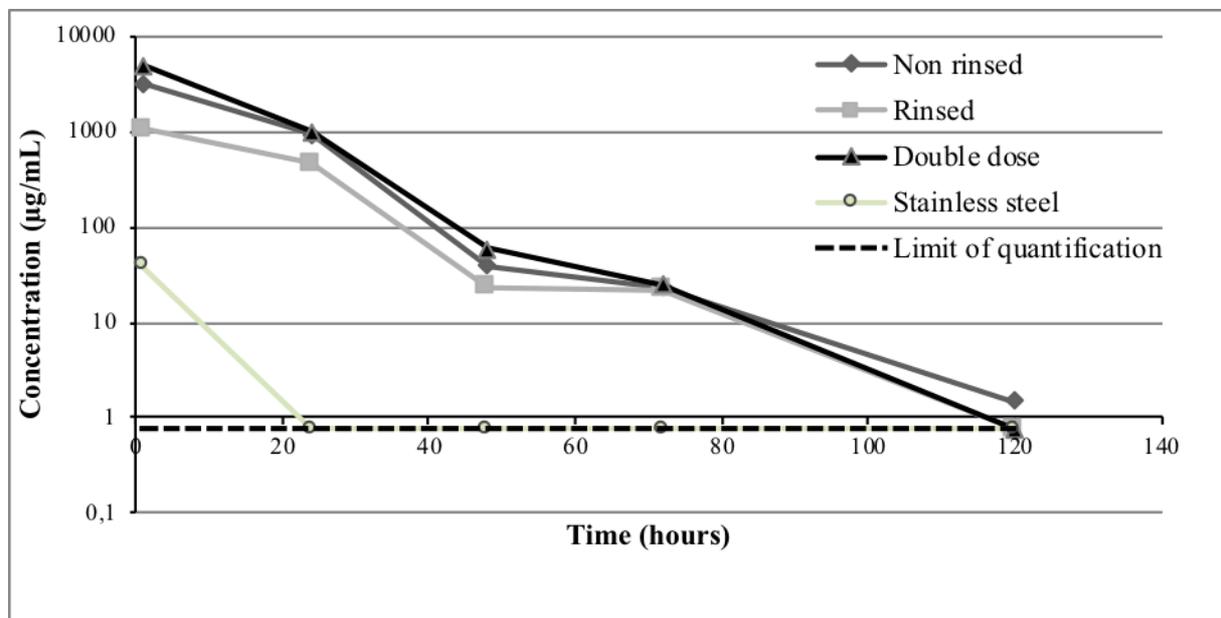


Figure 2. Courbes pharmacocinétiques d'éluion de la vancomycine à partir de cylindres de tantale poreux, en fonction de la dose initiale d'antibiotique, du rinçage. Les concentrations de l'antibiotique sont exprimées en µg/mL.

Variation de la durée de chargement.

La concentration moyenne de vancomycine délivrée par les cylindres de tantale imprégnés de vancomycine pendant des durées plus courtes, respectivement 5, 15 et 30 minutes, était significativement moins importante comparativement au groupe de référence 1 heure ($p < 0,001$ à chaque intervalle excepté pour le groupe 5 minutes à 1 heure). A J1, les concentrations moyennes de vancomycine étaient de 258.07 $\mu\text{g/mL}$ (bain de 5 minutes), 251.88 $\mu\text{g/mL}$ (15 minutes) et 195.28 $\mu\text{g/mL}$ (30 minutes) (Tableau 1 et Figure 3). La concentration moyenne pour chaque groupe diminuait exponentiellement ensuite. A J1, le taux de vancomycine était totalement indétectable pour le groupe des cylindres de chrome-cobalt, quel que soit la durée d'imprégnation des cylindres ($p < 0,001$).

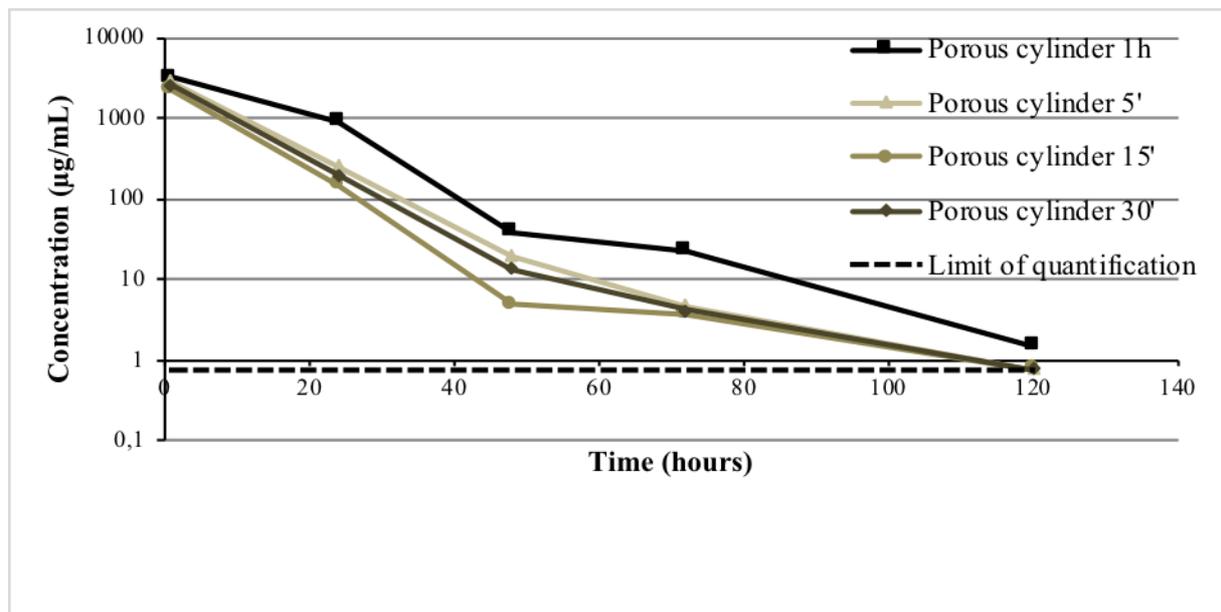


Figure 3. Courbes pharmacocinétiques d'élution de la vancomycine à partir de cylindres de tantale poreux, en fonction de la durée des bains de chargement. Les concentrations d'antibiotiques sont exprimées en $\mu\text{g/mL}$.

DISCUSSION

Alors que le ciment chargé aux antibiotiques est utilisé par la majorité des chirurgiens orthopédistes lors de l'implantation des prothèses de genou de première intention et lors des révisions en deux temps, la tendance récente est la fixation métaphysaire non-cimentée permettant une fixation biologique à long terme. Dans cette étude, nous avons cherché à déterminer si des antibiotiques pouvaient être délivrés via des implants de tantale poreux.

Lors de cette évaluation *in vitro*, nous avons été capables de montrer que des cylindres de tantale ont la capacité de relarguer de la vancomycine pendant 4 jours. Ces cylindres libèrent de manière bien supérieure à des cylindres lisses de chrome-cobalt également imprégnés d'antibiotiques. De plus, la concentration de vancomycine mesurée était dépendante de la durée d'imprégnation des cylindres par l'antibiotique ainsi que de la concentration des bains.

Le taux d'antibiotiques à la 1^{ère} heure était le plus élevé et diminuait ensuite exponentiellement. Le taux important initial était probablement lié au relargage des molécules de vancomycine restant en surface des cylindres. Cette courbe est similaire à celle retrouvée dans les études s'intéressant à l'élution des antibiotiques à partir du ciment ou du ciment phospho-calcique.^{29,30} Dans notre étude, un cylindre de tantale de 1 cm³ est capable d'absorber et relarguer 20 mg du gramme initial de vancomycine. Inversement, concernant le groupe contrôle des cylindres de chrome-cobalt, seule une trace négligeable de vancomycine était détectable à la 1^{ère} heure et indétectable à la 24^{ème} heure. A notre connaissance, cette étude est la première à analyser les propriétés d'élution à partir de cylindres de tantale, ce qui limite les comparaisons avec d'autres études déjà publiées.^{29,30}

Les résultats de notre étude montrent que, même rincés, les cylindres de tantale délivrent de manière significative de la vancomycine pendant 4 jours. Les concentrations mesurées au 3^e jour sont supérieures à la CMI du *Staphylococcus aureus* (2 µg/mL).²⁸ Cela signifie que la vancomycine délivrée peut avoir une activité thérapeutique au moins 3 jours, cylindres rincés. Cette observation confirme notre hypothèse quant au fait que la quantité initiale de vancomycine délivrée est liée aux molécules situées à la surface des cylindres et dans les anfractuosités des pores. Cliniquement, ce rinçage *in vitro* pourrait se comparer au flux sanguin et au lavage effectué lors de la pose d'implants prothétiques, sans modifier excessivement la libération des molécules d'antibiotiques.

Les courbes d'élution du groupe double-dose de vancomycine montraient des concentrations supérieures uniquement à la 1^{ère} heure, par rapport au groupe simple dose. Les travées des cylindres de tantale semblent être saturées par une certaine quantité de vancomycine et l'excès d'antibiotique reste en surface des implants.

La durée d'imprégnation des cylindres par la vancomycine peut avoir une implication clinique essentielle pour les chirurgiens lors du temps opératoire de la pose des implants. Dans cette étude, la durée de référence était de 1 heure, mais nous l'avons comparée à différentes durées : 5, 15 et 30 minutes aux mêmes concentrations de vancomycine. Bien que nous n'ayons pas retrouvé de différences entre les 3 groupes (5, 15 et 30 minutes) aux différents intervalles, toutes les concentrations étaient significativement plus faibles que le groupe 1 heure. Cependant, il est important de noter que les concentrations mesurées -pour les groupes 5,15 et 30 minutes- à tous les intervalles étaient supérieures à la CMI du *Staphylococcus aureus*.²⁸

La limite principale de cette étude est que les résultats *in vitro* pourrait ne pas refléter le relargage *in vivo* de la vancomycine. Cependant, notre méthodologie est robuste avec l'étude de concentrations différentes de vancomycine étudiée, des durées de bains variées et l'évaluation de l'effet rinçage. Le protocole de base de notre étude est similaire à certains déjà publiés et validés dans la littérature.²⁹⁻³¹ La seconde limite, est que nous avons étudié un seul antibiotique, la vancomycine. Le traitement des infections ostéo-articulaires inclut un panel d'antibiotiques plus large, et des études futures permettront de réaliser ces mêmes expériences avec différents antibiotiques. Également, nous n'avons étudié qu'un seul type de biomatériau actuellement utilisé en orthopédie pour combler les pertes osseuses lors des reprises prothétiques. Des études similaires devront être menées à l'avenir avec d'autres biomatériaux.

En conclusion, le principal résultat de notre étude est que des cylindres de tantale poreux sont capables de relarguer de la vancomycine *in vitro* à des doses bien supérieures à celles relarguées par des cylindres de chrome-cobalt. Des concentrations plus élevées de vancomycine ont été retrouvées lorsque la concentration des bains d'imprégnation était plus grande, que les cylindres n'étaient pas rincés et lorsque l'imprégnation était de 1 heure. L'ensemble des résultats est encourageant notamment pour les chirurgies complexes de 1^{ère} intention et les chirurgies de reprises, où la fixation biologique métaphysaire est essentielle et le risque infectieux plus important.

PARTIE 2 : Étude des propriétés antibactériennes des implants de tantale poreux imprégnés de vancomycine.

MATERIELS ET METHODES

Afin d'étudier les propriétés antibactériennes des implants de tantale poreux chargés d'antibiotiques, 10 cylindres en Trabecular Metal (1 cm³, 4 grammes), étaient spécifiquement usinés par le laboratoire Zimmer (Warsaw, Indiana, USA). Tous les cylindres étaient stérilisés avant le début de l'expérience. Les solutions de chargements étaient préparées en ajoutant à 1 gramme de vancomycine en poudre (Sandoz, Holzkirchen, Allemagne), 20 mL d'eau stérile pour injection (H₂O, pH 5.5, osmolarité 0 mOsmol/L, Lavoisier, France). Ensuite, chaque cylindre était immergé dans la solution de vancomycine dans un récipient individuel durant une heure, à température ambiante.

Dix cylindres de ciment chargés aux antibiotiques (1 cm³) ont été créés pour former notre principal groupe contrôle (Palacos bone cement; Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Allemagne). La préparation des cylindres était standardisée en utilisant des moules stériles. Une dose de 40 grammes de poudre de Poly(méthyl méthacrylate) était utilisée. Un gramme de vancomycine en poudre était ajouté au ciment. Le mélange était fait à la main dans un récipient pendant 30 secondes. Ensuite, la phase liquide (20 mL de monomère méthyl méthacrylate) était ajoutée et l'ensemble était de nouveau mélangé pendant 60 secondes. Encore pâteux, la préparation du ciment était déposée dans les moules afin de créer des cylindres de 1 cm³.

Parallèlement, un cylindre de tantale poreux était chargé pendant 1 heure dans une solution d'eau stérile (H₂O, pH 5.5, osmolarité 0 mOsmol/L, Lavoisier, France) et un autre cylindre

était plongé dans une solution tampon de phosphate alcalin (PBS), constituant des groupes contrôles et limitant les biais de mesures (Figure 1).

Agent bactérien	SASM	SASM
Groupe cylindres imprégnés d'antibiotiques	10 cylindres de tantale poreux avec une solution de vancomycine 50 mg/mL	10 cylindres de ciment avec une 1 dose de vancomycine (1 gramme pour 40 g de PMMA)
Groupe contrôle PBS	1 cylindre de tantale poreux	1 cylindre de ciment
Groupe contrôle ESI	1 cylindre de tantale poreux	1 cylindre de ciment

Figure 1 : Schéma de l'étude. SASM : *Staphylococcus aureus* Sensible à la Méricilline. PBS : solution tampon de phosphate salin. ESI : Eau stérile pour injection. PMMA : polymère de poly(méthacrylate de méthyle).

Les échantillons étaient testés pour inhiber la souche *Staphylococcus aureus* Sensible à la Méricilline (SASM), sur milieux de diffusion. Les souches de *S. aureus* étaient confirmées comme étant sensibles juste avant l'expérience. Des géloses Mueller-Hinton étaient inoculées avec une solution contenant 0,5 MacFarland de SASM, à l'aide d'un écouvillon en coton stérile.

Pour déterminer l'activité antibactérienne, les cylindres de tantale et ciment étaient déposés au centre des géloses chaque échantillon était placé en utilisant des pinces stériles. Les géloses étaient mises à incuber à 37°C pendant 1 heure. Quotidiennement, chaque échantillon était

prélevé et déposé sur une nouvelle plaque inoculée afin de simuler une nouvelle « attaque bactérienne ». Toutes les manipulations ont été réalisées sous une hotte à flux laminaire. Chaque jour, la zone d'inhibition (ZI) était analysée : le diamètre était mesuré en millimètre en utilisant un pied à coulisses et automatiquement (Scan 1200- Interscience). Le diamètre des cylindres (10 mm) était soustrait à la mesure de la ZI. Afin d'évaluer la reproductibilité intra et inter-observateurs de nos mesures, les ZI mesurées avec le pied à coulisses ont été réalisées deux fois par le même observateur entraîné (intra-observateurs) et comparé aux mesures automatiques (inter-observateurs). Des photographies hautes-définitions des géloses étaient réalisées quotidiennement. Les coefficients de corrélations inter-classe (inter et intra-observateurs) montraient une reproductibilité presque parfaite pour la mesure des ZI (ICC 0.97 [0.94-1] and ICC 0.97 [0.95-1] respectivement).

Analyse statistique

Les paramètres étudiés étaient exprimés en moyenne et déviation standard.

Les différences entre les deux groupes étaient évaluées en utilisant un test non paramétrique dû à la taille de notre échantillon. A partir de données déjà publiées sur les ZI du ciment aux antibiotiques, notre échantillon de cylindres était suffisant pour distinguer une différence de > 3 mm avec une déviation standard attendue de 2 mm et une puissance statistique > 90%.

RESULTATS

Les implants de tantale poreux imprégnés de vancomycine peuvent inhiber l'agent bactérien SAMS pendant au moins 12 jours alors que le relargage de la vancomycine par les cylindres de ciment se faisait sur 9 jours (Figure 2 et 3).

Les ZI moyennes décroissaient exponentiellement pour les deux groupes. Le groupe des cylindres de tantale imprégné d'antibiotique avait une ZI moyenne significativement plus importante que celle du groupe des cylindres de ciment chaque jour ($p < 0,05$; Figure 4).

Au 1^{er} jour, la ZI moyenne était de 28,6 mm pour le groupe des cylindres de tantale imprégnés de vancomycine et était de 19,8 mm pour le groupe ALBC ($p < 0,05$). Au 4^e jour, la ZI moyenne était de 15,6 mm pour le groupe des cylindres de tantale imprégnés de vancomycine et était de 10,7 mm pour le groupe ALBC ($p < 0,05$). Au 8^e jour, la ZI moyenne était de 7,8 mm pour le groupe des cylindres de tantale imprégnés de vancomycine et était de 5,0 mm pour le groupe ALBC ($p < 0,05$). Au 10^e jour, la ZI moyenne était de 3,8 mm pour le groupe des cylindres de tantale imprégnés de vancomycine et était de 0 mm pour le groupe ALBC ($p < 0,05$) (Figure 4 et tableau 1).

Les implants de tantale imprégnés avec de l'eau stérile montraient un effet d'inhibition pour seulement deux jours, alors que le groupe contrôle de cylindres de tantale imprégnés avec du PBS ne montraient aucune inhibition (Tableau 1).

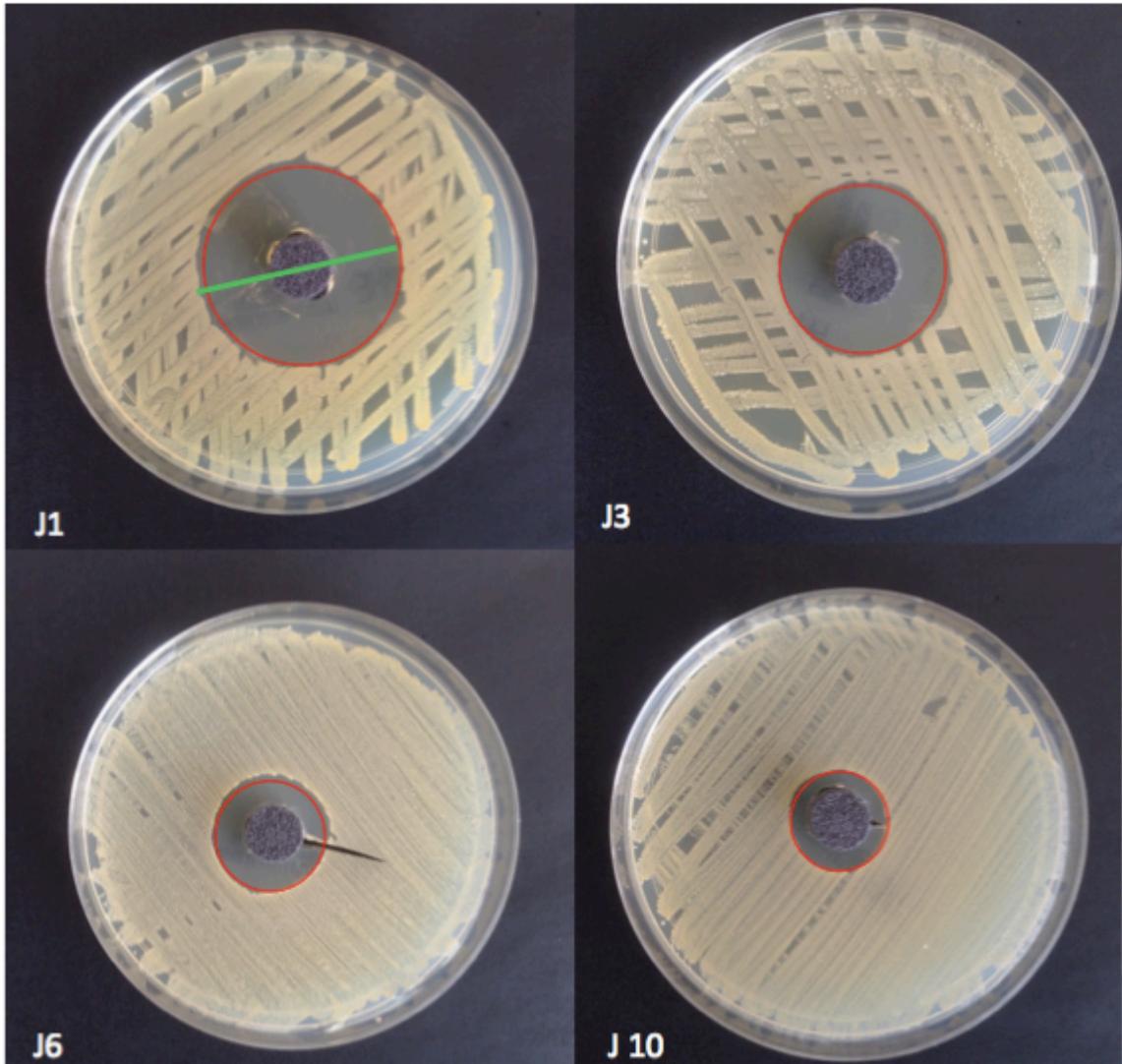


Figure 2 : Cylindres de tantale poreux imprégnés de vancomycine déposés sur des géloses Mueller-Hinton, inoculées à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline. Les ZI sont mesurées en millimètres quotidiennement (i.e, le diamètre des cylindres, 10 mm, était soustrait)

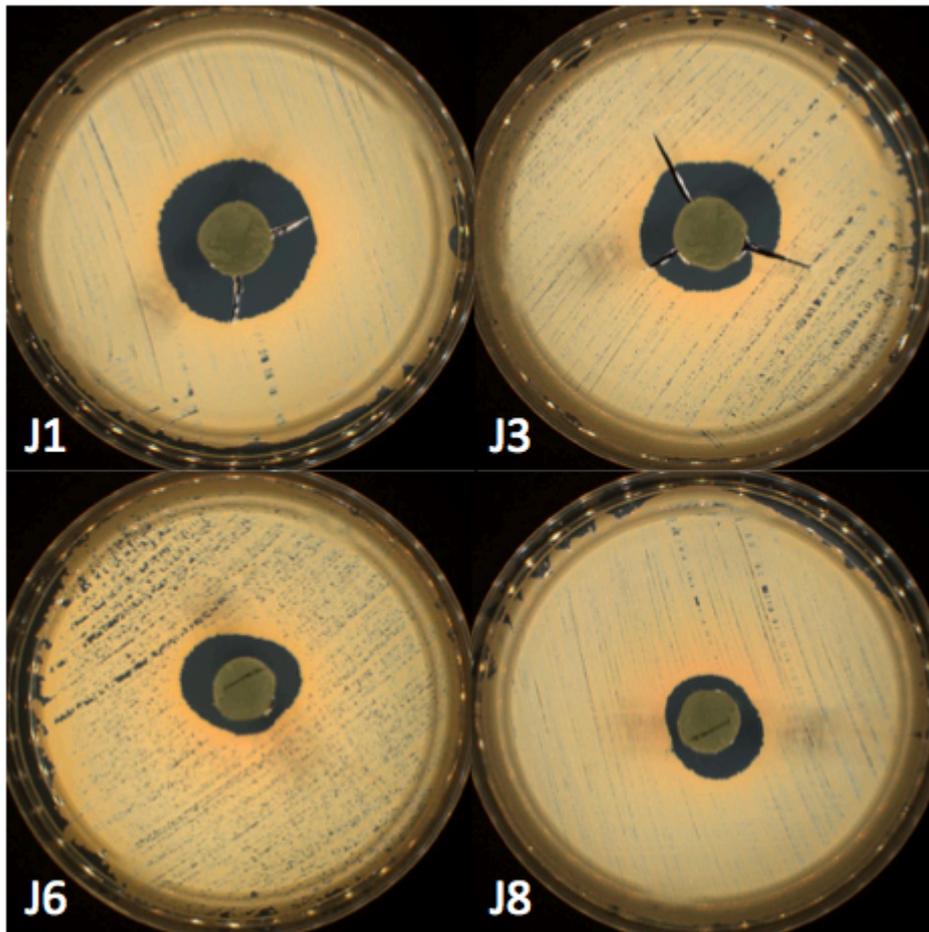


Figure 3 : Cylindres de ciment aux antibiotiques déposés sur des géloses Mueller-Hinton, inoculées à *Staphylococcus aureus* sensible à la Méricilline. Les ZI sont mesurées en millimètres quotidiennement (i.e, le diamètre des cylindres, 10 mm, était soustrait)

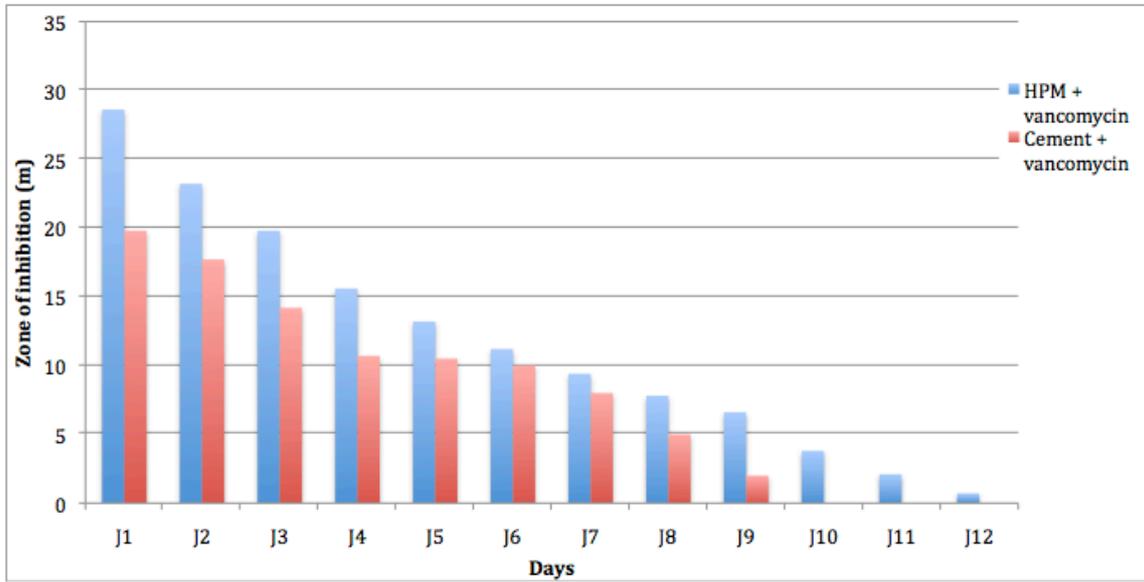


Figure 4 : Moyennes des ZI des cylindres de tantale et ciment exprimés en millimètres.

Echantillons	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12
ZI moyenne des cylindres de Ta (mm)	28.6	23.2	19.8	15.6	13.2	11.2	9.4	7.8	6.6	3.8	2.1	0.7
ZI moyenne des cylindres de ciment (mm)	19.8	17.7	14.2	10.7	10.5	10	8	5	2	0	/	/
p	p<10 ⁻⁴	p<0,05	NS									
Tantale poreux + ESI (mm)	20	15	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Tantale poreux + PBS (mm)	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Tableau 1 : Moyenne des ZI exprimées en millimètres. ESI : Eau stérile pour injection. PBS : solution tampon de phosphate salin. NS : non significatif.

DISCUSSION

Les implants de tantale poreux bénéficient, depuis quelques années, d'un intérêt scientifique grandissant de la part de la communauté orthopédique.^{25, 32, 33, 34} Récemment, le taux d'infections péri-prothétiques après chirurgie de reprises prothétiques de hanche avec des implants de tantale était plus faible que lorsque des implants de titane étaient utilisés.²⁵ Les auteurs concluaient que le tantale pourrait avoir des propriétés intrinsèques antibactériennes. Ils étayaient leur propos avec trois hypothèses : le tantale permet une meilleure ostéo-intégration que les implants en titane ce qui oblitérerait les espaces morts ; la structure microscopique du tantale ainsi que la présence de charges à sa surface seraient hostiles aux agents microbiens. La possibilité que le tantale ait des propriétés intrinsèques antibactériennes a été étudiée encore plus récemment par Harrison et al.²⁶ A partir de ces études, nous avons émis l'hypothèse que des implants de tantale pourraient délivrer des antibiotiques en milieu solide et l'utilisation future d'implants imprégnés diminuerait le taux d'infection péri-prothétiques. Ainsi, nos objectifs étaient de comparer (1) la durée moyenne de relargage d'antibiotiques, (2) les Zones d'Inhibitions (ZI) moyennes à chaque intervalle entre des cylindres de tantale poreux imprégnés de vancomycine et des cylindres de ciment chargé de vancomycine (ALBC), (3) d'évaluer le potentiel antibactérien intrinsèque du tantale poreux, lors d'une étude *in vitro* sur des milieux de diffusion contre le *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM).

Nos résultats démontrent que les cylindres de tantale chargés de vancomycine peuvent inhiber et délivrer des antibiotiques pendant au moins 12 jours dans un milieu de diffusion. De plus, les moyennes de ZI chaque jour était significativement plus importante dans le groupe des cylindres de tantale imprégnés de vancomycine que dans le groupe ALBC.

Notre protocole présente deux limites majeures : en tant qu'expérience *in vitro* de relargage d'antibiotiques par des cylindres de tantale, d'un modèle *in vivo*, le comportement des molécules d'antibiotiques délivrés au sein d'une articulation par ces implants ne peut être qu'une approximation. Nous notons que les milieux de diffusion enrichis (i.e. géloses Mueller-Hinton) ne représentent pas exactement l'environnement *in vivo*. Secondairement, nous sommes incapables de déterminer la concentration exacte de vancomycine présente au sein des cylindres de tantale avant qu'ils ne soient placés sur les géloses. Comme la concentration des bains de vancomycine ([50 mg/mL]) était équivalente pour chaque bain et les cylindres identiques, nous estimons que tous les cylindres étaient chargés par la même quantité d'antibiotiques. Malgré ces limites, il s'agit d'une étude contrôlée avec des cylindres de ciment aux antibiotiques qui demeure le *gold standard* pour prévenir les infections péri-prothétiques.³⁵ Notre protocole était basé sur la mesure quotidienne des zones d'inhibition par une règle millimétrée et une mesure automatique. La reproductibilité inter et intra-observateurs des mesures était jugée comme presque parfaite par le calcul des coefficients de corrélation intra-classe.³⁶ Le diamètre des ZI diminuait chaque jour, démontrant que les cylindres de tantale poreux libéraient de la vancomycine jusqu'à épuisement.

Peu d'études se sont intéressées au potentiel d'inhibition d'un biomatériau imprégné d'antibiotique envers un agent bactérien. Chang et al rapportaient les résultats d'une étude *in vitro* de cylindres de ciments chargés en antibiotiques (1 gramme de vancomycine pour 40 g de ciment PMMA) contre le SARM.³⁷ Les résultats montraient une inhibition pendant deux jours. Leur protocole était sensiblement différent du nôtre : chaque cylindre de ciment était immergé dans un récipient contenant du PBS et quotidiennement, le surnageant était prélevé, alors que du PBS frais remplaçait le liquide soustrait. L'activité antibactérienne était déterminée par la technique de micro-dilution en milieu liquide. Plus récemment, Yuenyongviwat et al décrivaient les effets d'inhibition de la vancomycine envers le SARM à

partir de *spacers* en ciment.³⁸ Ils concluait que le ciment avait une activité antibactérienne durant quatre semaines. De même, ils collectaient les surnageants à partir d'un protocole d'éluion des échantillons, qui étaient ensuite déposés sur des géloses ensemencées. Cependant, les doses d'antibiotiques étaient différentes entre nos deux études (4 grammes pour chacun de leurs *spacers* pour 1 gramme pour l'ensemble de notre préparation). Or comme l'a démontré l'étude de Chang, la durée de l'activité bactérienne dépend de la dose initiale d'antibiotique. Nous pensons qu'une seule goutte de solution contenant des molécules d'antibiotiques peut inhiber un germe sur une faible surface en conditions *in vitro*. Nous avons préféré utiliser un échantillon solide (les cylindres de tantale et ciment), qui a été imprégné d'antibiotique uniquement le premier jour. Nous pensons que notre protocole permet une estimation plus proche des conditions *in vivo*.

Un des principaux avantages des antibiotiques délivrés localement est qu'ils peuvent être administrés à des concentrations bien supérieures que par voie parentérale, sans toxicité systémique.^{7, 9, 10, 35, 39} De plus, ces concentrations élevées permettent d'atteindre des zones avasculaires, non atteintes lorsque les antibiotiques sont délivrés par voie intra-veineuse ou bien résistantes aux concentrations trop faibles.^{14, 40}

En 2006, Schildauer démontrait que les agents bactériens *S. aureus* et *S. épidermidis* adhéraient moins fortement sur le tantale pur, que sur le titane et les alliages d'inox.³⁴

Harrison et al. ont réalisé une étude en laboratoire pour évaluer propriétés antibactériennes intrinsèques du tantale à l'encontre des germes *S. aureus* et *S. épidermidis* et la capacité du tantale d'inhiber le biofilm bactérien.²⁶ Des implants de titane formaient le groupe contrôle. Leur évaluation était basée sur la quantification de colonies formées sur des géloses après inoculation des implants par les germes. Ils n'ont pas pu démontrer de supériorité du tantale sur le titane pour inhiber la formation du biofilm. Finalement, ils rejetaient l'hypothèse émise par Parvizi et al sur les possibles propriétés intrinsèques du tantale. Dans notre étude, pour

évaluer ces propriétés intrinsèques du tantale, nous avons utilisé 2 groupes contrôles : un cylindre de tantale poreux était imprégné avec de l'eau stérile pour injection (solution hypotonique) et un second avec une solution tampon saline de phosphate (solution isotonique). Les échantillons étaient déposés sur des géloses inoculées avec du SAMS. Respectivement, il existait une faible inhibition durant 48 heures et aucune inhibition pour le second échantillon. Nous expliquons l'inhibition par le tantale imprégné de solution hypotonique par l'hémolyse induite sur les cellules. Comme Harrison, nous pensons que le tantale poreux ne possède pas de propriétés intrinsèques antibactériennes permettant d'inhiber la croissance de germes.²⁶

En conclusion, nous avons pu démontrer que des implants de tantale poreux pouvaient délivrer des antibiotiques sur une longue période en milieu solide inoculé avec un agent bactérien. C'est, à notre connaissance, la première étude comparant des cylindres de tantale et ciment imprégnés d'antibiotiques. L'utilisation d'implants de tantale imprégnés d'antibiotiques lors des révisions prothétiques cimentées ou non, pourrait faire diminuer le taux d'infections post-opératoires. Des études *in vivo* seront nécessaires pour confirmer ces données en pratique clinique.

REFERENCES

1. **Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M.** Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89-4:780-5.
2. **Abdel MP, Ledford CK, Kobic A, Taunton MJ, Hanssen AD.** Contemporary failure aetiologies of the primary, posterior-stabilised total knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2017 May;99-B(5):647-652.
3. **Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE.** Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004;351-16:1645-54.
4. **Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D.** Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg.* 2014 Oct;27(5):399-406.
5. **Edin ML, Miclau T, Lester GE, Lindsey RW, Dahners LE.** Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. *Clin Orthop Relat Res.* 1996 Dec;(333):245-51.
6. **Antoci V Jr, Adams CS, Hickok NJ, Shaprio IM, Parvizi J.** Antibiotics for local delivery systems cause skeletal cell toxicity in vitro. *Clin Orthop Relat Res.* 2007 Sep;462:200-6.
7. **Hanssen AD, Osmon DR, Patel R.** Local antibiotic delivery systems: where are we and where are we going? *Clin Orthop Relat Res.* 2005-437:111-4.
8. **Duncan CP, Masri BA.** The role of antibiotic-loaded cement in the treatment of an infection after a hip replacement. *Instructional course lectures.* 1995;44:305-13.
9. **Seyral P, Zannier A, Argenson JN, Raoult D.** The release in vitro of vancomycin and tobramycin from acrylic bone cement. *J Antimicrob Chemother.* 1994;33-2:337-9.

10. **Adams K, Couch L, Cierny G, Calhoun J, Mader JT.** In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads. *Clin Orthop Relat Res.* 1992-278:244-52.
11. **Gonzalez Della Valle A, Bostrom M, Brause B, Harney C, Salvati EA.** Effective bactericidal activity of tobramycin and vancomycin eluted from acrylic bone cement. *Acta Orthop Scand.* 2001;72-3:237-40.
12. **Nelson CL, Griffin FM, Harrison BH, Cooper RE.** In vitro elution characteristics of commercially and noncommercially prepared antibiotic PMMA beads. *Clin Orthop Relat Res.* 1992-284:303-9.
13. **Sterling GJ, Crawford S, Potter JH, Koerbin G, Crawford R.** The pharmacokinetics of Simplex-tobramycin bone cement. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85-5:646-9.
14. **Hanssen AD, Spangehl MJ.** Practical applications of antibiotic-loaded bone cement for treatment of infected joint replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 2004-427:79-85.
15. **Cierny G, 3rd.** Infected tibial nonunions (1981-1995). The evolution of change. *Clin Orthop Relat Res.* 1999-360:97-105.
16. **Meneghini RM, Lewallen DG, Hanssen AD.** Use of porous tantalum metaphyseal cones for severe tibial bone loss during revision total knee replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90-1:78-84.
17. **Girerd D, Parratte S, Lunebourg A, Boureau F, Ollivier M, Pasquier G, Putman S, Migaud H, Argenson JN.** Total knee arthroplasty revision with trabecular tantalum cones: Preliminary retrospective study of 51 patients from two centres with a minimal 2-year follow-up. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016 Jun;102(4):429-33.

18. **Kamath AF, Lewallen DG, Hanssen AD.** Porous tantalum metaphyseal cones for severe tibial bone loss in revision knee arthroplasty: a five to nine-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 Feb 4;97(3):216-23.
19. **Howard JL, Kudera J, Lewallen DG, Hanssen AD.** Early results of the use of tantalum femoral cones for revision total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2011 Mar 2;93(5):478-84
20. **Potter GD 3rd, Abdel MP, Lewallen DG, Hanssen AD.** Midterm Results of Porous Tantalum Femoral Cones in Revision Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2016 Aug 3;98(15):1286-91.
21. **Bobyn JD, Poggie RA, Krygier JJ, Lewallen DG, Hanssen AD, Lewis RJ, Unger AS, O'Keefe TJ, Christie MJ, Nasser S, Wood JE, Stulberg SD, Tanzer M.** Clinical validation of a structural porous tantalum biomaterial for adult reconstruction. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A Suppl 2:123-9.
22. **Wegrzyn J, Kaufman KR, Hanssen AD, Lewallen DG.** Performance of Porous Tantalum vs. Titanium Cup in Total Hip Arthroplasty: Randomized Trial with Minimum 10-Year Follow-Up. *J Arthroplasty.* 2015 Jun;30(6):1008-13.
23. **Cohen R.** A porous tantalum trabecular metal: basic science. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2002;31-4:216-7.
24. **Welldon KJ, Atkins GJ, Howie DW, Findlay DM.** Primary human osteoblasts grow into porous tantalum and maintain an osteoblastic phenotype. *J Biomed Mater Res.* 2008;84-3:691-701.
25. **Tokarski AT, Novack TA, Parvizi J.** Is tantalum protective against infection in revision total hip arthroplasty? *Bone Joint J.* 2015 Jan;97-B:45-9.
26. **Harrison PL, Harrison T, Stockley I, Smith TJ.** Does tantalum exhibit any intrinsic antimicrobial or antibiofilm properties? *Bone Joint J.* 2017 Sep;99-B:1153-6.

27. **Domke I, Cremer P, Huchtemann M.** Therapeutic drug monitoring on COBAS INTEGRA 400--evaluation results. *Clin Lab.* 2000;46(9-10):509-15.
28. **European committee on antimicrobial susceptibility testing.** Recommendations 2017.
29. **Penner MJ, Masri BA, Duncan CP.** Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement. *J Arthroplasty.* 1996 Dec;11(8):939-44.
30. **Sasaki T, Ishibashi Y, Katano H, Nagumo A, Toh S.** In vitro elution of vancomycin from calcium phosphate cement. *J Arthroplasty.* 2005 Dec;20(8):1055-9.
31. **Amin TJ, Lamping JW, Hendricks KJ, McIff TE.** Increasing the elution of vancomycin from high-dose antibiotic-loaded bone cement: a novel preparation technique. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Nov 7;94(21):1946-51.
32. **Jenkins DR, Odland AN, Sierra RJ, Hanssen AD, Lewallen DG.** Minimum Five-Year Outcomes with Porous Tantalum Acetabular Cup and Augment Construct in Complex Revision Total Hip Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;17;99(10).
33. **Flecher X, Appy B, Parratte S, Ollivier M, Argenson JN.** Use of porous tantalum components in Paprosky two and three acetabular revision. A minimum five-year follow-up of fifty one hips. *Int Orthop.* 2017;41(5):911-916
34. **Schildhauer TA, Robie B, Muhr G, Koller M.** Bacterial adherence to tantalum versus commonly used orthopedic metallic implant materials. *J Orthop Trauma.* 2006;20-7:476-84
35. **Chen AF, Parvizi J.** Antibiotic-loaded bone cement and periprosthetic joint infection. *J Long Term Eff Med Implants.* 2014;24(2-3):89-97.

- 36. Hombach M, Zbinden R, Böttger EC.** Standardisation of disk diffusion results for antibiotic susceptibility testing using the sirscan automated zone reader. *BMC Microbiol.* 2013; 8;13:225.
- 37. Chang Y, Chen WC, Hsieh PH, Chen DW, Lee MS, Shih HN, Ueng SW.** In vitro activities of daptomycin-, vancomycin-, and teicoplanin-loaded polymethylmethacrylate against methicillin-susceptible, methicillin-resistant, and vancomycin-intermediate strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5480-4.
- 38. Yuenyongviwat V, Ingviya N, Pathaburee P, Tangtrakulwanich B.** Inhibitory effects of vancomycin and fosfomycin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from antibiotic-impregnated articulating cement spacers. *Bone Joint Res.* 2017;6(3):132-136.
- 39. Gonzalez Della Valle A, Bostrom M, Brause B, Harney C, Salvati EA.** Effective bactericidal activity of tobramycin and vancomycin eluted from acrylic bone cement. *Acta Orthop Scand.* 2001;72-3:237-40.
- 40. Cierny G, 3rd.** Infected tibial nonunions (1981-1995). The evolution of change. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;360:97-105

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.