

*Gestion des infections ostéo-articulaires complexes*

# Quelle place pour les antibiotiques locaux ?

Sébastien Lustig MD, PhD, Prof

Tristan ferry MD, PhD, Prof

Frederic Laurent, PhD, prof



Lunch symposium Heraeus – SoFCOT November 2015

«L'infection  
post-opératoire est la  
plus triste des  
complications... »

Sir John Charnley

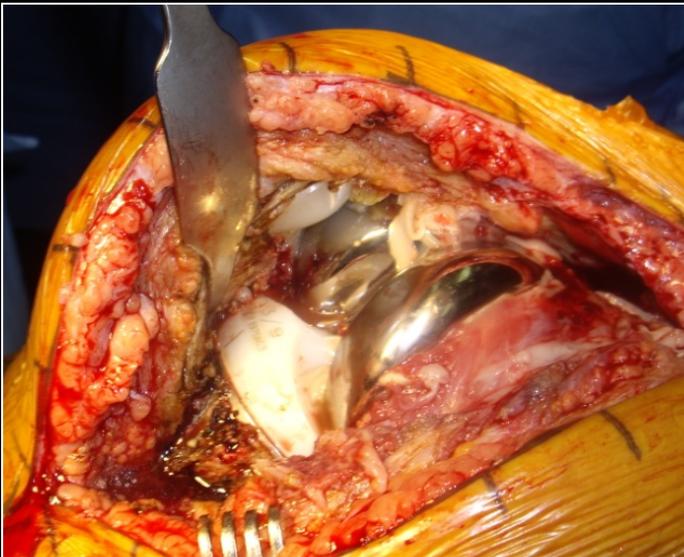


# Pourquoi ?

## 2 problèmes

Guérir l'infection

Maintenir ou redonner la  
fonction



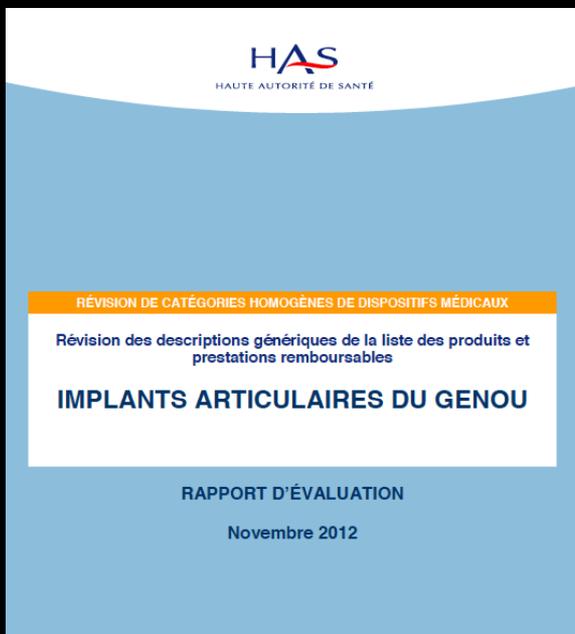
# *Un challenge ?*

*Journal of Orthopaedic Surgery 2008;16(1):58-65*

## **Quality of life after infection in total joint replacement**

Cahill J, Shadbolt B, Scarvell J, Smith P.

**“...” Infection following TJR** reduces patient satisfaction and **seriously impairs** functional health status and **health-related quality of life “...”**



# Essentiel

2012

	2010	2011
PTG	74 300	80 300

2% = 1 600  
PTG  
infectées  
/ en  
en France

BJR



■ **RESEARCH**

## **Reducing surgical site infection in arthroplasty of the lower limb**

A MULTI-DISCIPLINARY APPROACH

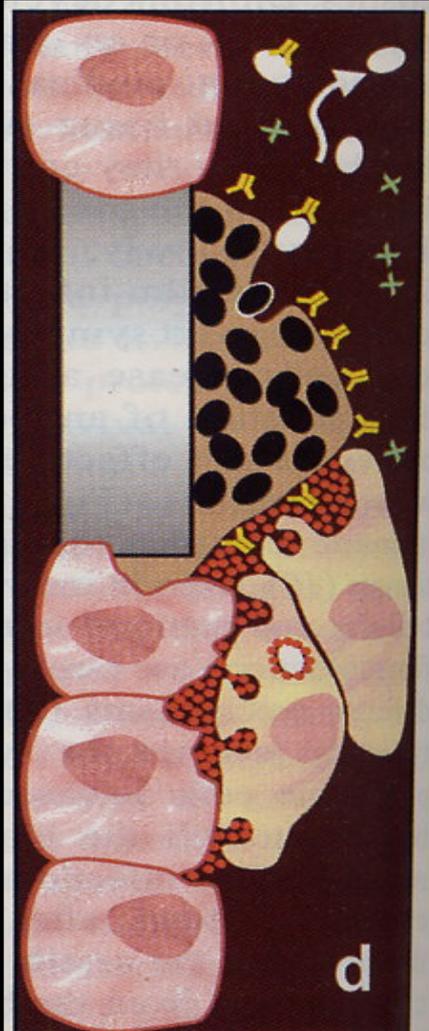
*Acta Orthopaedica* 2012; 83 (5): 449–458

## **Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty**

*Journal of Orthopaedic Surgery* 2012;20(2):236-8

## **Review article: Risk factors of infection following total knee arthroplasty**

# BioFilm



Courtesy F Laurent – T Ferry – S Lustig

# 2011

Clin Orthop Relat Res (2011) 469:3049–3054  
DOI 10.1007/s11999-011-2030-8

Clinical Orthopaedics  
and Related Research®  
A Publication of The Association of Bone and Joint Surgeons®

SYMPOSIUM: PAPERS PRESENTED AT THE 2010 MEETING OF THE MUSCULOSKELETAL  
INFECTION SOCIETY

## **Two-stage Exchange Arthroplasty for Infected Total Knee Arthroplasty: Predictors of Failure**

S. M. Javad Mortazavi MD, David Vegari MD,  
Anthony Ho BA, Benjamin Zmistowski BS,  
Javad Parvizi MD, FRCS

« ... » In conclusion, two-stage revision is associated with a considerable failure rate (28%) when reinfection and/or recurrence are taken into account as failure « ... »



2011 – 2013

Reprise de prothèse pour infection Database

n=202 RPTH  
n =174 PTG

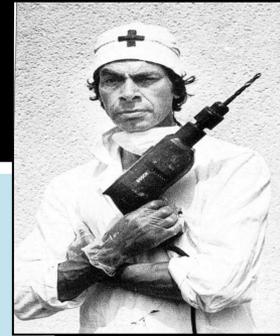


**Lyon metropolis**  
2,000,000 inhabitants

**Région Rhône-Alpes Auvergne**  
7,500,000 inhabitants

# Infections ostéo-articulaire

Chirurgien orthopédiste



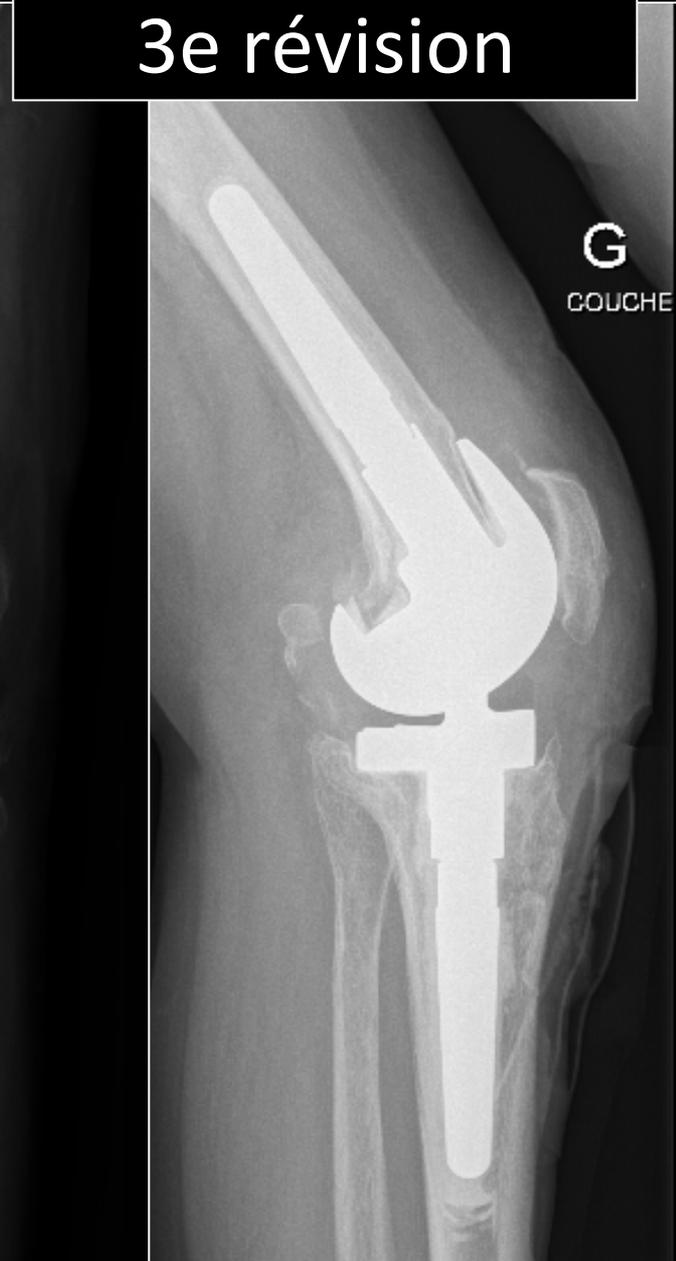
Microbiologiste



Infectiologue



3e révision



# Chaque situation est différente



# Chaque situation est différente



# Chaque situation est différente



# Cas « dépassés »



# Objectifs d'un tt antibiotique local

En cas d'infection localisée,  
il s'agit d'obtenir temporairement une  
concentration particulièrement élevée  
d'antibiotiques après débridement de la plaie.

# Principes de base

- Les antibiotiques locaux permettent d'obtenir *in situ* des concentrations tissulaires jusqu'à 1000 fois supérieures, et ce, sans les effets indésirables trouvés lors de l'utilisation d'antibiotiques systémiques.

# Principes de base

- Dans les années 70, Buchholz a mené une expérience en mélangeant des antibiotiques à du ciment osseux (polyméthacrylate de méthyle ou PMMA).
- Une étude comparative de l'incidence d'infection à long terme sur prothèse primaire et sur prothèse de révision a été menée à partir du registre norvégien d'arthroplastie. Le taux d'infection sur prothèse cimentée à la gentamicine s'est avéré nettement inférieur à celui des prothèses cimentées sans gentamicine.



Quoi de neuf ?

Avec les implants ...

# Antibacterial Efficacy of a New Gentamicin-Coating for Cementless Prostheses Compared to Gentamicin-Loaded Bone Cement

Daniëlle Neut,<sup>1,2</sup> René J.B. Dijkstra,<sup>1</sup> Jonathan I. Thompson,<sup>3</sup> Henny C. van der Mei,<sup>1</sup> Henk J. Busscher<sup>1</sup>

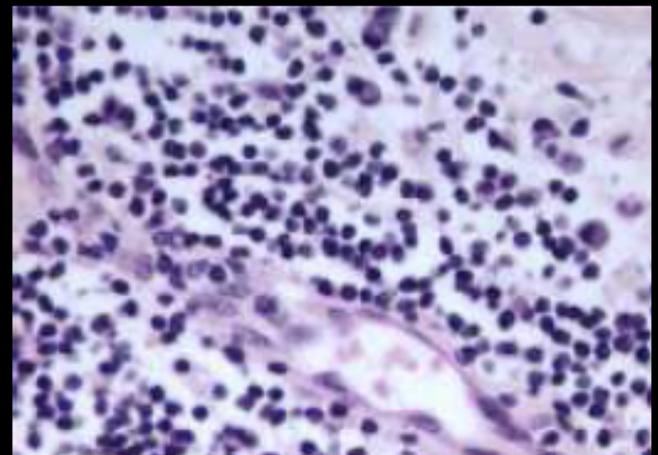
<sup>1</sup>Department of Biomedical Engineering, University Medical Center Groningen, and University of Groningen, Antonius Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen, The Netherlands, <sup>2</sup>Department of Orthopedic Surgery, University Medical Center Groningen, and University of Groningen, Antonius Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen, The Netherlands, <sup>3</sup>Innovation Centre, DePuy (Ireland), Loughbeg, Ringaskiddy, County Cork, Ireland

*Received 27 January 2011; accepted 24 March 2011*

*Published online 13 April 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/jor.21433*

# Nano technologie

*ALLERGIE*



**STATE-OF-THE-ART CLINICAL ARTICLE**

**Anti-Infective Efficacy of Silver-Coated Medical Prostheses**

**Rabih O. Darouiche**

*From the Center for Prostheses Infection, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, and Infectious Disease Section, Department of Medicine, Baylor College of Medicine and Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas*

Type of prosthesis	Efficacy in animals	Efficacy in humans
<b>Bladder catheters</b>		
Coated with silver alone	Unknown	Controversial
Coated with silver hydrogel	Unknown	Moderately effective
<b>Central venous catheters</b>		
Affixed with silver-chelated cuff	Unknown	Effective with short-term but not long-term cuffed catheters
Coated with silver alone	Unknown	Ineffective
Silver iontophoretic catheter	Effective	Unknown
Coated with silver sulfadiazine-chlorhexidine	Effective	Moderately effective for short-term but not long-term access
Coated with silver sulfadiazine	Not effective	Unknown
Coated with silver-benzalkonium chloride	Unknown	Unknown
<b>Peritoneal catheters</b>		
Coated with silver alone	Effective	Unknown
Equipped with a silver ring	Unknown	Not effective
<b>Vascular grafts coated with silver-antibiotic</b>		
Silver-coated prosthetic heart valve sewing rings	Not effective	Unknown
Silver-coated external fixation pins	Not effective	Unknown
Silver-coated sutures	Unknown	Unknown

STATE-OF-THE-ART CLINICAL ARTICLE

Anti-Infective Efficacy of Silver-Coated Medical Prostheses

Rabih O. Darouiche

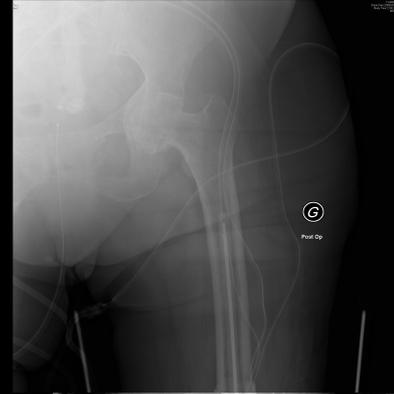
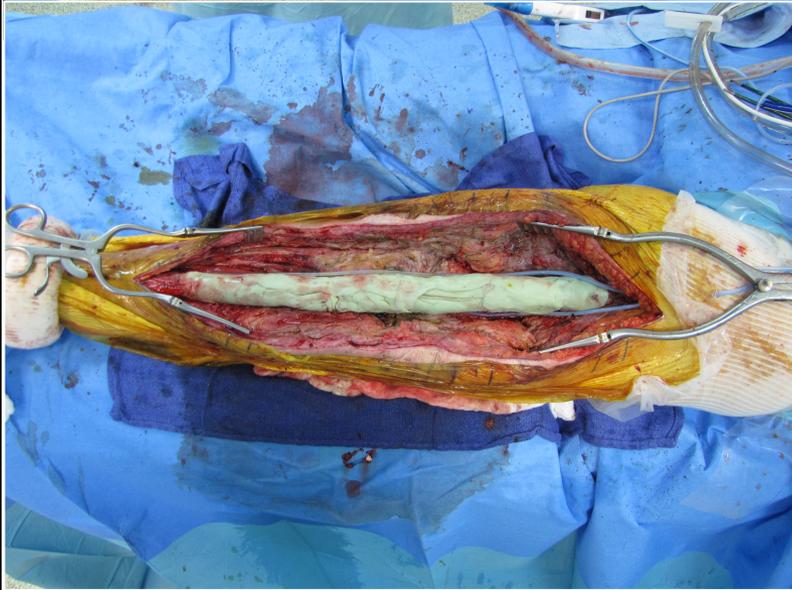
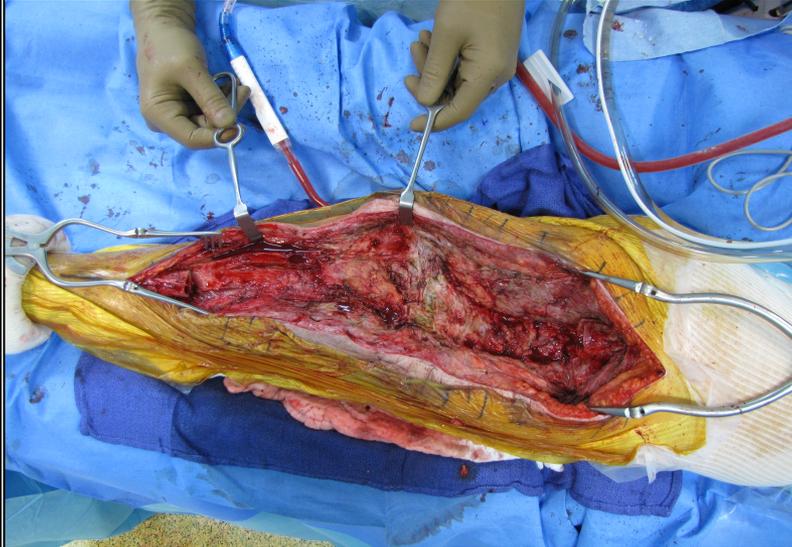
*From the Center for Prostheses Infection, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, and Infectious Disease Section, Department of Medicine, Baylor College of Medicine and Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas*

Type of prosthesis	Efficacy in animals	Efficacy in humans
<b>Bladder catheters</b>		
Coated with silver alone	Unknown	Controversial
Coated with silver hydrogel	Unknown	Moderately effective
<b>Central venous catheters</b>		
Affixed with silver-chelated cuff	Unknown	Effective with short-term but not long-term cuffed catheters
Coated with silver alone	Unknown	Ineffective
Silver iontophoretic catheter	Effective	Unknown
Coated with silver sulfadiazine-chlorhexidine	Effective	Moderately effective for short-term but not long-term access
Coated with silver sulfadiazine	Not effective	Unknown
Coated with silver-benzalkonium chloride	Unknown	Unknown
<b>Peritoneal catheters</b>		
Coated with silver alone	Effective	Unknown
Equipped with a silver ring	Unknown	Not effective
<b>Vascular grafts coated with silver-antibiotic</b>		
Silver-coated prosthetic heart valve sewing rings	Not effective	Unknown
Silver-coated external fixation pins	Not effective	Unknown
Silver-coated sutures	Unknown	Unknown

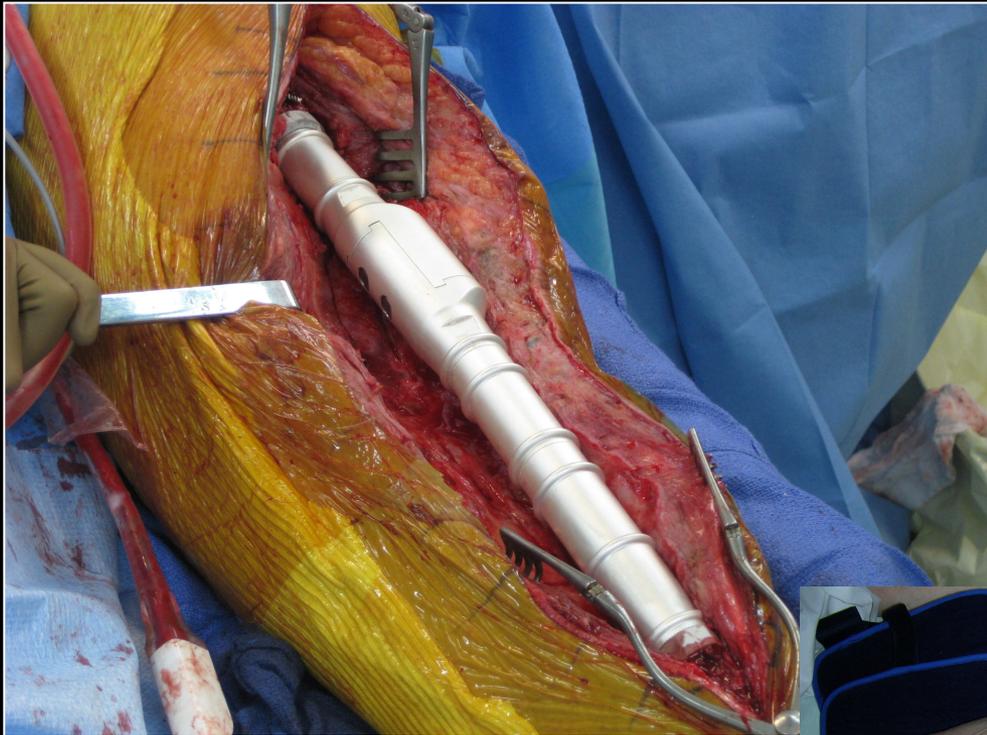
# « chirurgie tumorale »



« ...Only non bearing surfaces  
and surfaces with no bony  
contact can be silver-  
coated... »



# Implants recouverts d'argent



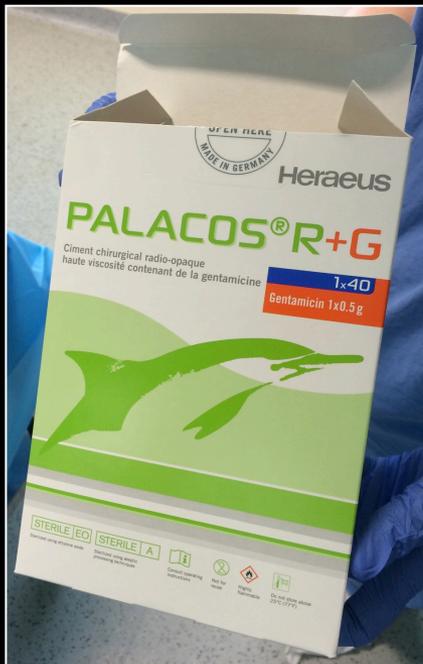


iPhone 6  
same size. bigger screen

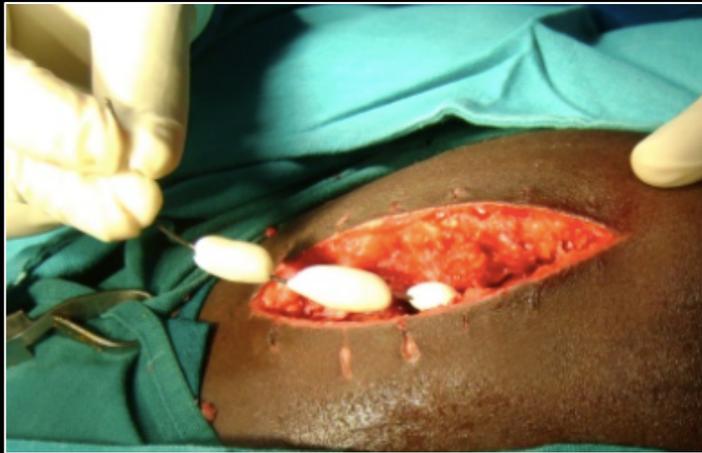
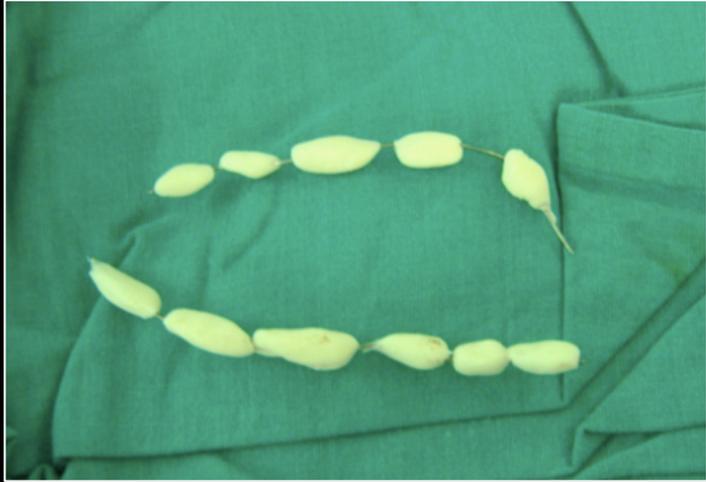
iOS 8

Quoi de neuf ?

Avec le ciment ...



# Un peu d'histoire



International Scholarly Research Network  
ISRN Orthopedics  
Volume 2011, Article ID 290851, 8 pages  
doi:10.5402/2011/290851

## Review Article

# Antibiotic-Loaded Cement in Orthopedic Surgery: A Review

**Alessandro Bistolfi**<sup>1,2</sup> **Giuseppe Massazza**<sup>1,2,3</sup> **Enrica Vernè**<sup>4</sup> **Alessandro Massè**<sup>3,5</sup>  
**Davide Deledda**<sup>2,3</sup> **Sara Ferraris**<sup>4</sup> **Marta Miola**<sup>4</sup> **Fabrizio Galetto**<sup>1,2</sup> and **Maurizio Crova**<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Orthopedics and Traumatology, AO CTO Hospital, Turin, Italy

<sup>2</sup> c/o AO CTO/M. Adelaide, Via Zuretti 29, 10126 Torino, Italy

<sup>3</sup> University of the Studies of Turin, Turin, Italy

<sup>4</sup> Materials Science and Chemical Engineering Department, Polytechnic of Turin, C.so Duca degli Abruzzi, 24-10129 Turin, Italy

<sup>5</sup> Department of Clinical and Biological Sciences, c/o S. Luigi Hospital, Regione Gonzole, 10-10043 Orbassano, Italy

# Infections ostéo-articulaires

Fondements, prophylaxie, diagnostic et traitement



Publié par le groupe d'experts Infections ostéo-articulaires (IOA) de la Société Suisse d'Orthopédie et de Traumatologie et de la Société Suisse d'Infectiologie

1<sup>re</sup> édition française 2015

# Critères pour un ATB local

- Spectre d'activité antimicrobienne :

Comme pour les antibiotiques systémiques, la règle est l'utilisation d'antibiotiques à large spectre si le pathogène est inconnu et une antibiothérapie ciblée si le pathogène est connu

# Stabilité des ATB

Les antibiotiques doivent être stables à long terme, c'est-à-dire conserver leurs propriétés chimiques :  
dans une solution aqueuse,  
à la température du corps (37 à 38 °C).

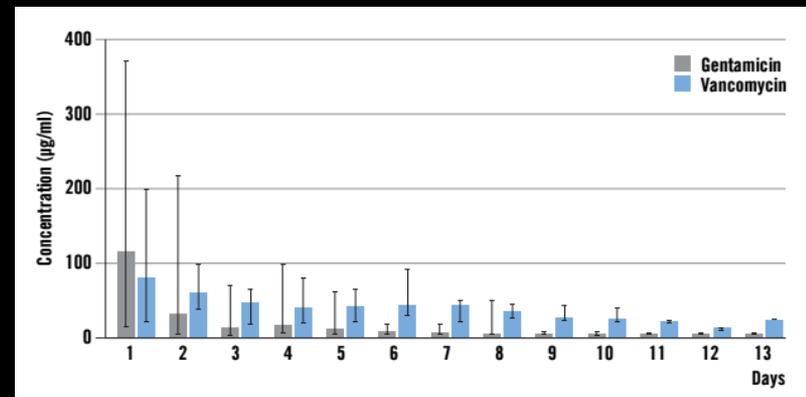
- Les aminoglycosides (dont la gentamicine) sont reconnus pour leur stabilité à très long terme.
- En revanche, les bêta-lactamines telles que les pénicillines et les céphalosporines se dégradent en milieu aqueux après quelques heures seulement, perdant ainsi leur efficacité.

# Cytotoxicité pour les cellules de l'organisme

- Des cultures d'ostéoblastes ont été exposées en continu pendant 10 à 14 jours à des concentrations d'antibiotiques de 10 à 5000 µg/ml.
  - La vancomycine, l'amikacine, la tobramycine, le triméthoprim, la daptomycine, le méropénème et l'imipénème se sont révélés relativement peu toxiques, y compris à des concentrations supérieures à 100 µg/ml,
  - contrairement aux quinolones, à la rifampicine, au colistiméthate sodique et à la gentamicine, qui se sont avérés nettement plus toxiques.
- Dans la pratique, on observe en général des concentrations tissulaires élevées pendant un à deux jours seulement, ce qui laisse un doute sur la signification clinique de ces études

# Propriétés d'élution

- Les propriétés d'élution dépendent de la composition des vecteurs, du milieu local, ainsi que des antibiotiques utilisés et de leur hydrosolubilité.
- Le volume de relargage de l'antibiotique dans le milieu est exprimé en  $\mu\text{g/ml}$  de liquide ambiant
- Avec le ciment de PMMA, le relargage de quantités d'antibiotiques thérapeutiquement efficaces est limité à quelques jours



# Spacer

Clin Orthop Relat Res (2011) 469:3141–3147  
DOI 10.1007/s11999-011-1937-4

BASIC RESEARCH

## **Sufficient Release of Antibiotic by a Spacer 6 Weeks after Implantation in Two-stage Revision of Infected Hip Prostheses**

Bernd Fink MD, Sebastian Vogt PhD,  
Martin Reinsch PhD, Hubert Büchner PhD



# Ciment osseux de PMMA aux ATB locaux

- Le ciment osseux de PMMA est la seule méthode validée pour la fixation des prothèses dans l'os, à moins d'opter pour un ancrage non cimenté. De plus, le PMMA est peu coûteux et facilement malléable et possède des propriétés mécaniques définies. La température de polymérisation peut atteindre jusqu'à 90 °C *in vitro*. *In vivo*, la température maximale est souvent nettement plus basse, entre 40 °C et 50 °C, et dépend essentiellement de l'épaisseur de la couche de ciment et de la température ambiante

# Antibiotiques adaptés au mélange individuel

Disponibles sous forme de poudre stérile pour une adjonction au PMMA :

La vancomycine (glycopeptide) est libérée sur une période relativement longue et est caractérisée par une faible cytotoxicité locale.

Clindamycine (groupe des lincosamides)

Érythromycine (macrolide)

Le colistiméthate sodique (groupe des polymyxines) est relativement cytotoxique.

Les carbapénèmes possèdent un large spectre d'activité. Si le méropénème est assez stable à l'hydrolyse, sa stabilité à long terme reste toutefois inconnue. L'imipénème n'est pas recommandé pour le mélange en raison de sa stabilité problématique liée à sa structure chimique.

# Antibiotiques adaptés au mélange individuel

Problèmes particuliers :

- La rifampicine ne convient pas pour le mélange au PMMA, car elle retarde le durcissement du ciment de PMMA (jusqu'à 24 heures).
- Les quinolones sont thermostables, mais cytotoxiques à hautes concentrations.

# Fabrication extemporanée

- Fixation d'une prothèse :

La poudre de polymères et les antibiotiques doivent être minutieusement mélangés pour obtenir une pâte homogène. La proportion totale d'antibiotiques par rapport à la poudre de polymères ne doit pas dépasser 10 %. Cela signifie que 40 g de poudre de polymères ne peuvent pas être mélangés à plus de 4 g d'antibiotiques. Les antibiotiques déjà présents dans le ciment et les antibiotiques qui vont être ajoutés par le chirurgien doivent être additionnés.

- Autres applications (spacer courte durée) :  
il est possible de dépasser légèrement le seuil de 10 % d'antibiotiques

# Mélange des antibiotiques aux ciments osseux

## 1. Préparation :

Placer un mortier avec pilon et la poudre de polymères sur une paillasse stérile. Sortir les antibiotiques à ajouter.

## 2. Préparation des antibiotiques en granules :

Les antibiotiques en granules/lyophilisés sont versés par une deuxième personne dans le mortier stérile et broyés pour obtenir une poudre fine.

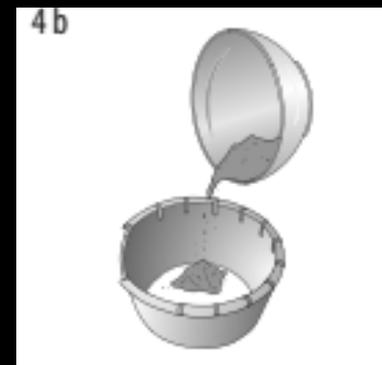
## 3. Mélange en plusieurs étapes de la poudre de polymères :

Une quantité identique de poudre de polymères (grise) est ajoutée à la poudre d'antibiotique (blanche) et incorporée de manière homogène à l'aide du pilon.

Doubler la quantité de poudre dans le récipient en ajoutant une quantité égale de poudre de polymères, puis mélanger de nouveau. Renouveler l'opération jusqu'à ce que toute la poudre de polymères ait été mélangée.

## 4. Mélange du ciment :

Verser le monomère liquide dans un récipient mélangeur et ajouter le mélange antibiotiques-ciment. Mélanger selon la procédure habituelle. Après environ une minute, le ciment est prêt à l'emploi.



# Mélange des antibiotiques aux ciments osseux

## 1. Préparation :

Placer un mortier avec pilon et la poudre de polymères sur une paillasse stérile. Sortir les antibiotiques à ajouter.



## 2. Préparation

Les antibiotiques sont ajoutés à la poudre de polymères par personne.

## 3. Mélange

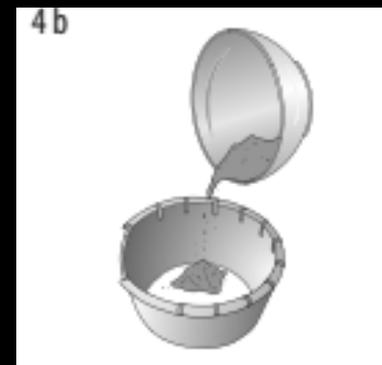
Une quantité égale de poudre d'antibiotique (blanche) et incorporée de manière homogène à l'aide du pilon.

Doubler la quantité de poudre dans le récipient en ajoutant une quantité égale de poudre de polymères, puis mélanger de nouveau. Renouveler l'opération jusqu'à ce que toute la poudre de polymères ait été mélangée.

## 4. Mélange du ciment :

Verser le monomère liquide dans un récipient mélangeur et ajouter le mélange antibiotiques-ciment. Mélanger selon la procédure habituelle. Après environ une minute, le ciment est prêt à l'emploi.

Equilibre entre  
porosité pour meilleure diffusion  
et qualités mécaniques



# Associations prêtes à l'emploi disponibles (liste non exhaustive)

- Ciments primaires : 40 g avec
  - 1 g de gentamicine
  - ou 1 g de tobramycine
- Ciments de révision : 40 g avec
  - 1 g de gentamicine,
  - ou 1 g de clindamycine,
  - ou 0,5 g de gentamicine et 2 g de vancomycine,
  - ou 0,5 g d'érythromycine et 3 millions d'UI de colistiméthate sodique,
- Chaînes de billes PMMA contenant chacune 4,5 mg de gentamicine





Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Injury

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/injury](http://www.elsevier.com/locate/injury)



## Activity of bone cement loaded with daptomycin alone or in combination with gentamicin or PEG600 against *Staphylococcus epidermidis* biofilms



Patricio Peñalba Arias<sup>a</sup>, Ulrika Furustrand Tabin<sup>b</sup>, Bertrand Bétrisey<sup>c</sup>, Sebastian Vogt<sup>d</sup>, Andrej Trampuz<sup>e</sup>, Olivier Borens<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Service of Orthopaedics and Traumatology, Lausanne University Hospital, Rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne, Switzerland

<sup>b</sup> Septic Surgical Unit, Lausanne University Hospital, Rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne, Switzerland

<sup>c</sup> Service of Infectious Diseases, Lausanne University Hospital, Rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne, Switzerland

<sup>d</sup> Research and Development, Heraeus Medical GmbH, Philipp-Reis-Straße 13, 61273 Wehrheim, Germany

<sup>e</sup> Center for Musculoskeletal Surgery, Charité—University Medicine, Free and Humboldt-University of Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

# Ciment aux antibiotiques



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

05 septembre 2007

*« ...Highly recommended by the french orthopaedic society in primary TKA and THA if cemented... »*

# Ciment aux antibiotiques

COPYRIGHT © 2013 BY THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY, INCORPORATED

## The Use of Erythromycin and Colistin-Loaded Cement in Total Knee Arthroplasty Does Not Reduce the Incidence of Infection

A Prospective Randomized Study in 3000 Knees

**TABLE IV Multivariate Model of Risk Factors for Deep Infection\***

Variable	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Sex (M)	2.11 (1.10-4.04)	0.023
Operating time of >125 min	2.67 (1.28-5.57)	0.009

\*Calibration (Hosmer-Lemeshow test) ( $p = 0.177$ ). Discrimination power area under the curve was 0.624 (95% CI, 0.532-0.716). CI = confidence interval.

# Applications du ciment PMMA chargé en ATB

## Scellement des prothèses primaires et de révision

La réduction à long terme des infections par l'utilisation de ciment à la gentamicine a été amplement démontrée lors des études menées à partir du registre norvégien d'arthroplastie.

## Scellement des prothèses de révision en cas d'infection (en un ou deux temps)

Aucune étude concluante n'a été menée sur l'utilisation de ciments avec de multiples adjonctions d'antibiotiques. On peut toutefois s'attendre à une protection de longue durée contre la formation d'un biofilm à la surface du ciment, principalement en cas de développement de bactéries sensibles aux antibiotiques mélangés.

## Fabrication d'un espaceur (spacer en anglais)

L'espaceur joue le rôle d'un cal pontant après la dépose de prothèses infectées et, exceptionnellement, après un débridement étendu dans une pseudarthrose septique ou atrophique.

# Applications du ciment PMMA chargé en ATB

## Scellement des prothèses primaires et de révision

La réduction à long terme des infections par l'utilisation de ciment chargé en gentamicine a été amplement démontrée lors des études menées dans le registre norvégien d'arthroplastie.

« faible dose » <2g / 40g ciment

## Scellement des prothèses de révision en cas d'infection (en un ou deux temps)

Aucune étude concluante n'a été menée sur l'utilisation de ciments avec des adjonctions d'antibiotiques. On peut toutefois s'attendre à une protection partielle contre la formation d'un biofilm à la surface du ciment en cas de développement de bactéries sensibles aux antibiotiques mélangés.

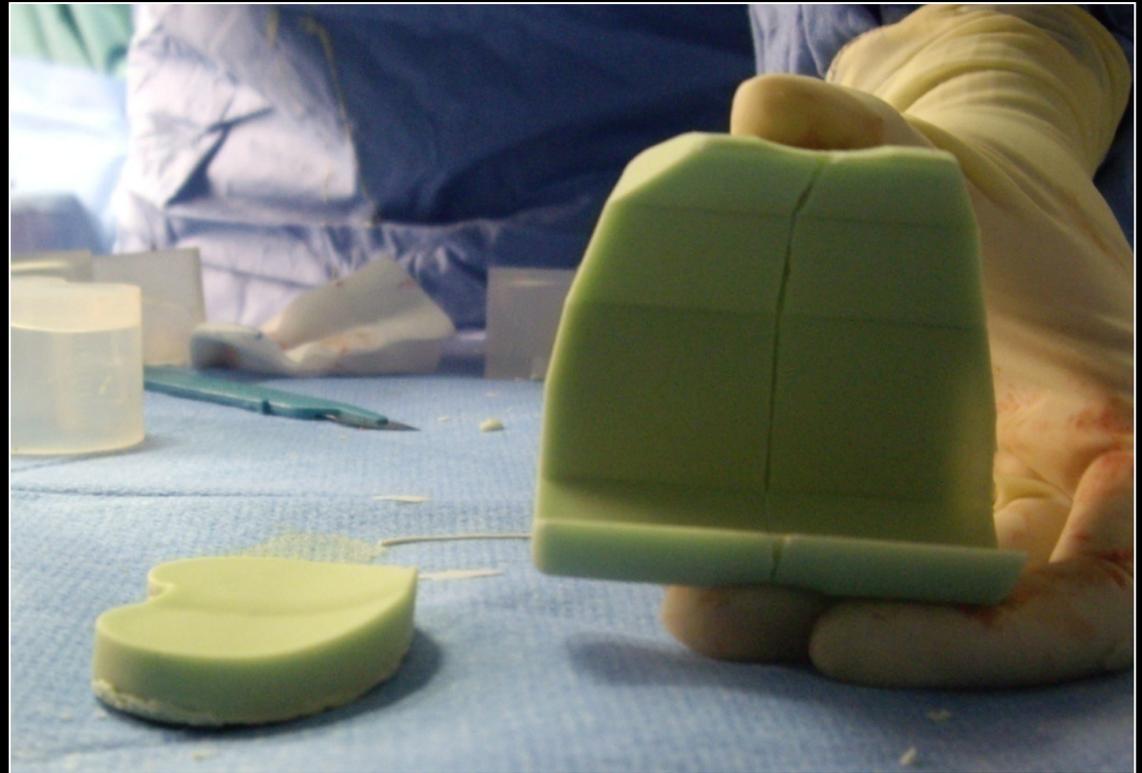
« faible dose » <2g / 40g ciment

## Fabrication d'un espaceur (spacer en anglais)

L'espaceur joue le rôle d'un cal pontant après la dépose de prothèses infectées. Exceptionnellement, après un débridement étendu dans un cas de sepsis septique ou atrophique.

« forte dose » 6 à 8g / 40g ciment

# Articulated spacer



Masri B, Kendall R, Duncan C et al. Two-stage exchange arthroplasty using a functional antibiotic-loaded spacer in the treatment of the infected knee replacement : the Vancouver experience. Semin Arthroplasty. 1994

Hofmann AA, Kane KR, Tkach TK et al. Treatment of infected total knee arthroplasty using an articulating spacer. CORR 1995

# Ciment + clou

## Revêtement de ciment de PMMA avec adjonction d'antibiotiques sur mesure

Si par exemple une fracture diaphysaire infectée n'est toujours pas stabilisée après retrait du clou centromédullaire et alésage de la cavité médullaire, il est possible d'introduire un clou centromédullaire en ciment aux antibiotiques pour libérer localement une dose d'antibiotique et favoriser la consolidation de la fracture



- [Use of antibiotic cement-impregnated intramedullary nail in treatment of infected non-union of long bones.](#)

1. Shyam AK, Sancheti PK, Patel SK, Rocha S, Pradhan C, Patil A.  
Indian J Orthop. 2009 Oct;43(4):396-402. doi: 10.4103/0019-5413.55468.  
PMID: 19838392 **Free PMC Article**  
[Similar articles](#)

- [Antibiotic cement-coated interlocking nail for the treatment of infected nonunions and segmental bone defects.](#)

2. Thonse R, Conway J.  
J Orthop Trauma. 2007 Apr;21(4):258-68.  
PMID: 17414554  
[Similar articles](#)

Les ATB locaux

Pour se sortir  
de situations désespérées...





1956, M, 53Y

1  
010  
1  
/1

2

80.0

53

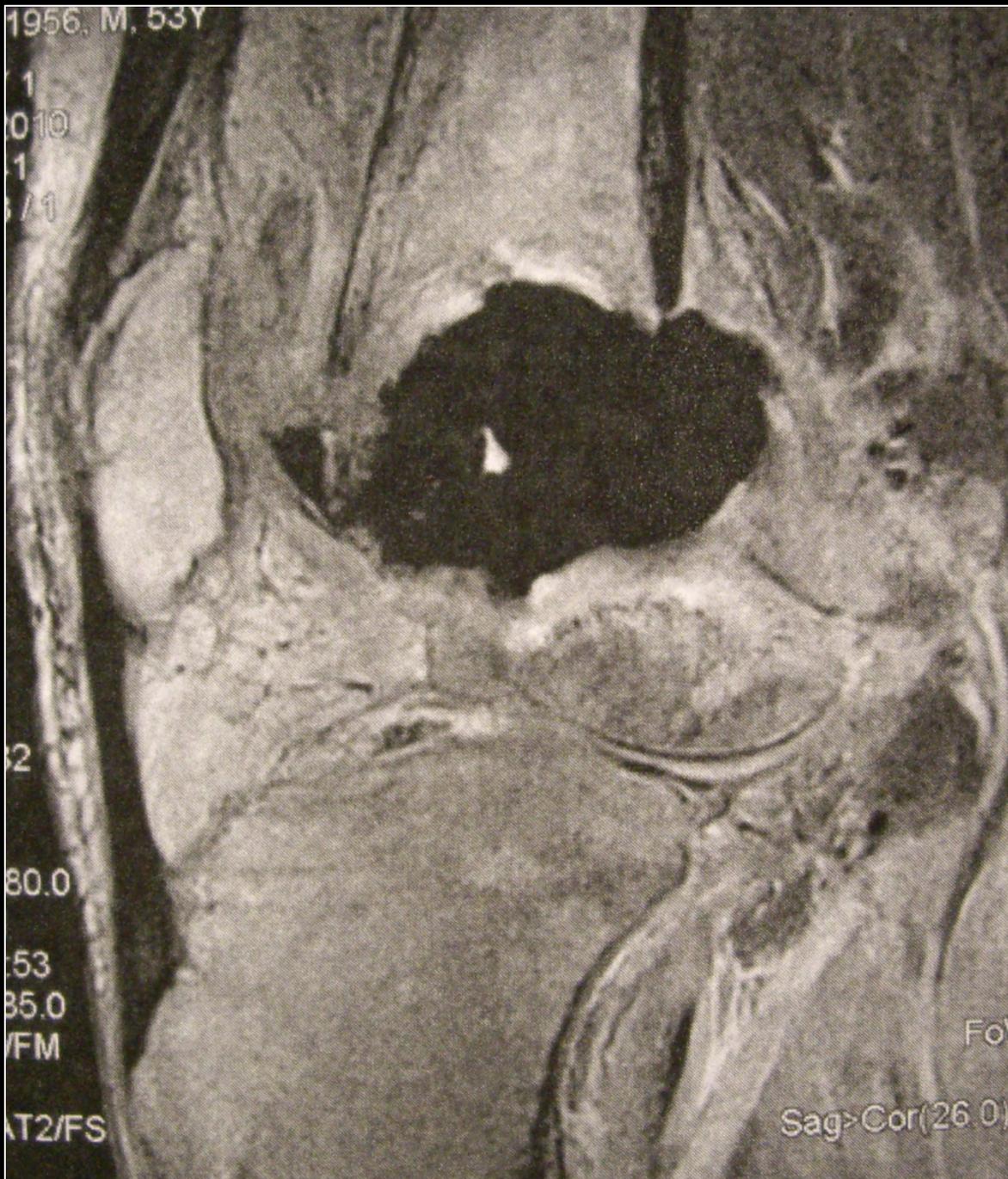
35.0

/FM

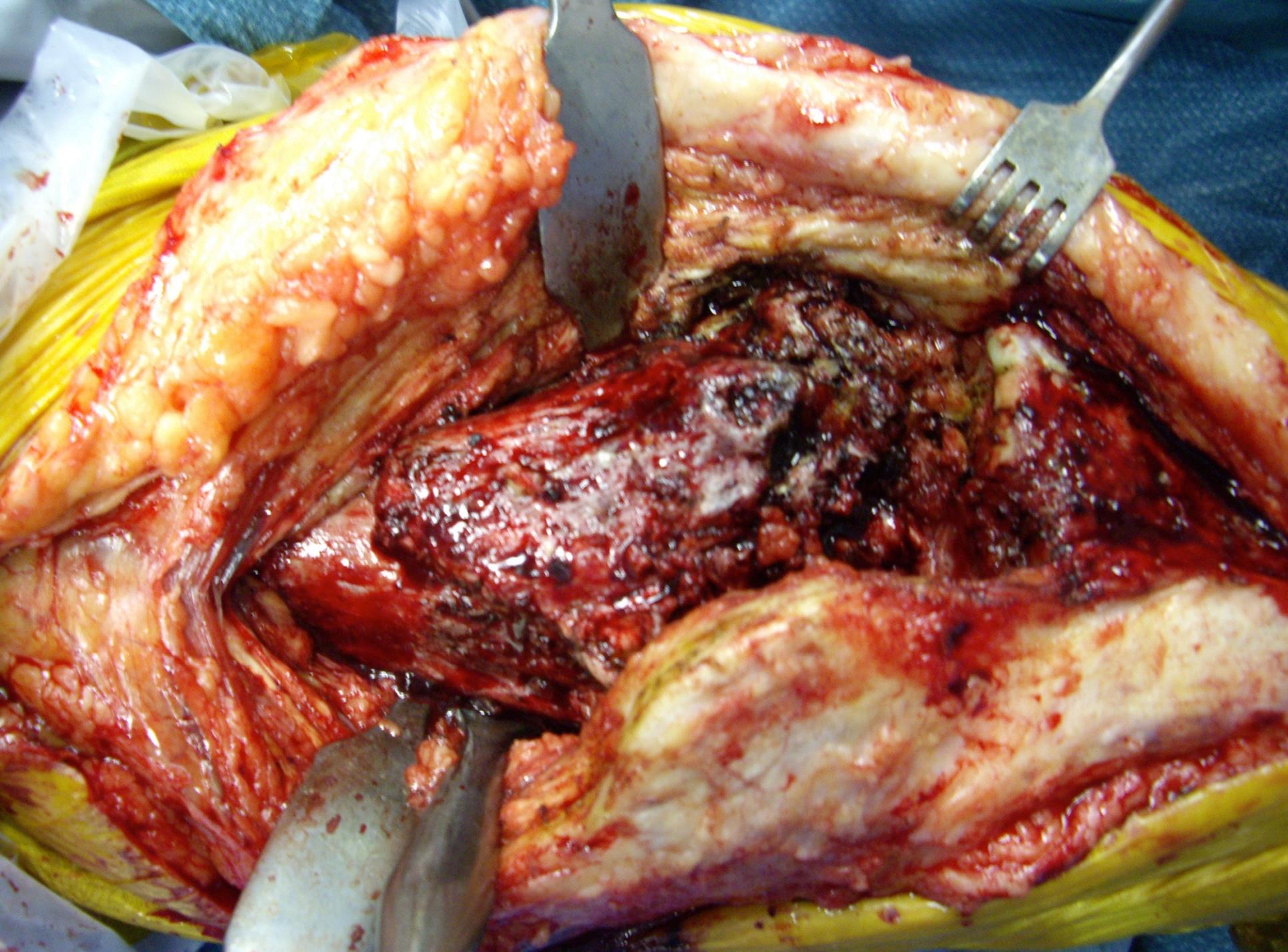
T2/FS

FoV

Sag>Cor(26.0)

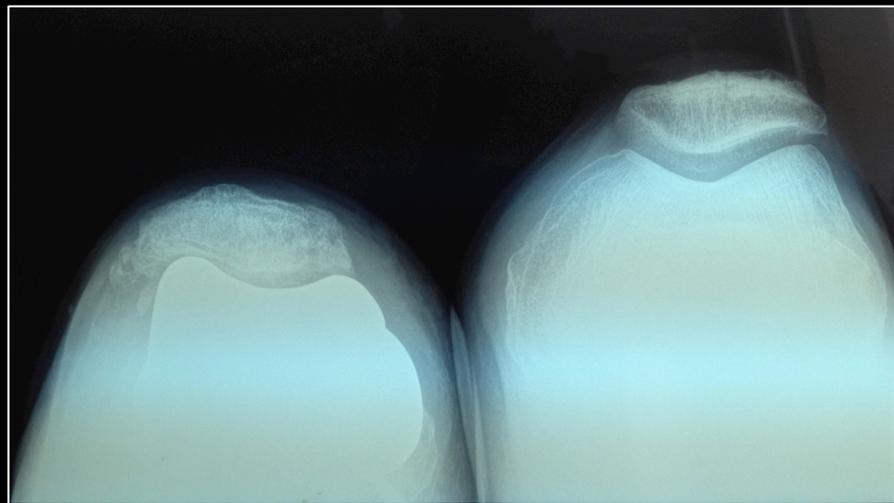












5 ans recul ...



# Conclusion

- Intérêt des ATB locaux
  - Prophylaxie
  - Traitement : pseudarthroses septiques, infections sur prothèse (aigüe/chronique)...
  - → quel ATB ? T Ferry
  - → aspect pratique (espaceurs) ? O Borens

*Merci pour votre attention*

