



LUNDI 15 & MARDI 16
DÉCEMBRE 2025

palais des congrès
de paris

Pharmacocinétique des antibiotiques administrés par voie locale dans les IOA

Sylvain Goutelle / Tristan Ferry

sylvain.goutelle@chu-lyon.fr

tristan.ferry@univ-lyon1.fr

Service de Pharmacie / Maladies Infectieuses et Tropicales, GH Nord, HCL
Centre de Référence des IOA complexes de Lyon (CRIOAc Lyon)
UMR CNRS 5558, Université Lyon 1

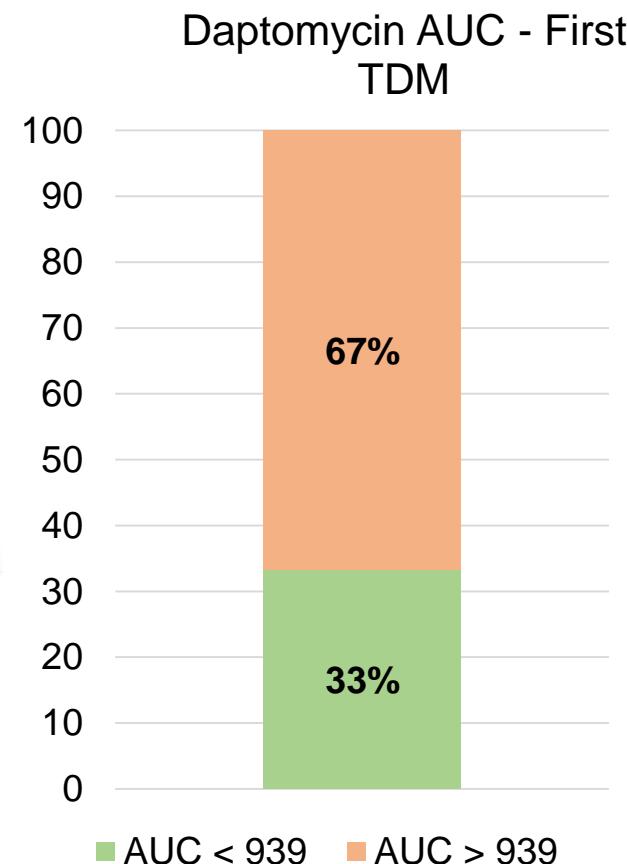
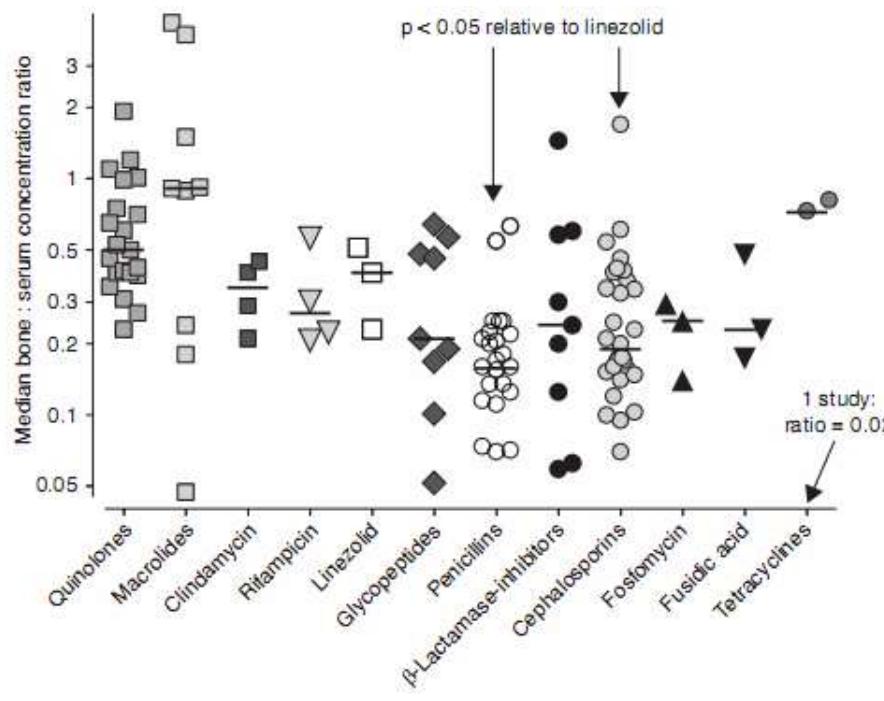


Rationnel de l'antibiothérapie locale dans les IOA

- IOA = infection locale
- Mauvaise réputation / idées reçues sur l'antibiothérapie locale
 - PK locale peu connue
 - Efficacité mal évaluée
 - Risque de résistance
- Limites de l'antibiothérapie systémique
 - Faible diffusion / concentration locale
 - Fortes posologies
 - Forte exposition systémique : risque d'EI



Limites de l'antibiothérapie systématique dans les IOA



Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

IDSA
Infectious Diseases Society of America

hivma
The Infection Council

OXFORD

Daptomycin Exposure as a Risk Factor for Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia and Muscular Toxicity

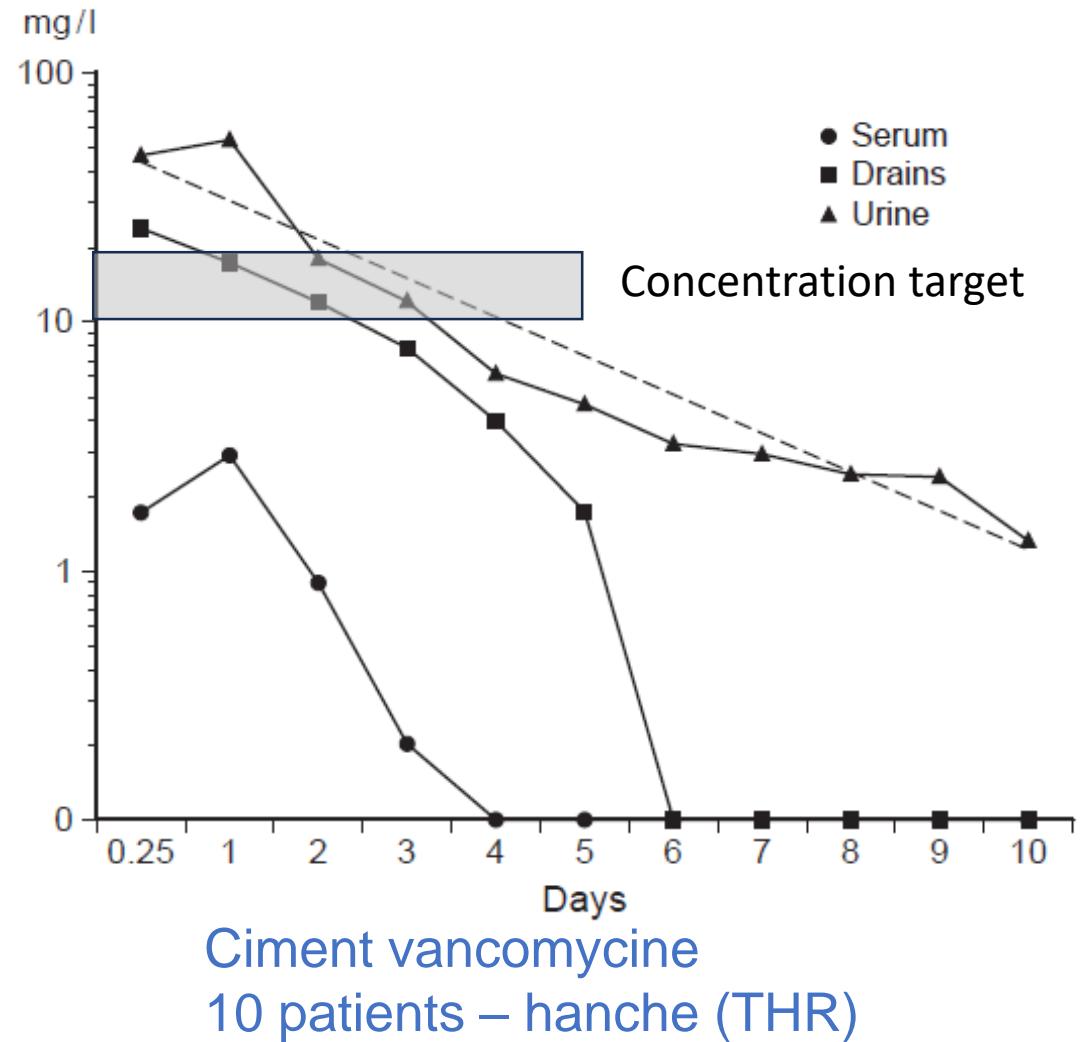
Romain Garreau,^{1,2,3} Truong-Thien Pham,^{1,2,3} Laurent Bourguignon,^{1,2,3} Aurélien Millet,⁴ François Parrot,⁵ David Buzyn,⁶ Marine Desveaux,⁴ Victor Franchi,⁷ Tristan Ferry,^{4,5,7} and Sylvain Goutelle^{1,2,3*}; on behalf of the Lyon bone and joint study group

Table 3. Adjusted Hazard Ratios for Risk Factors of Adverse Events

	Patients with DIEP	Patients with myotoxicity	Patients with either DIEP or myotoxicity
AUC _{24h} > 939 mg.h/L	4.02 (1.09-16.2)*	4.05 (1.6-10.15)	3.1 (1.48-6.5)
CRP > 21.6 mg.L	39.5 (4.8-326)	8.43 (3.2-22)	9.8 (3.94-24.5)
Serum protein <72 g/L	/	3.16 (1.3-7.7)	2.4 (1.02-5.65)

Rationnel de l'antibiothérapie locale dans les IOA

- Forte dose et exposition locale
 - Concentration >> CMI
 - Activité potentielle sur souches R
- Libération prolongée
 - Elution lente à partir du matériel
 - Faible clairance locale
- Concentrations systémiques faibles
 - Faible risque d'EI
 - Possibilité d'utiliser des antibiotiques toxiques (aminosides, glycopeptides)



Chohfi. Int Orthopaedics 1998

Rationnel pour l'utilisation d'antibiotique(s) locaux

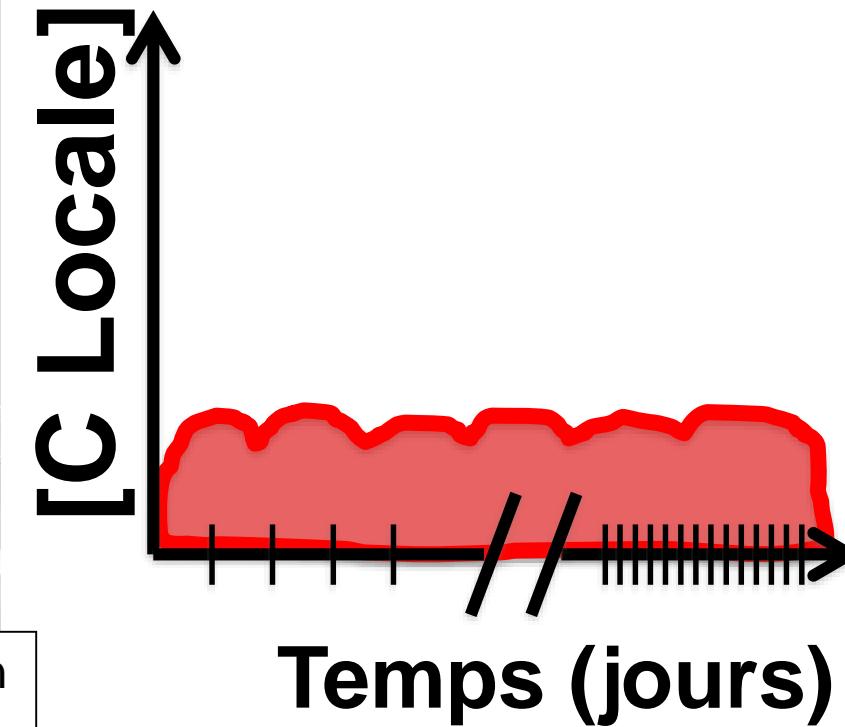
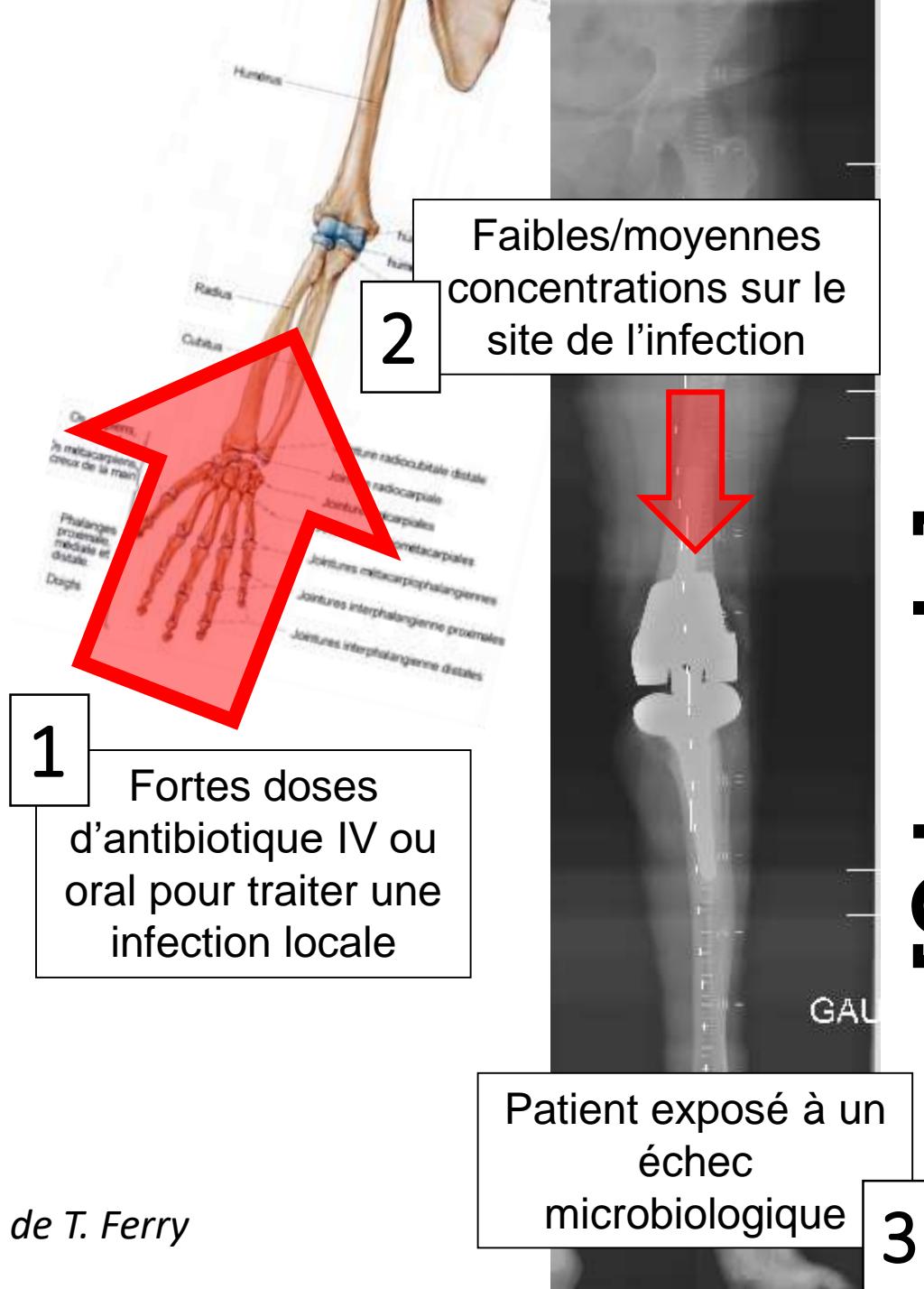
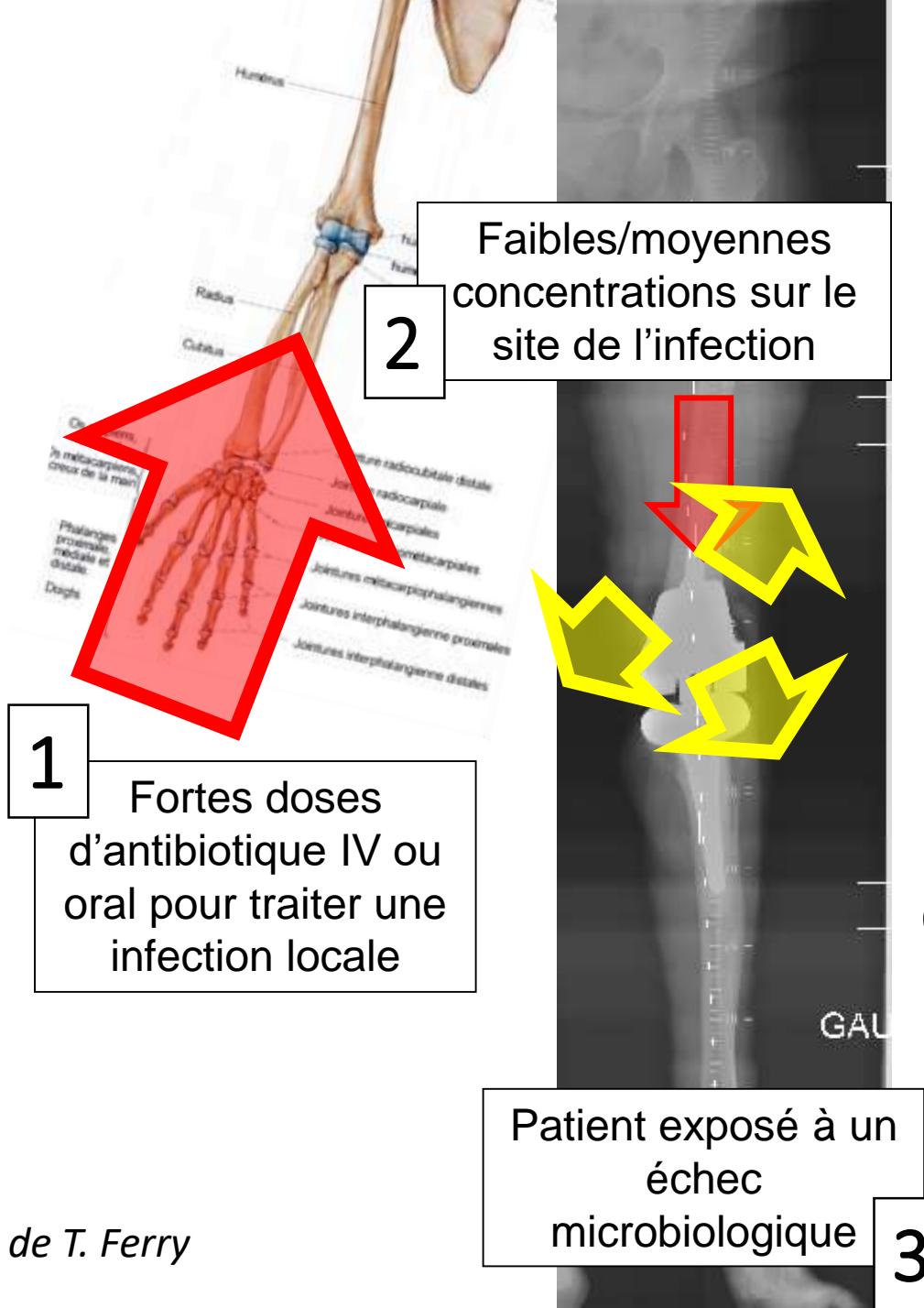
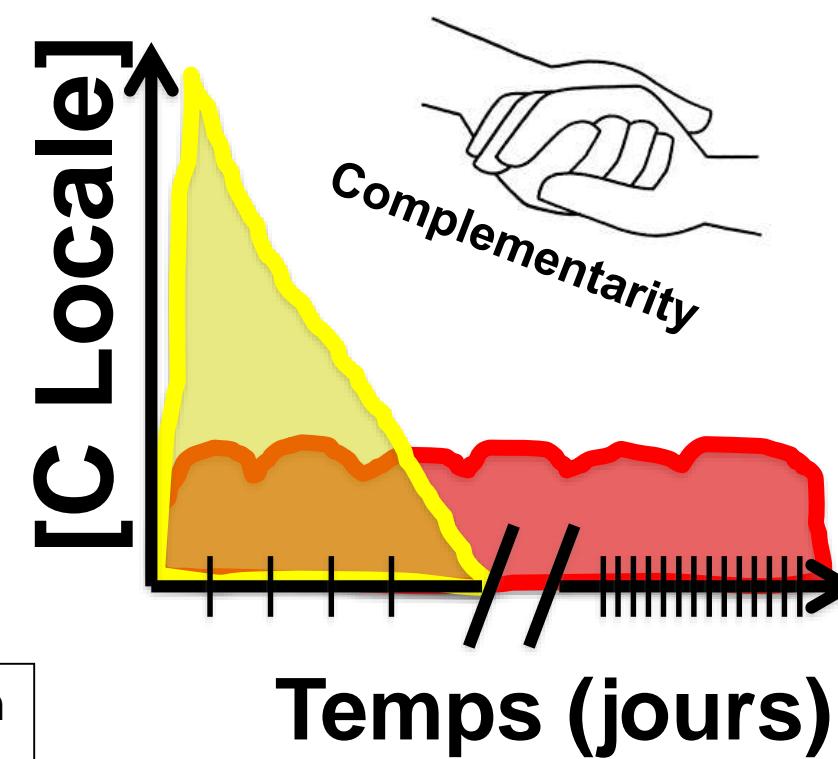


Illustration de T. Ferry

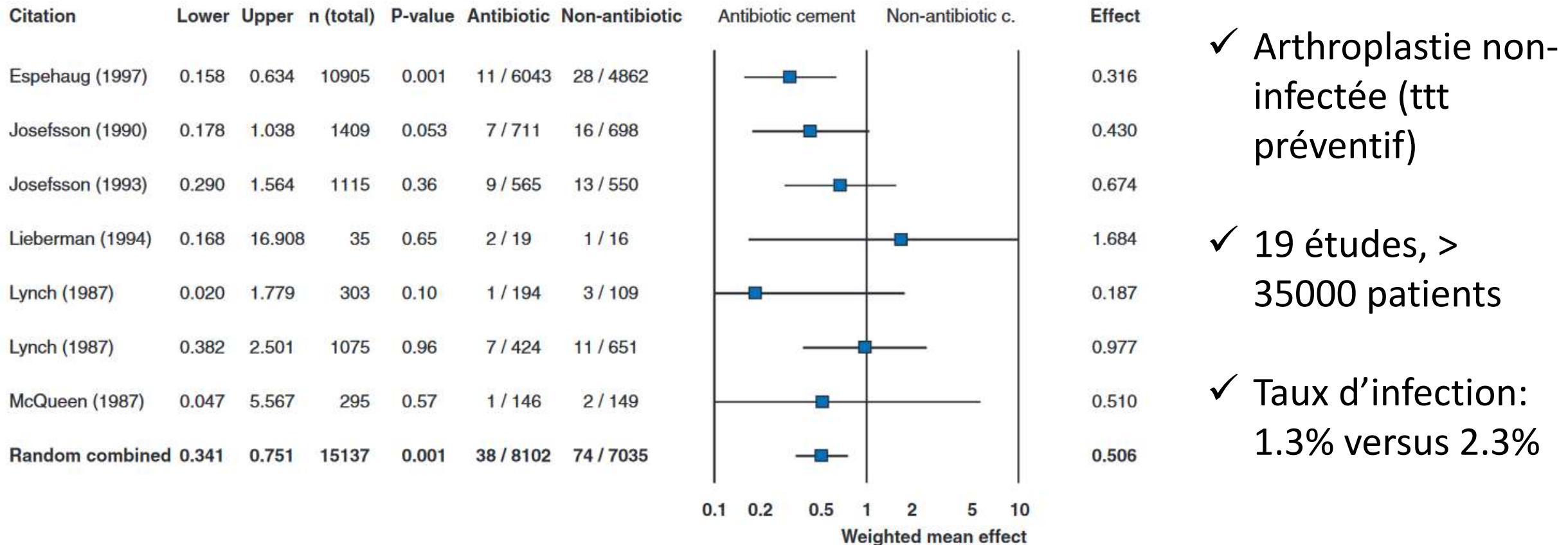


Rationnel pour l'utilisation d'antibiotique(s) locaux

**En plus des antibiotiques systémiques
Pour obtenir de fortes [C] locales**



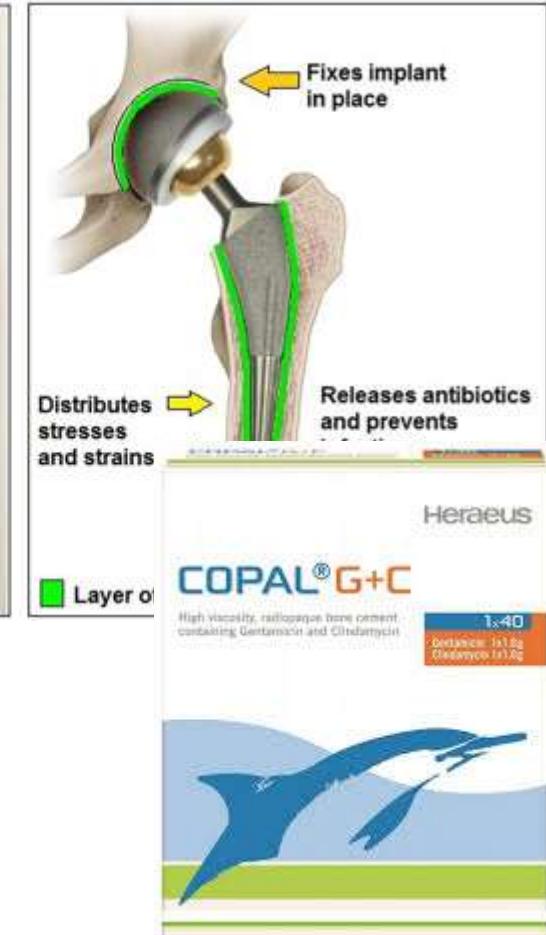
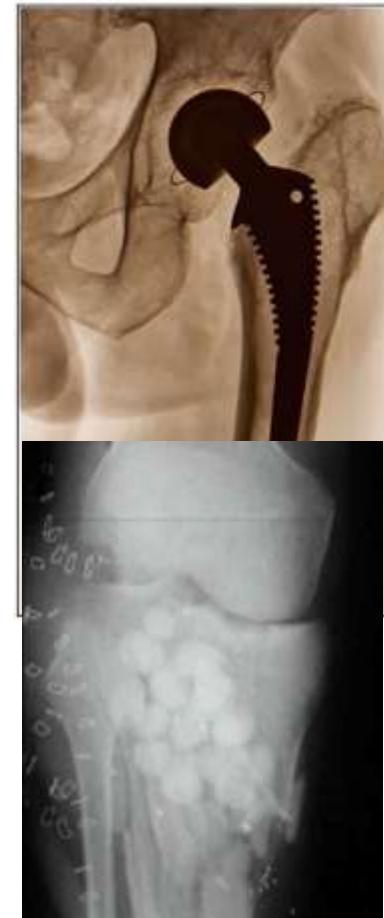
Bénéfices de l'antibiothérapie locale



Modalités de l'administration locale d'ATB dans les IOA

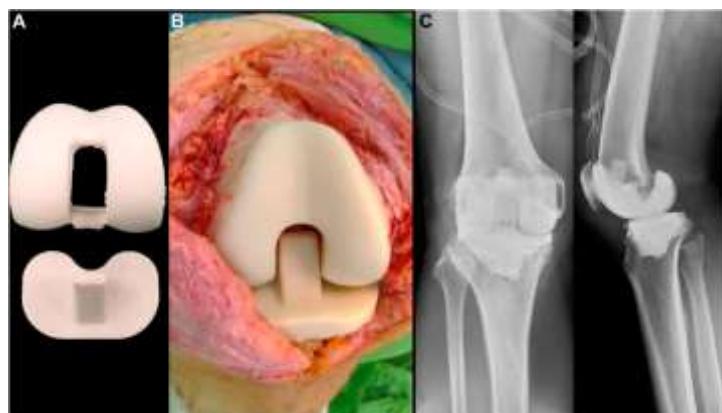
• Antibiotique dans les ciments

- Cement PMMA utilisé pour sceller la prothèse
- Plus rare : billes de ciment (beads) pour combler une cavité
- Traitement ATB préventif ou adjuvant curatif
- Ciments commerciaux avec 1 ou 2 ATB



• Antibiotique dans les spacers

- Même matériau que les ciments (PMMA)
- Changement de prothèse en 2 temps

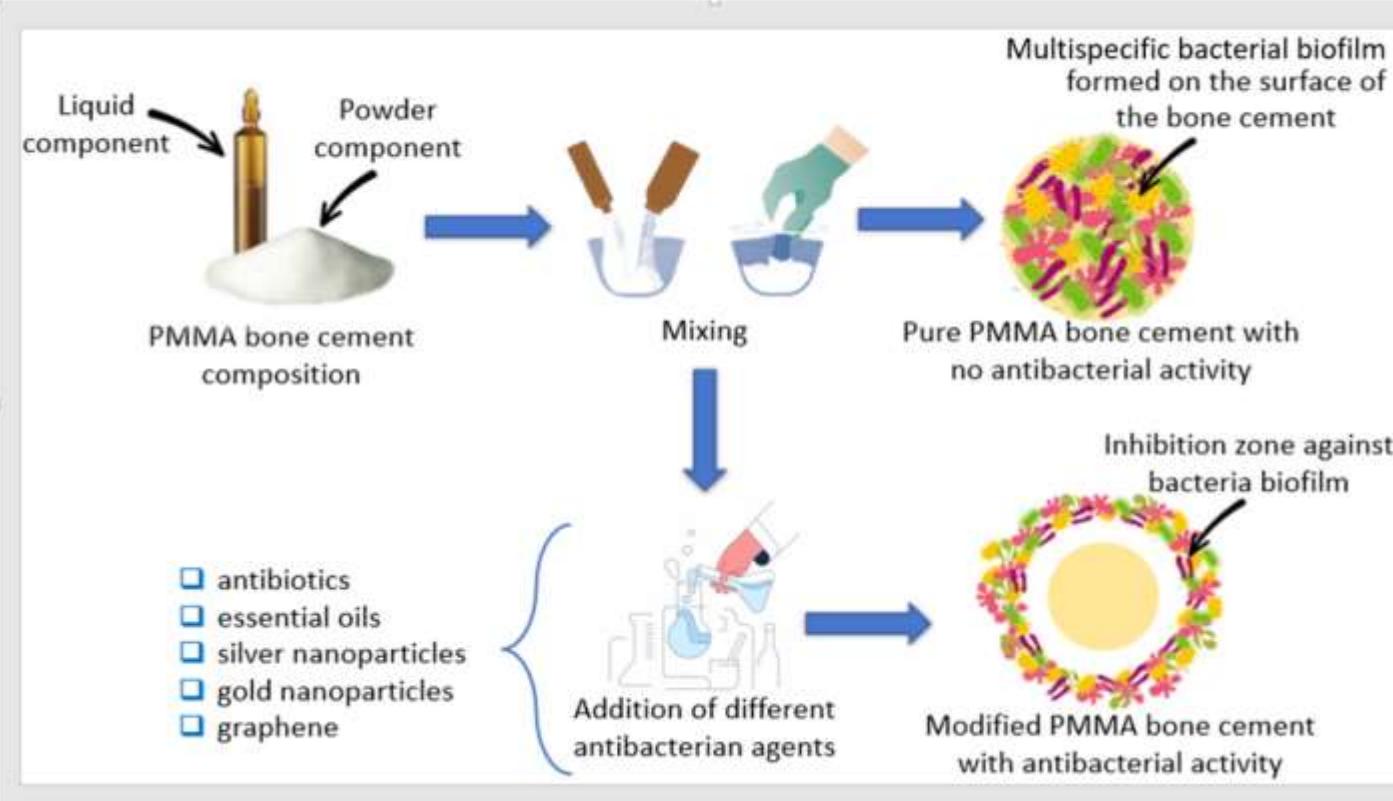


<https://doi.org/10.1002/pi.6136>

<https://www.whelessonline.com/joints/addition-of-antibiotics-to-cement/>

<https://doi.org/10.1016/j.arth.2021.06.023>

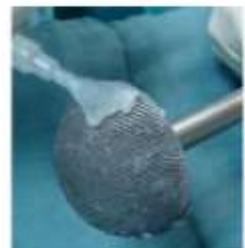
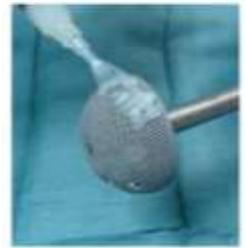
Modalités de l'administration locale d'ATB dans les IOA



Modalités de l'administration locale d'ATB dans les IOA

- **Antibiotique dans les substituts osseux**

- Combler temporairement une cavité + stimuler la régénération osseuse
- Sulfate de calcium +/- hydroxyapatite (ex : Stimulan®, Cerament®)
- Résorbable



- **Autres (plus rares)**

- Antibiotiques dans les **hydrogels** : traitement ATB de surface in situ
- **Injections intra-articulaires, intra-osseuses**



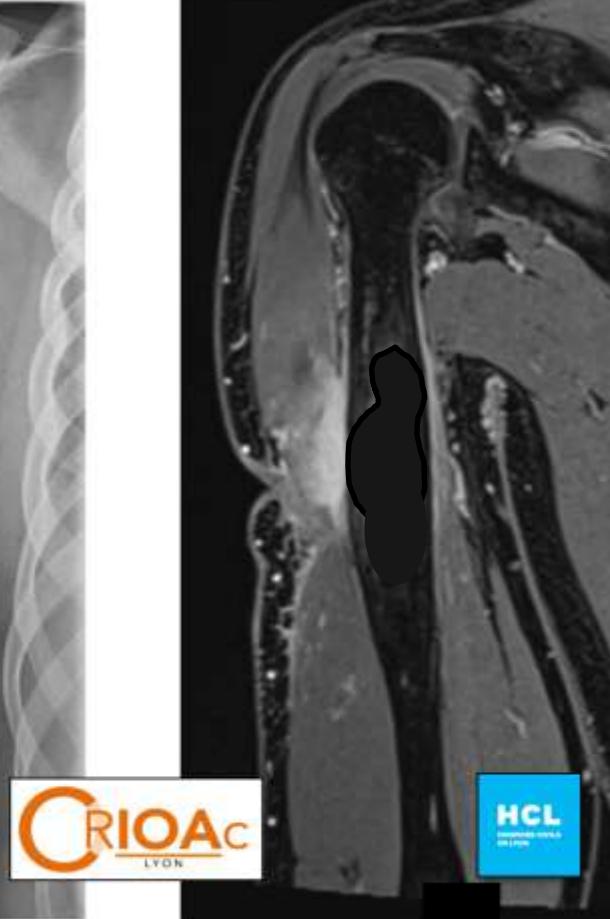
<https://www.medeco-ch.com/fr/2013-03-18-07-58-51/substituts-osseux-fr-3/bonalive-putty-fr>

www.novomedics-france.fr/wp-content/uploads/2018/11/pr-0421-03-fr-eu-1.pdf

<https://biocomposites.com/our-products/stimulan/>

<https://doi.org/10.1302/2633-1462.47.BJO-2023-0036.R1>

CONVICTION clinical trial (PRME 2019)



T. Ferry (national grant 2019)



22es JNI, Montpellier du 30/08 au 1^{er}/09/2021

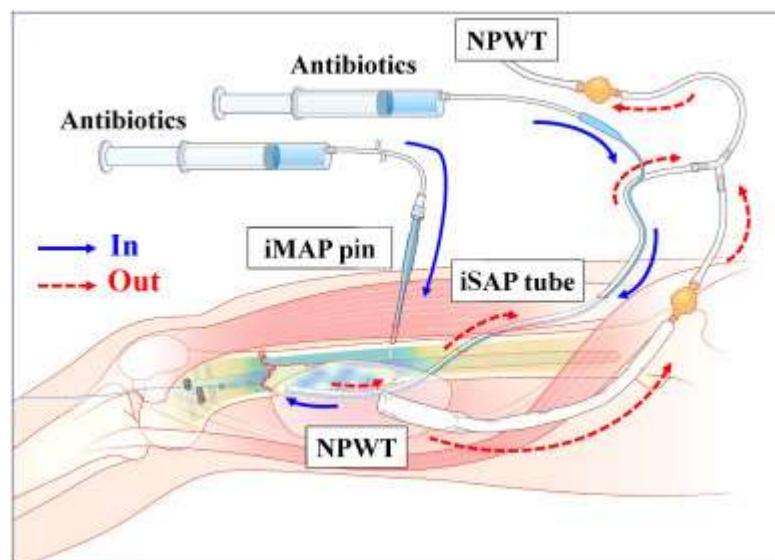
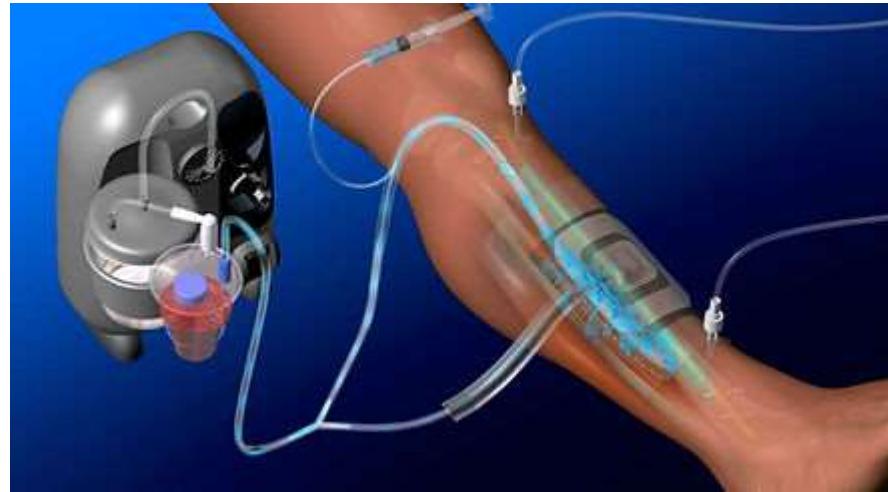
Evaluation of the “efficiency” of the bone substitute **Cerament-G®** locally delivering gentamicin in the treatment of **chronic osteomyelitis of long bones: randomized multicentre study in the CRIOAc network**



200 patients
2 years
15 CRIOAc centers



Modalités de l'administration locale d'ATB dans les IOA



<https://www.ismap-clap.com/en/what-s-clap>

 ELSEVIER

JOS Case Reports
Volume 3, Issue 3, September 2024, Pages 163-167


Case Report
Continuous local antibiotic perfusion (CLAP) for fracture-related infection after reconstruction of primary alveolar soft part sarcoma in the right thigh: A case report

Toshiyuki Takemori ^a, Takuwa Fujimoto ^a  Ikuo Fujita ^a, Toshiko Sakuma ^b, Shunsuke Yahiro ^a, Shoya Okuma ^a, Daiya Kitazawa ^c, Hirotugu Muratsu ^c, Akihiro Maruo ^c

Clinical outcomes of continuous local antibiotic perfusion in combination with debridement antibiotics and implant retention for periprosthetic hip joint infection

Yuta Hieda, Hyonmin Choe , Akihiro Maruo, Koki Abe, Masashi Shimoda, Hiroyuki Ike, Ken Kumagai, Naomi Kobayashi & Yutaka Inaba

Scientific Reports 15, Article number: 26017 (2025) | [Cite this article](#)

2846 Accesses | 2 Citations | 7 Altmetric | [Metrics](#)

Principaux anti-infectieux utilisés dans les ciments

Situation	Antimicrobials	Fixation cement	Spacer cement
		Dose: per 40 g PMMA cement Black: industrially admixed antimicrobials Red: manually admixed antimicrobials	
Standard situation • susceptible or unknown pathogen(s)	Gentamicin + Clindamycin	1 g 1 g	1 g 1 g (+2 g vancomycin)
Special situations • Oxacillin-/methicillin-resistant staphylococci (MRSE/MRSA) or enterococci • Vancomycin-resistant enterococci (VRE)	Gentamicin + Vancomycin or + Daptomycin	0.5 g 2 g 2 g	0.5 g 2 g (+2 g^a) 3 g
• Resistant gram-negative pathogens (e.g. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.)	Gentamicin + Linezolid or Daptomycin or Fosfomycin-sodium ^c	0.5 g 1 g 2 g 2 g	0.5 (or 1 g) ^b 2 g 3 g 2-4 g
• Yeasts (<i>Candida</i> spp.) or molds (e.g. <i>Aspergillus</i> spp.)	Gentamicin + Amphotericin B liposomal ^f or Voriconazol	0.5 g 0.2 g^e 0.2 g	0.5 (or 1 g) ^b 0.4 g^a 0.4 g^a

Ciments ATB commerciaux

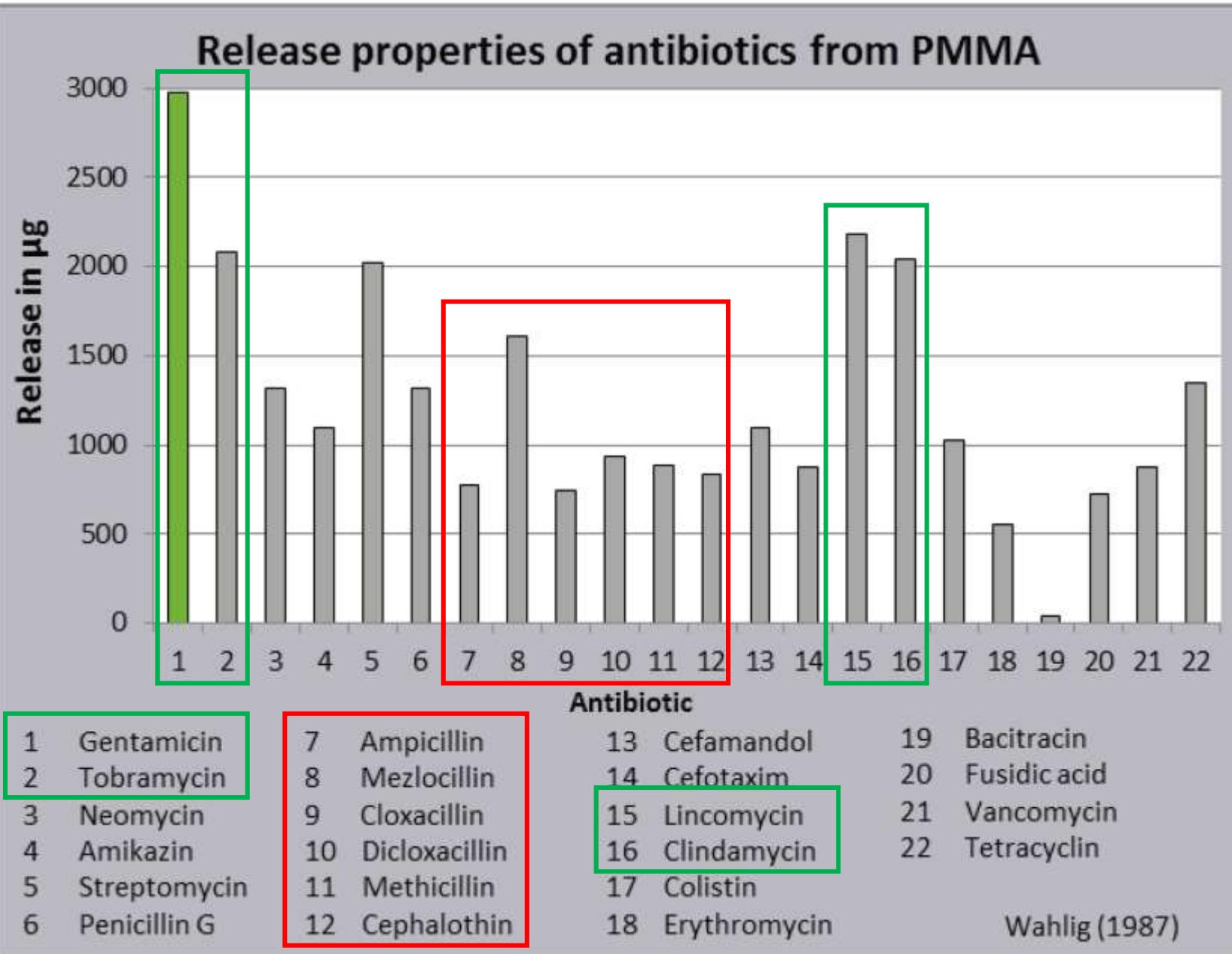
- Genta ou Tobra
- Genta + Clinda
- Genta + Vanco

Ciments ATB « faits-maison »

- Autres ATB : dapto, fosfo, liné, colistine
- Antifongiques : ampho B, vorico

Variabilité de la dose in situ

- Selon la quantité d'ATB par masse de ciment
- Selon ajout manuel
- Selon le volume de ciment utilisé par le chirurgien (hanche > genou)

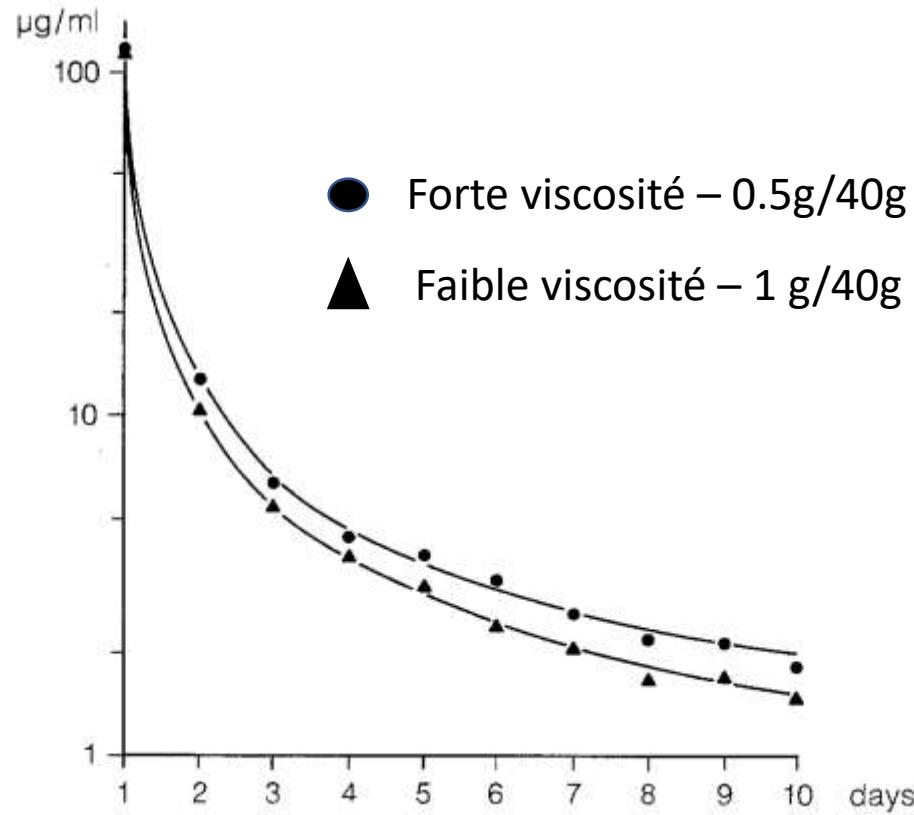


Les aminosides, la vancomycine et les macrolides présentent une bonne libération

Les bêta-lactamines ont une libération réduite

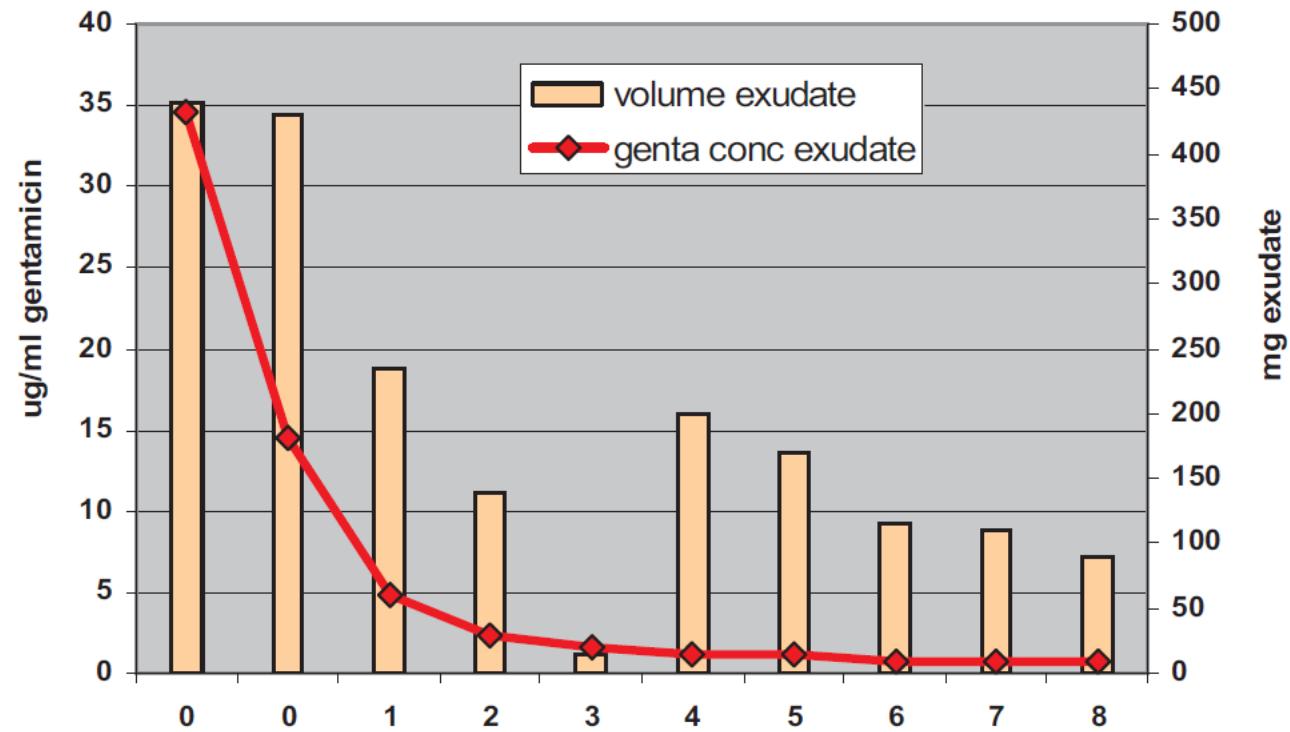
Cinétique d'élution de l'antibiotique

In vitro versus in vivo



In vitro, ciments Palacos®
gentamicine de forte et faible viscosité

Lindberg. *Int Orthopaedics* 1991



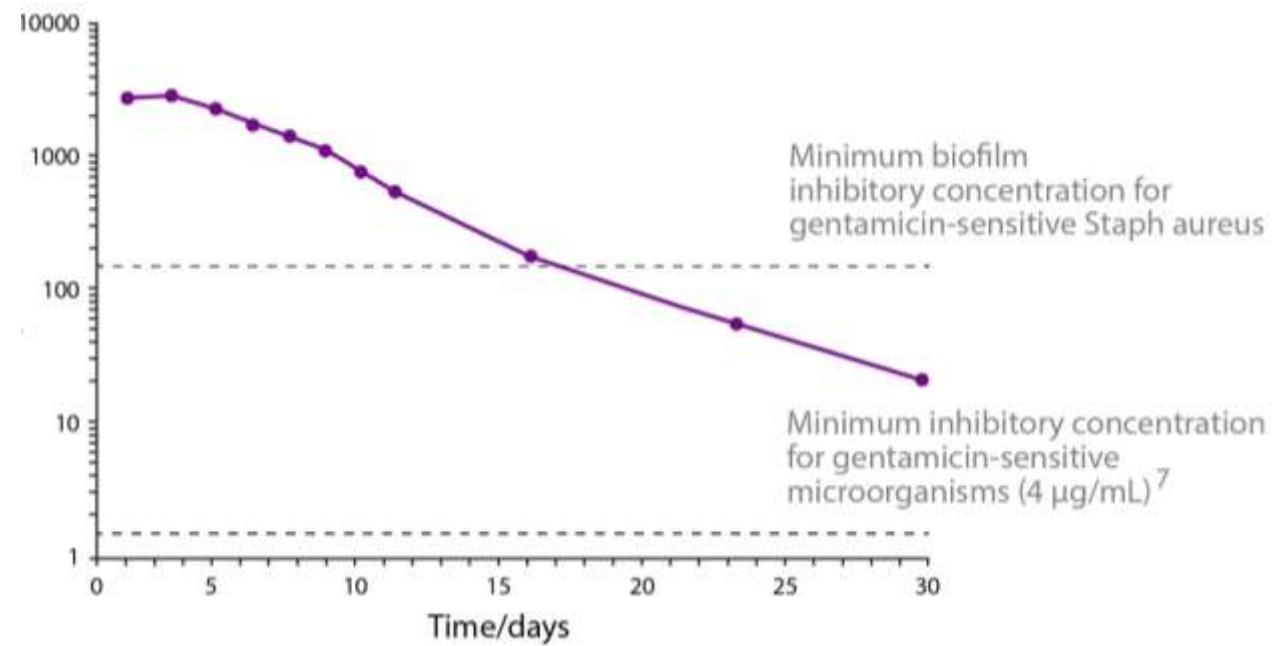
In vivo, spacer gentamicine après chirurgie
de la hanche

Walenkamp, *In Infection and Local Treatment in Orthopedic Surgery*, Springer 2007

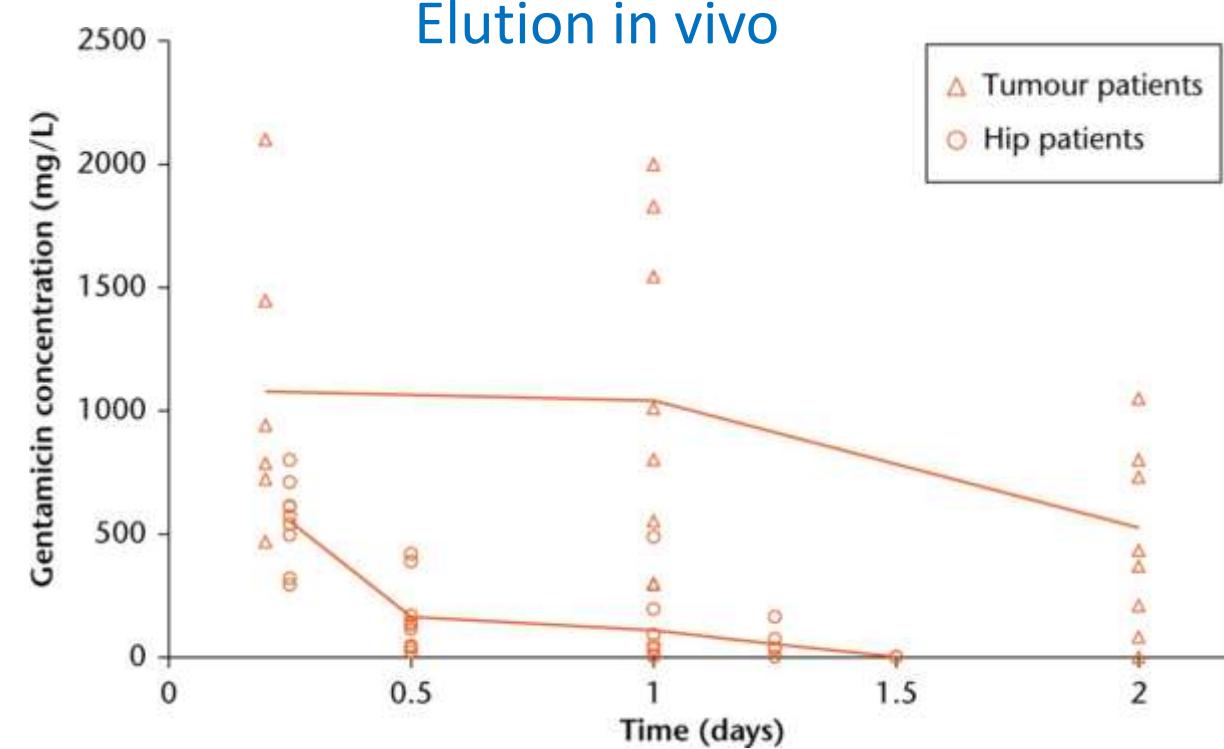
Cinétique d'élution de l'antibiotique

In vitro versus in vivo

Substitut osseux Elution in vitro



Substitut osseux Elution in vivo



Principaux facteurs influençant la pharmaco-cinétique

Propriétés du ciment

- Matériau: type de polymère
- Surface : ↑ surface => ↑ libération
- Masse totale implantée: ↑ masse => ↑ libération
- Porosité (+/- additifs): ↑ porosité => ↑ libération

Propriétés de l'antibiotique

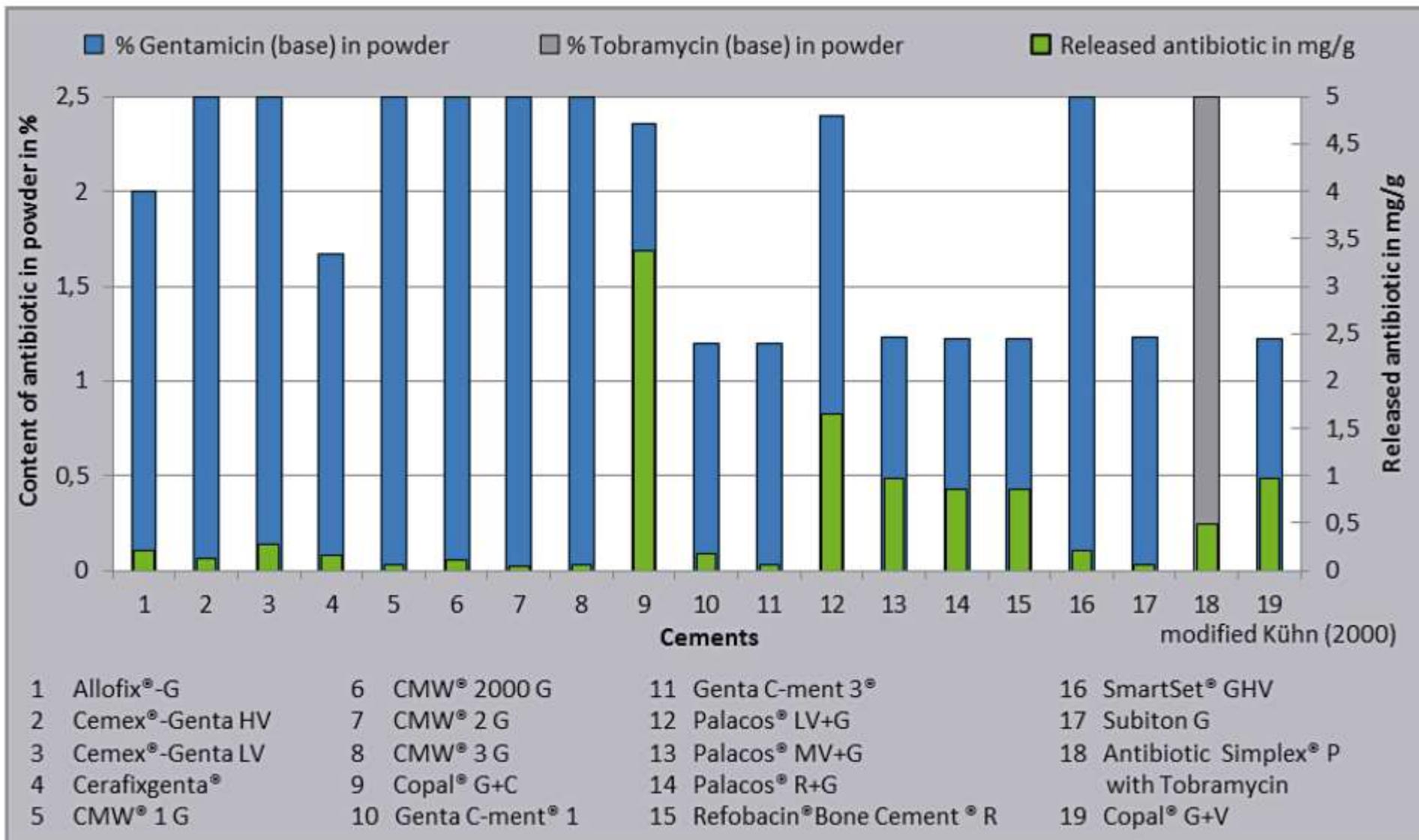
- Propriétés physico-chimiques: solubilité, poids moléculaire
- Taille des particules
- Dose d'antibiotique
- Combinaison d'antibiotique et ratio

Méthode de préparation

- Ciment commercial versus faits-maison
- Adjonction manuelle d'anti-infectieux
- Mélange sous vide (porosité)

Site opératoire

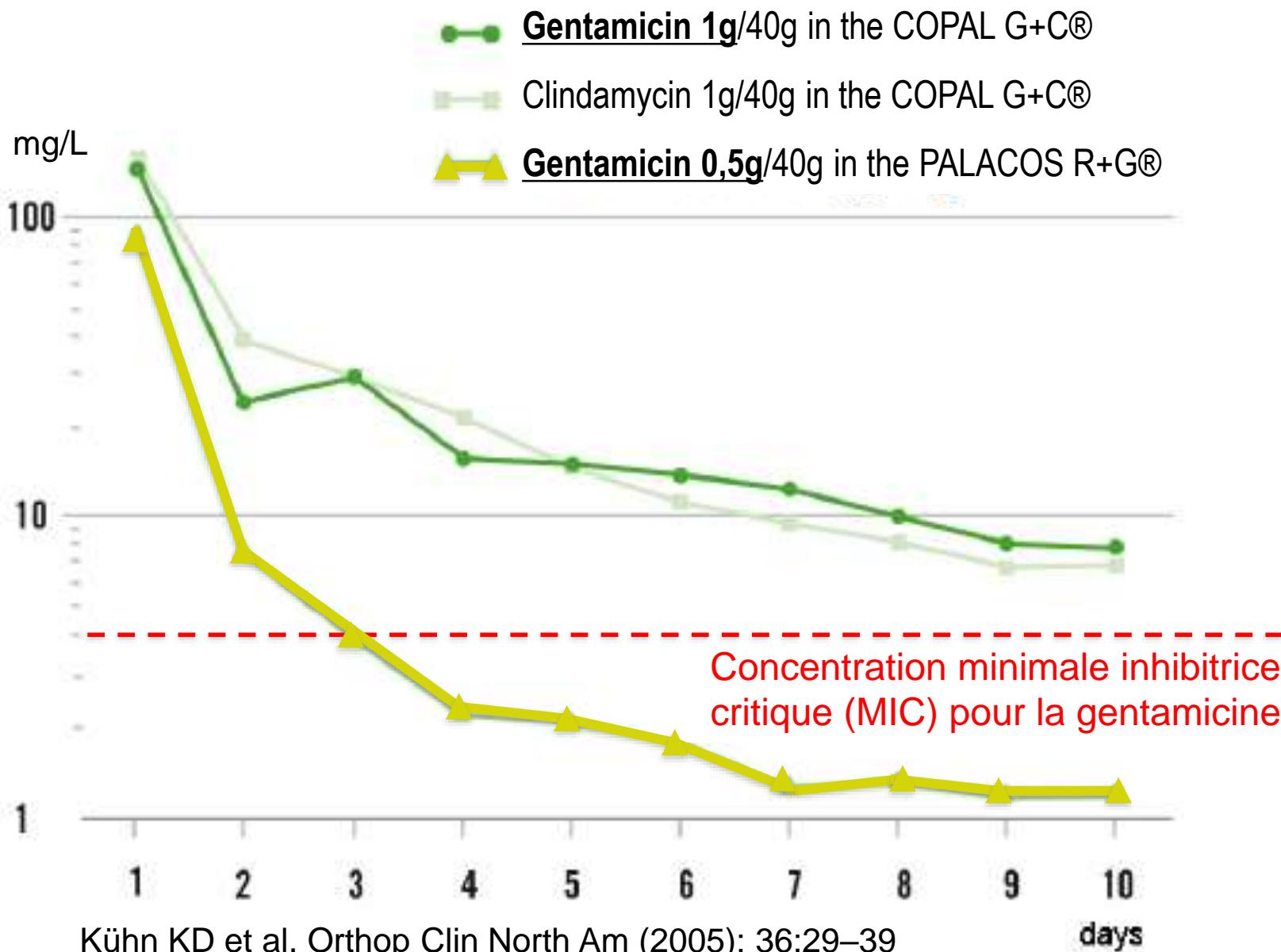
Facteurs de variabilité de l'élution



L'élution varie selon le type de ciment pour un même antibiotique

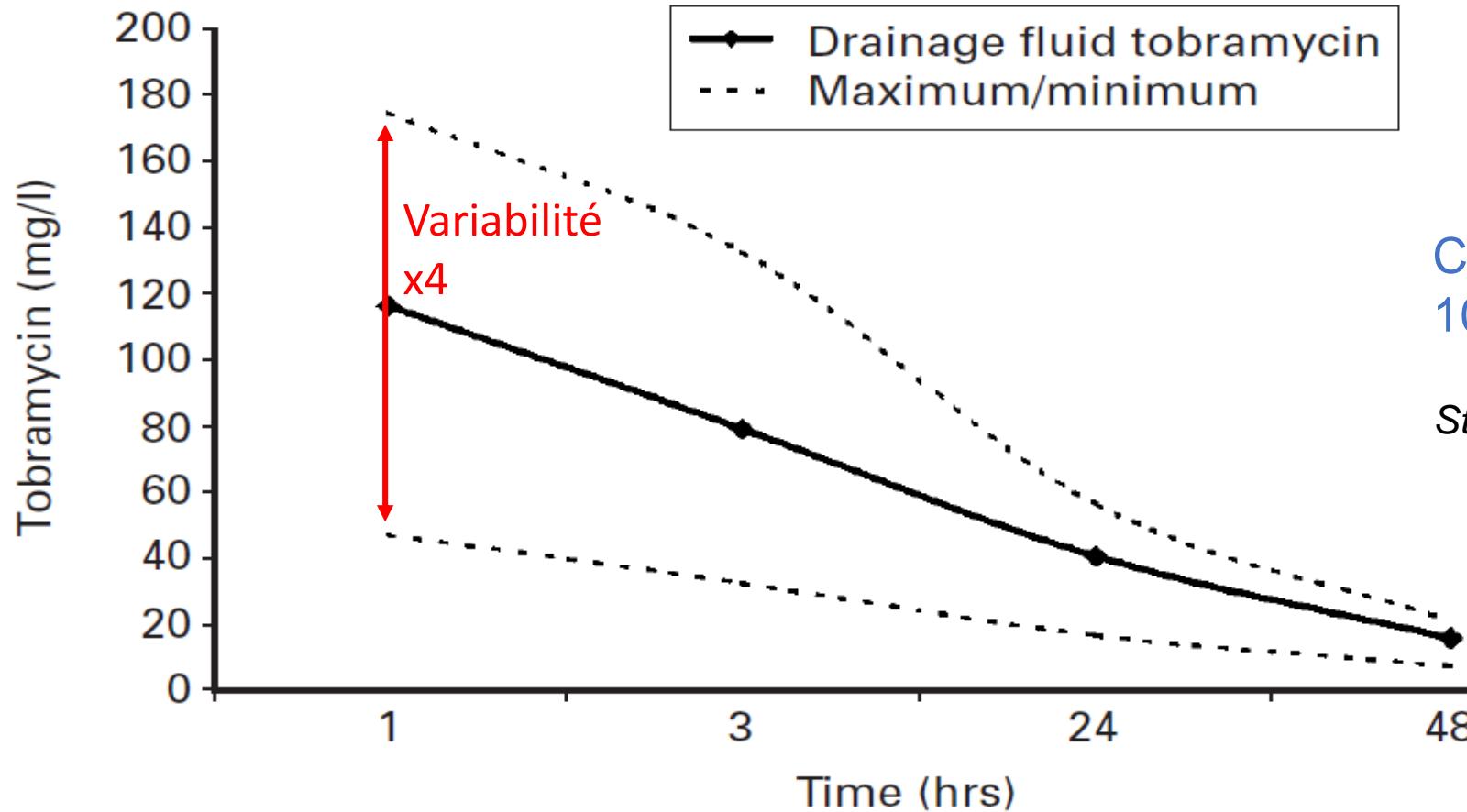
Kuhn. PMMA Cements.
Springer 2014

Facteurs de variabilité de l'élution



Cinétique d'élution de l'antibiotique

Variabilité inter-individuelle

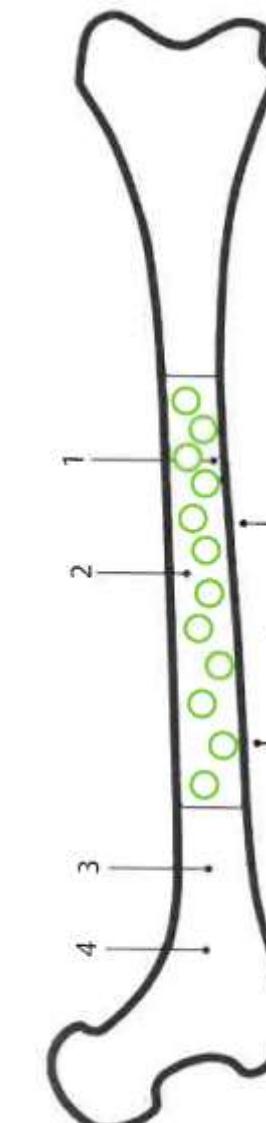
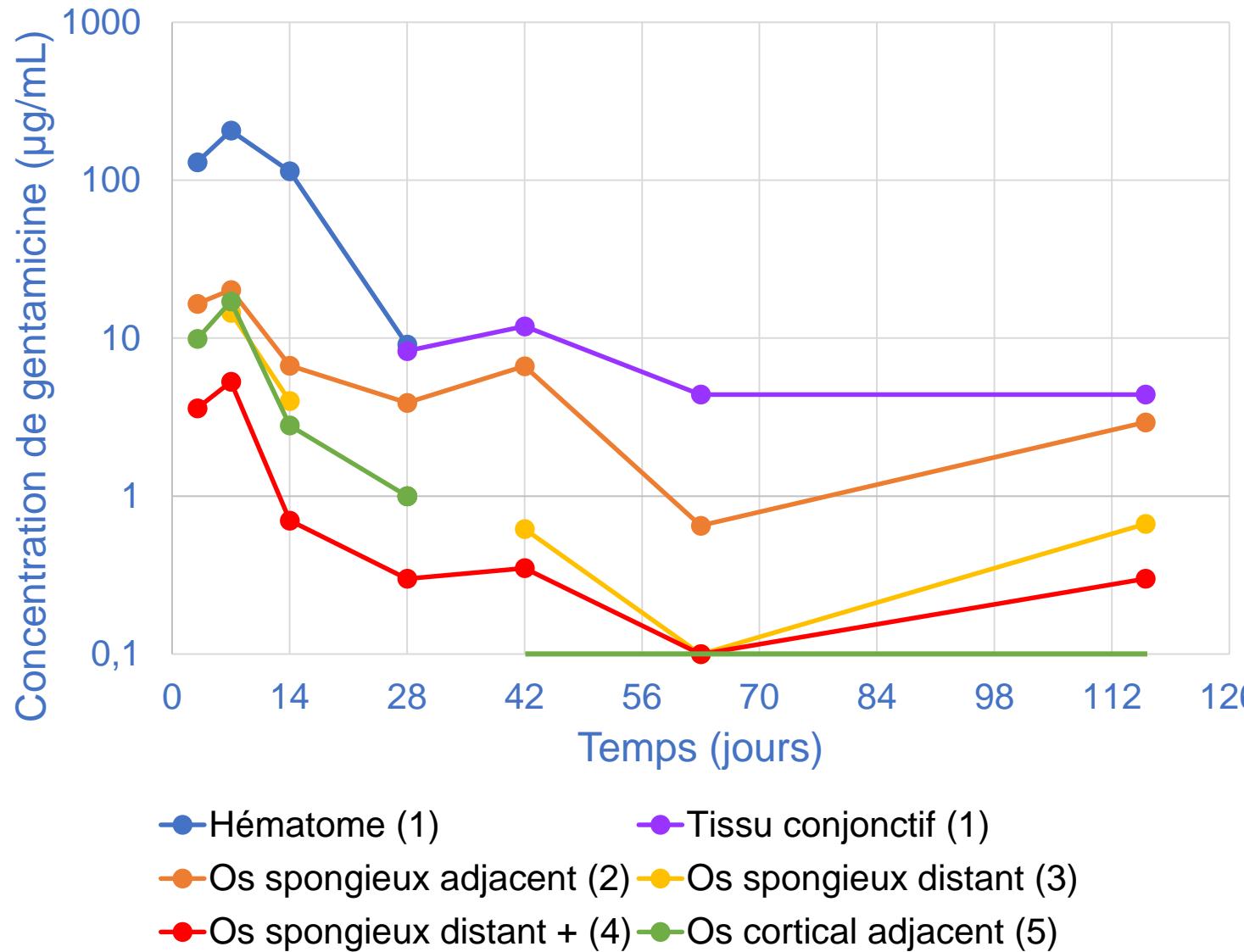


Ciment tobramycine
10 patients – hanche (THR)

Sterling. J Bone Joint Surgery 2003

Cinétique d'élution de l'antibiotique

Variabilité de la distribution tissulaire



Billes de ciments
PMMA-gentamicine

Fémur de 15 chiens

Adapté de Wahlig (1978) et
Walenkamp (2007) Local
antibiotics in arthroplasty

Revue : PK humaine de l'antibiothérapie locale dans les IOA



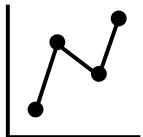
Thèse Pharmacie Axel Dancette, Université Lyon 1, 2025

Critères d'inclusion

- Etudes ***in vivo*** chez l'Homme ;
- Présence de **données PK locales +/- sanguines**

Critères d'exclusion

- Etude ***in vitro***
- Etude animale
- Langue autre que **anglais ou français**
- Antibiothérapie **uniquement systémique**

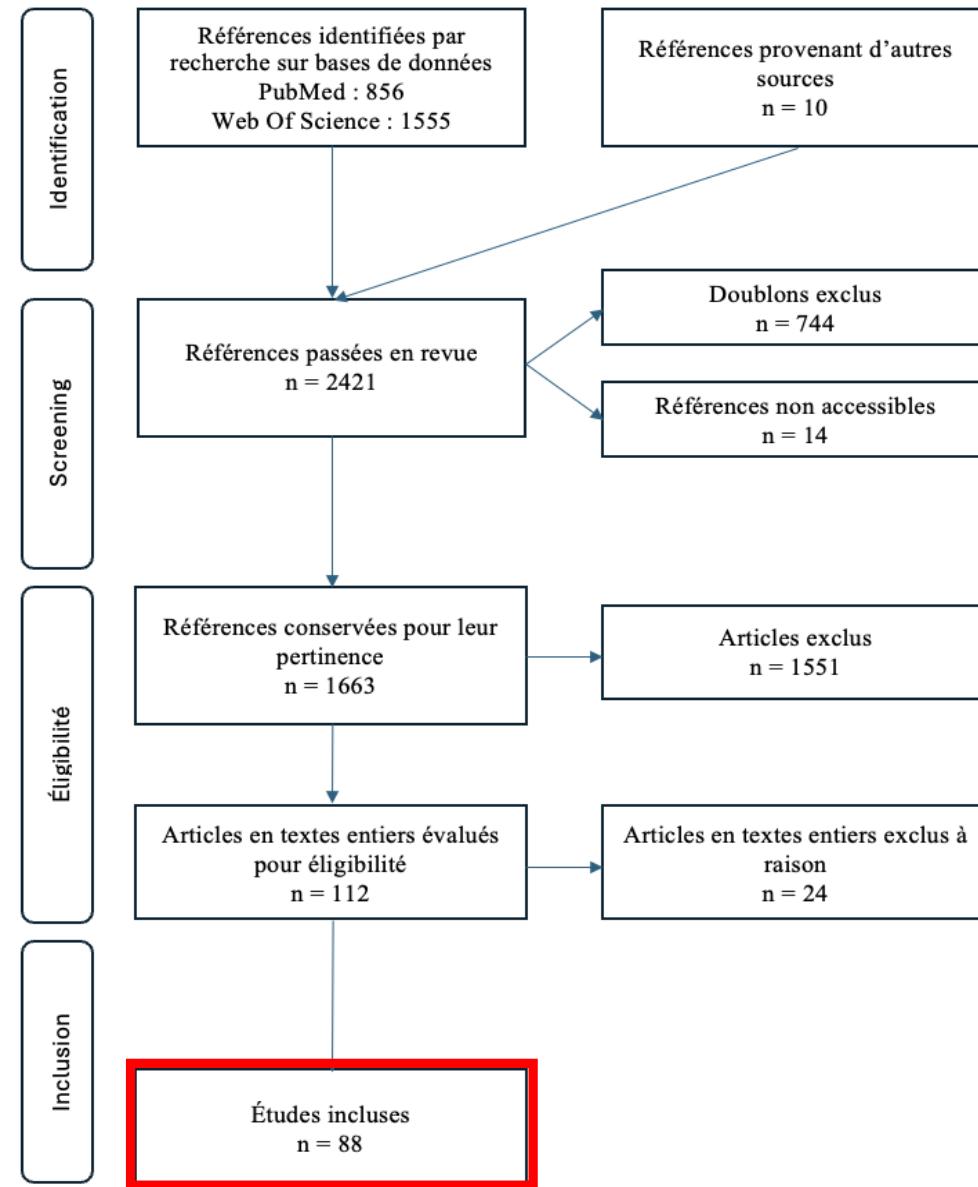


Analyse PK des données

- Vancomycine et aminosides
- Au moins 3 mesures locales décroissantes post-administration
- Calcul C_{max}, T_{1/2}

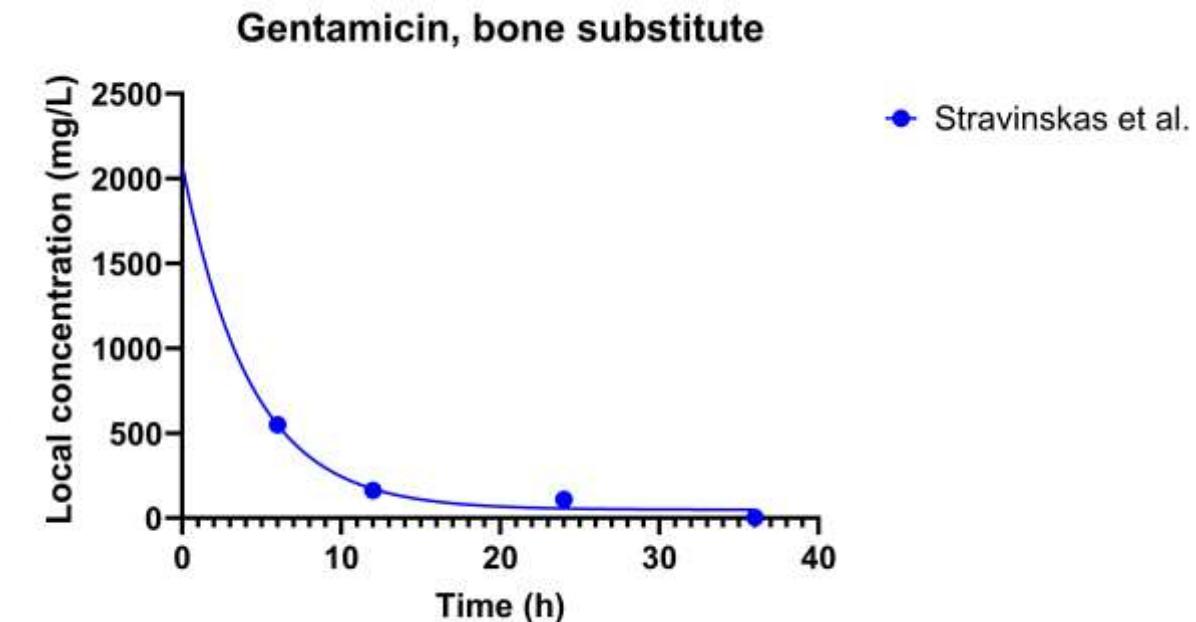
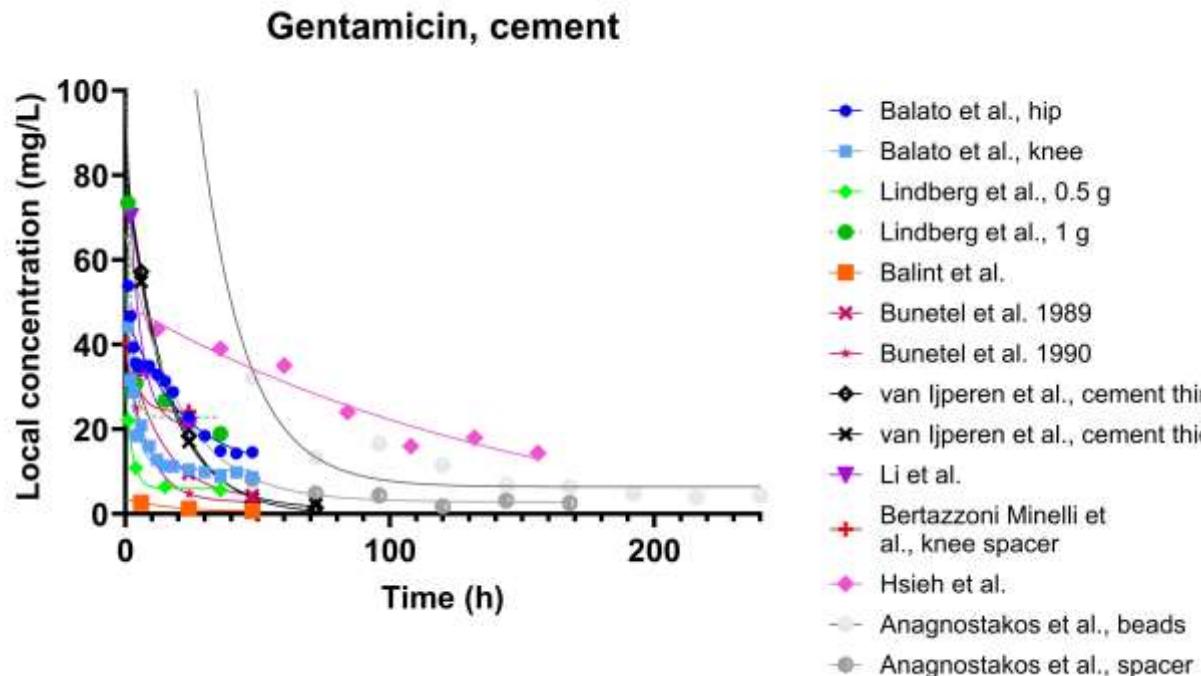


Diagramme de flux PRISMA



Concentrations locales

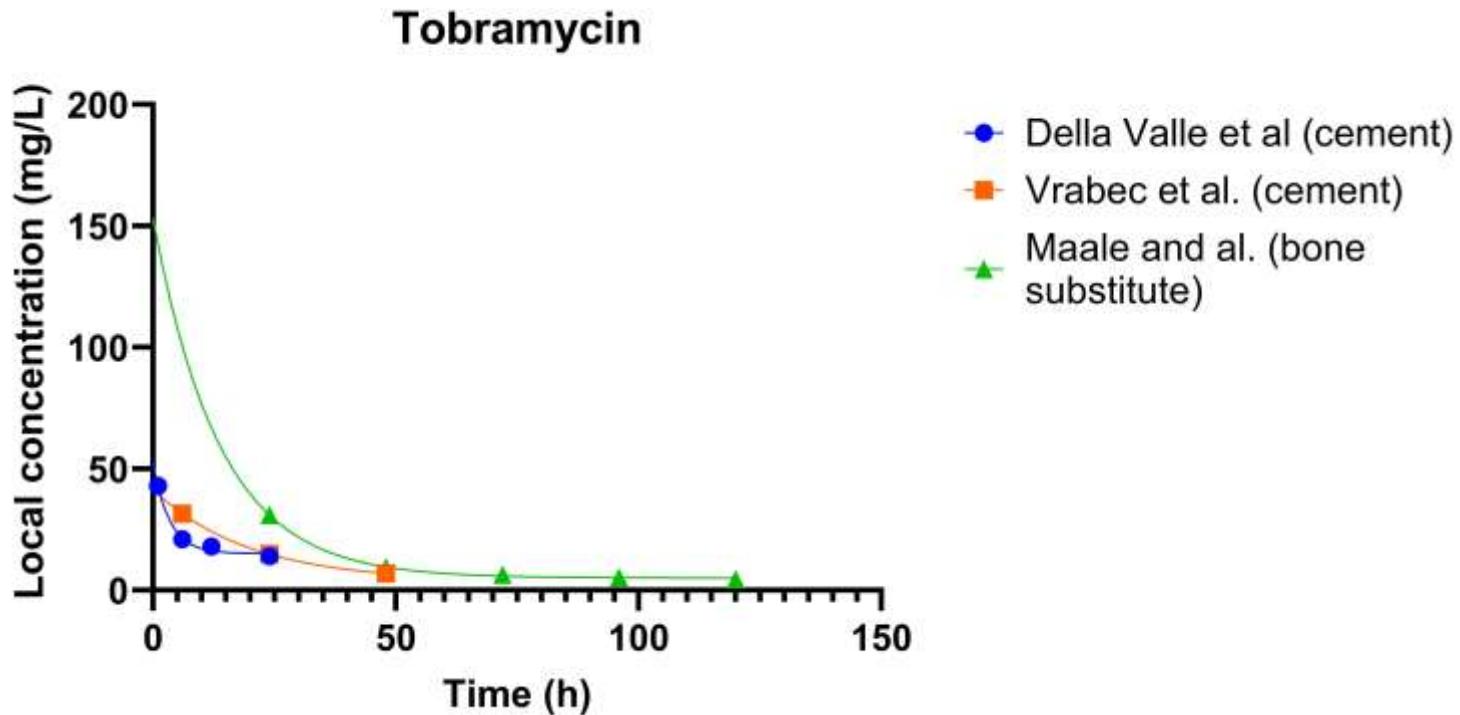
Gentamicine



	C_{\max} (mg/L)	$T_{1/2}$ (h)
Ciment	85.5 (\pm 105.8)	14.9 (1.1 – 110)
Substitut osseux	2 082	3.0

Concentrations locales

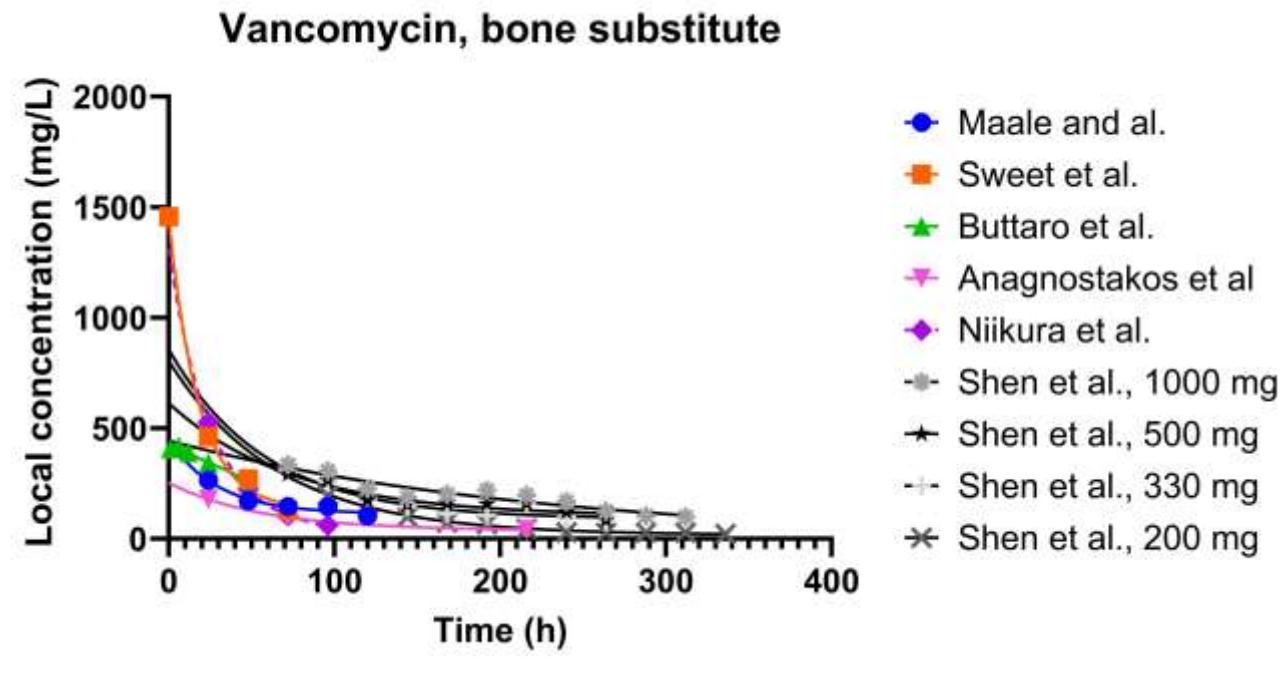
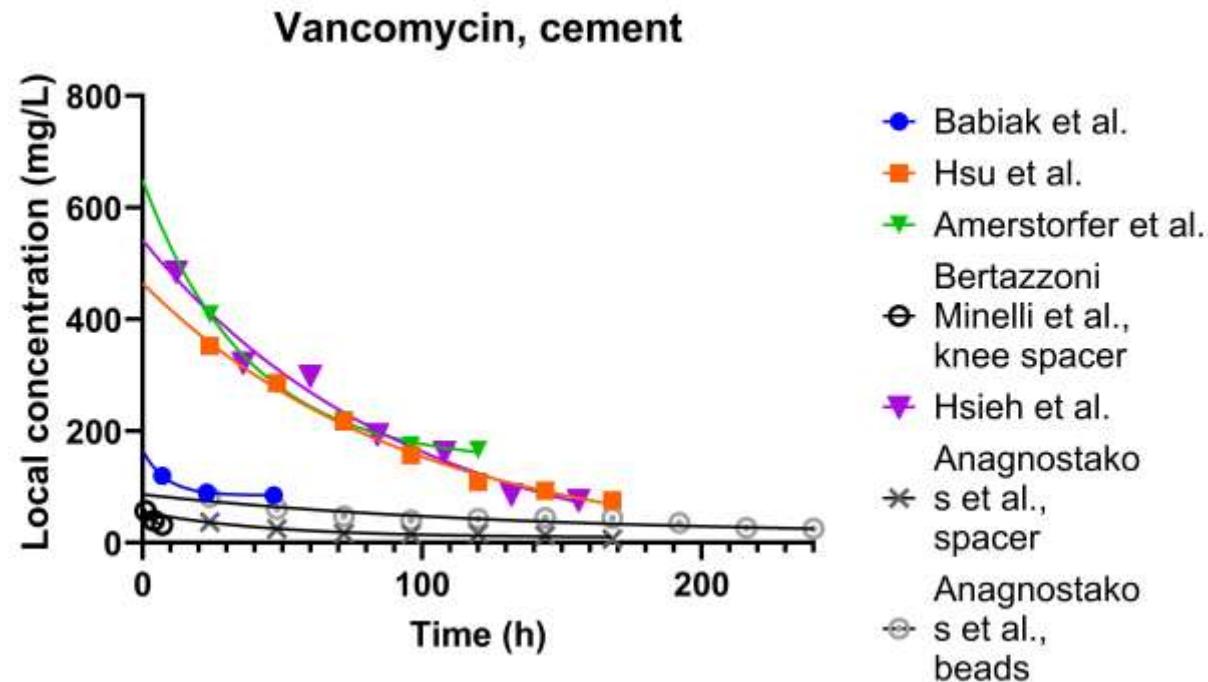
Tobramycine



	C_{\max} (mg/L)	$T_{1/2}$ (h)
Ciment	52.3 & 41.5	2.4 & 13.8
Substitut osseux	153.3	9.5

Concentrations locales

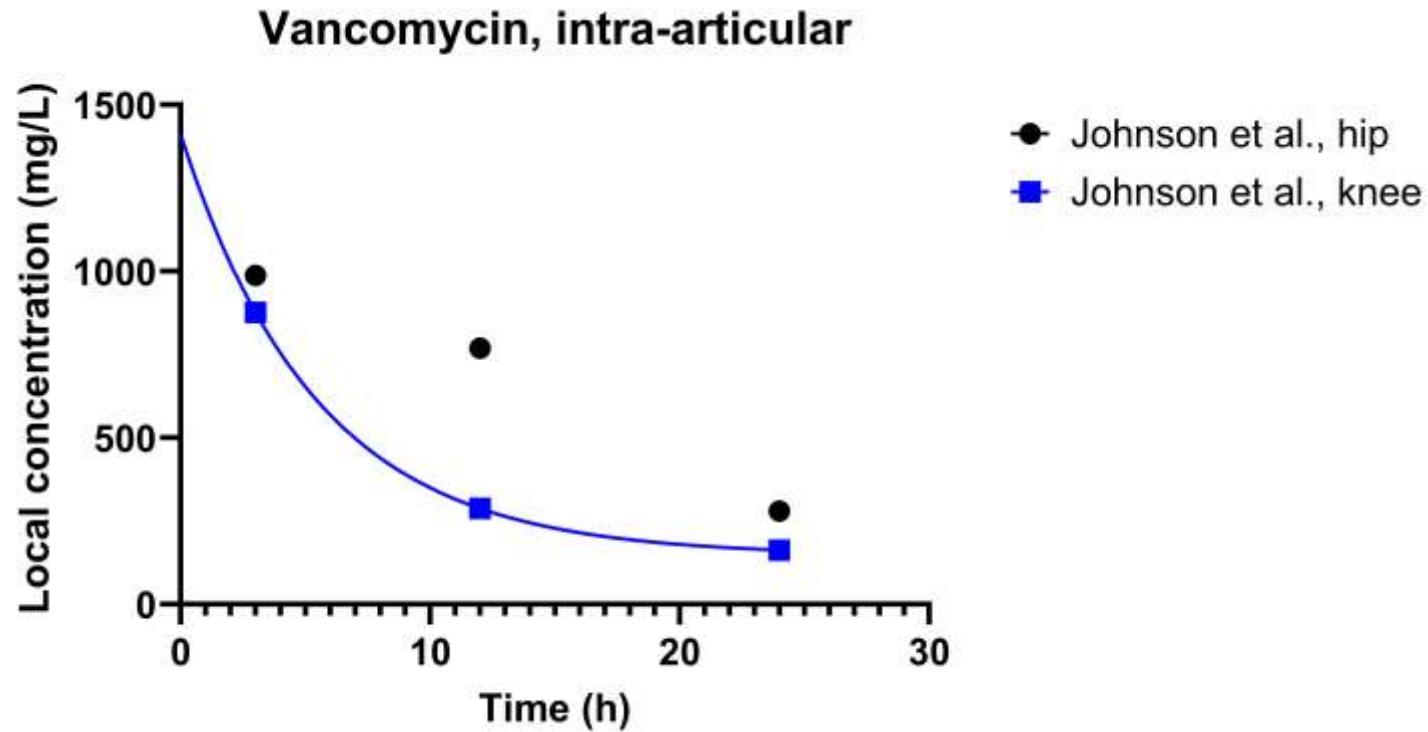
Vancomycine



	C_{max} (mg/L)	$T_{1/2}$ (h)
Ciment	289.9 (55.2 – 649.3)	41.4 (2.8 – 91.3)
Substitut osseux	735.1 (253.7 – 1 455)	48.3 (12.4 – 158.7)

Concentrations locales

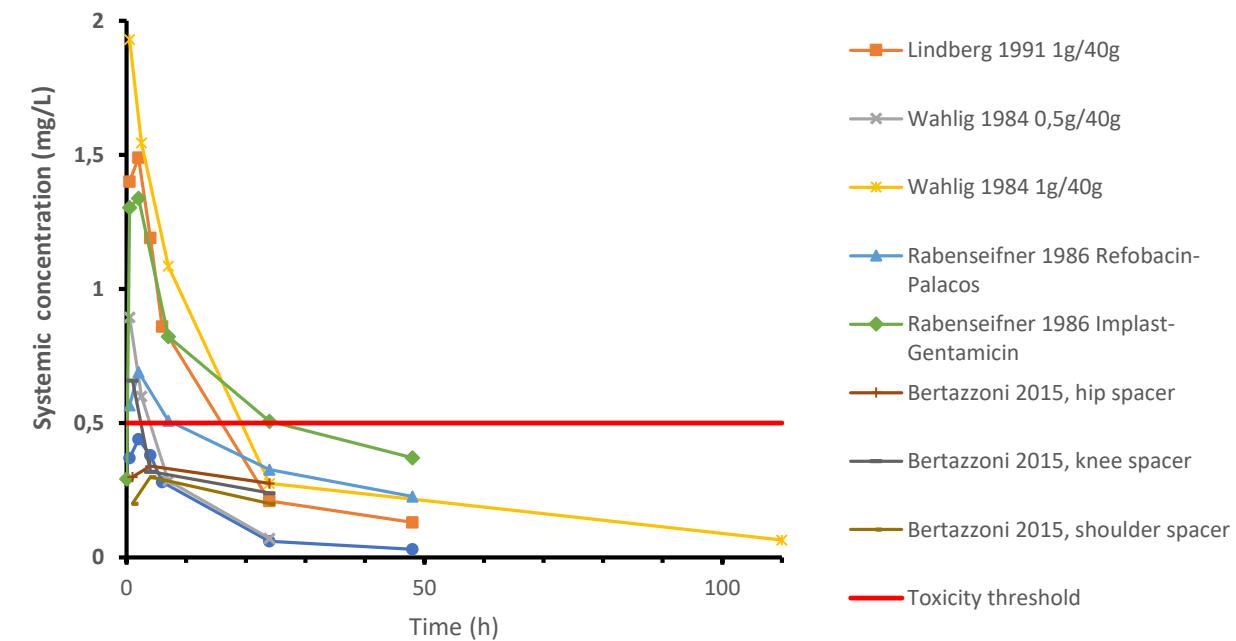
Vancomycine



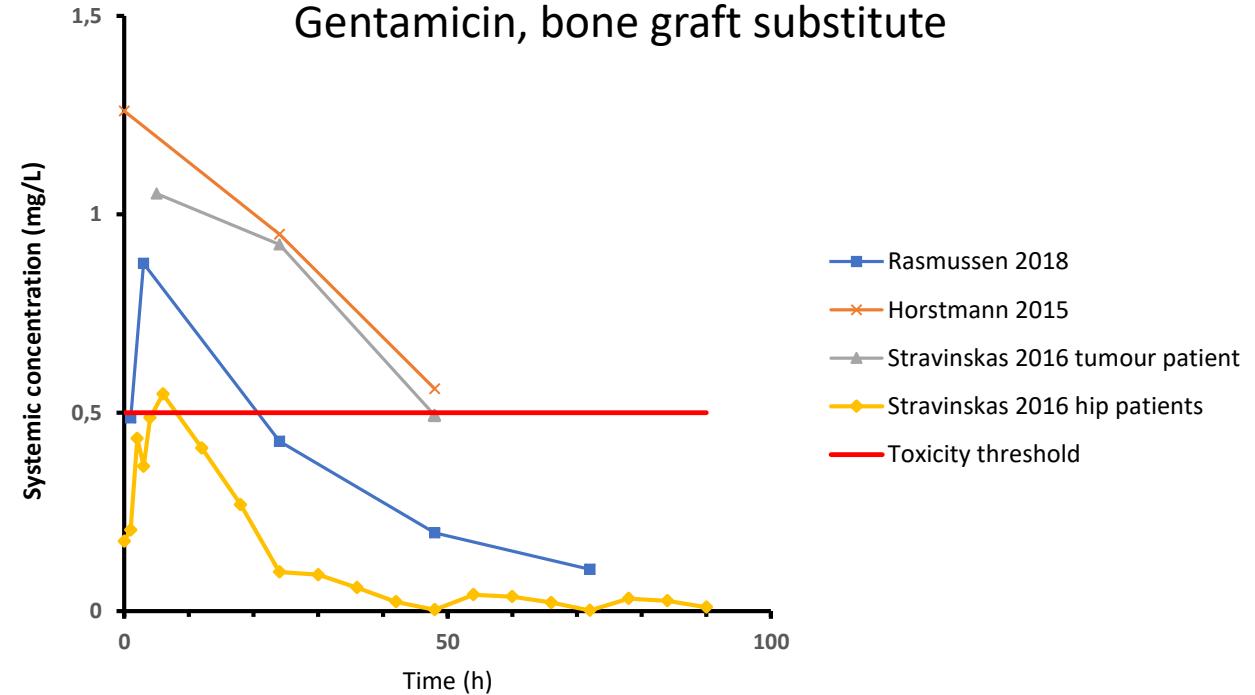
	C_{\max} (mg/L)	$T_{1/2}$ (h)
Intra-articulaire	1 410	3.8

Concentrations systémiques

Gentamicin, cement



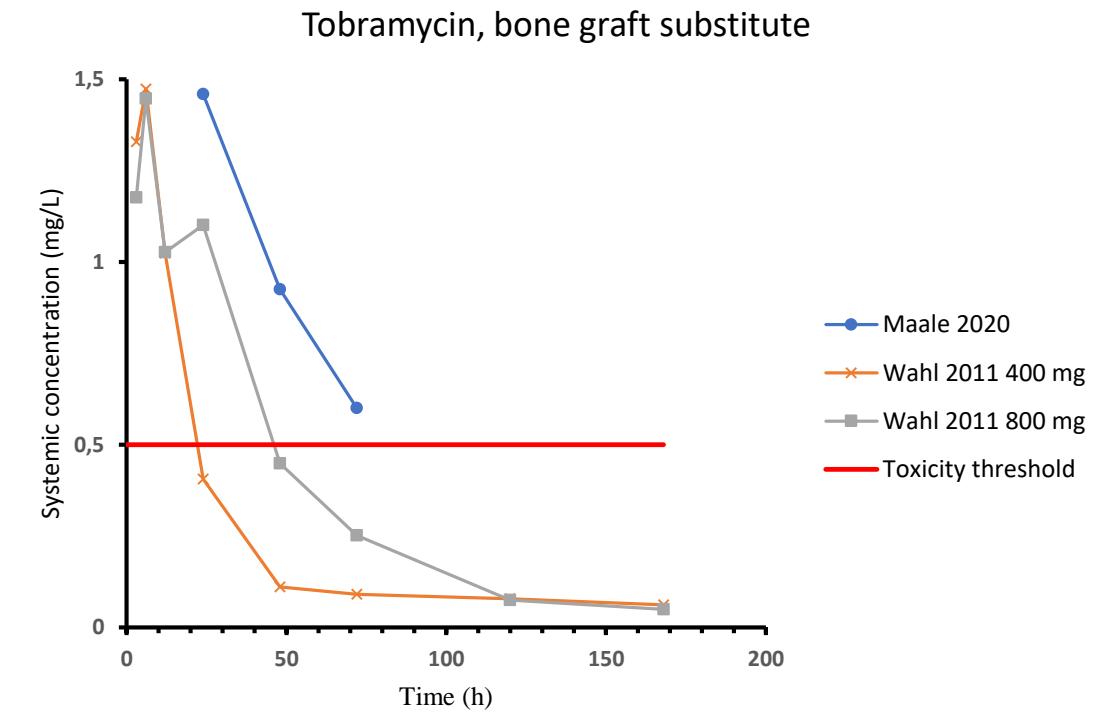
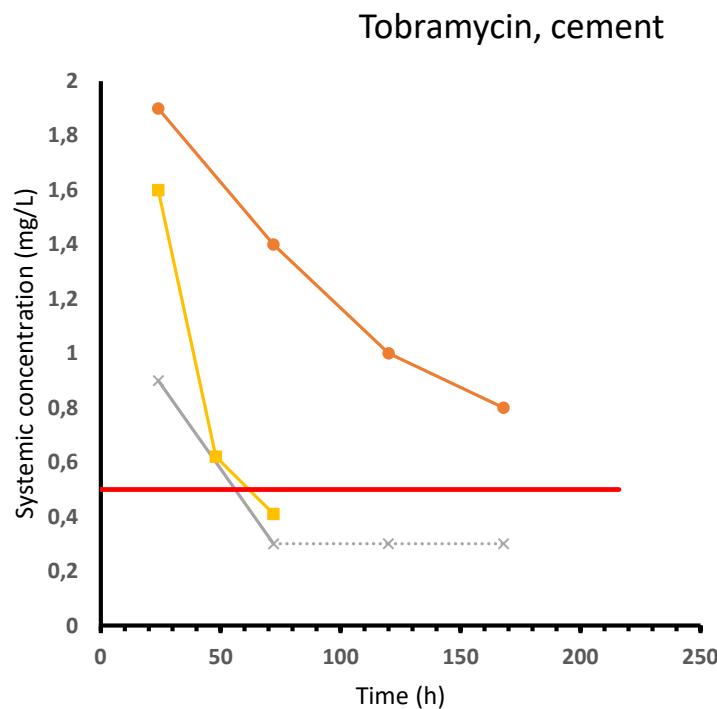
Gentamicin, bone graft substitute



Temps pour atteindre une concentration
≤ 0,5 mg/L (en h)

Ciment	24
Substitut osseux	48*

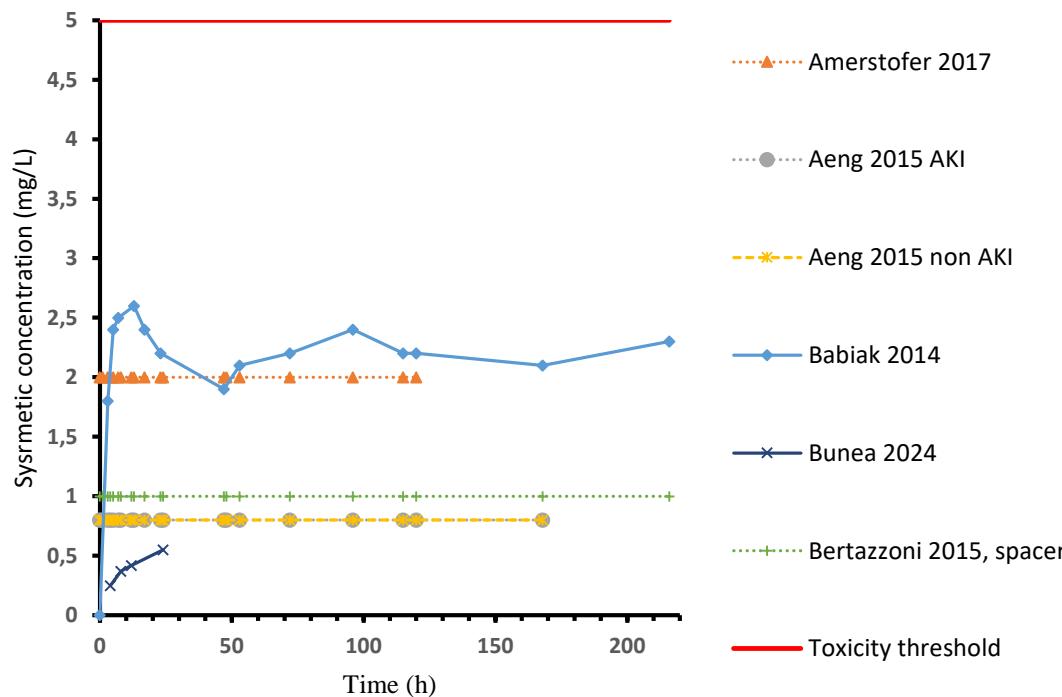
Concentrations systémiques



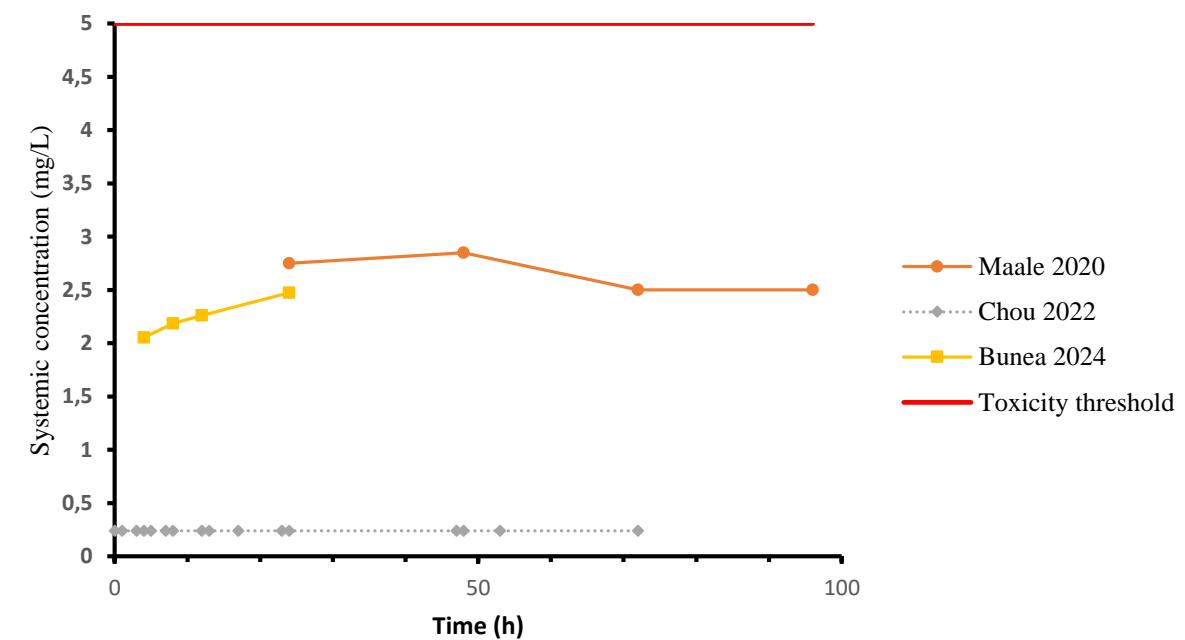
	Temps pour atteindre une concentration < 0,5 mg/L (en h)
Ciment	72*
Substitut osseux	48**

Concentrations systémiques

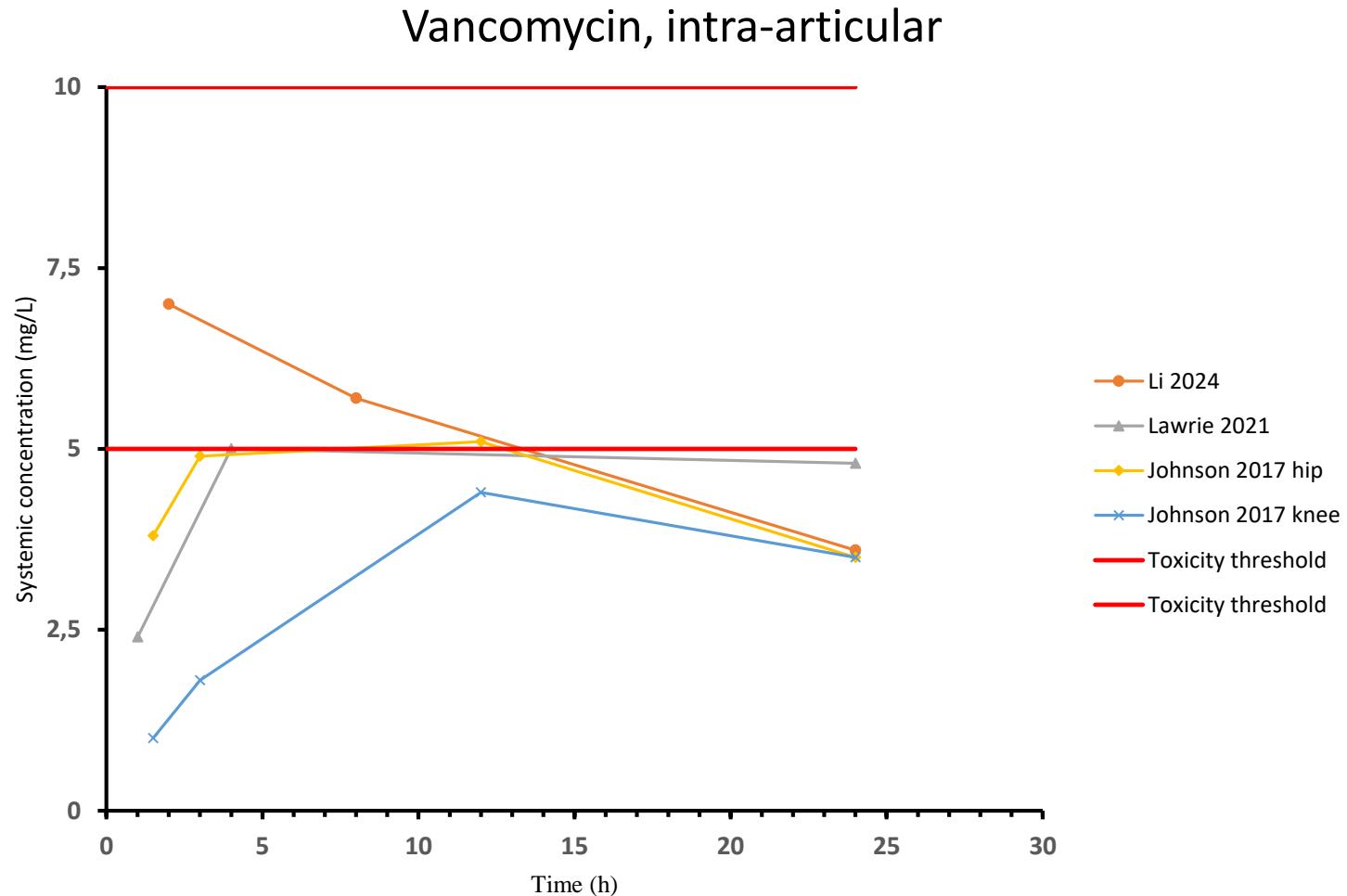
Vancomycin, cement



Vancomycin, bone graft substitute



Concentrations systémiques

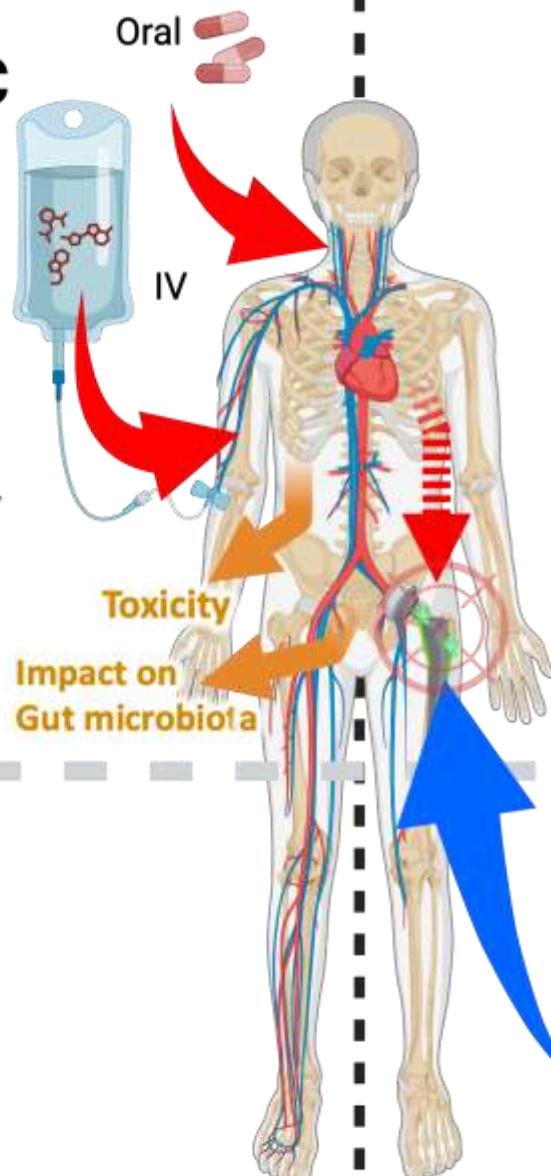
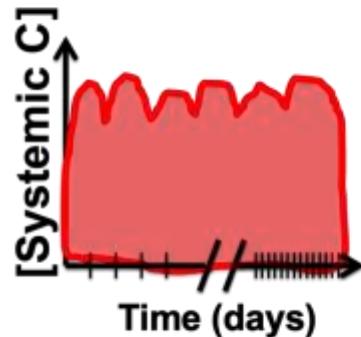


En résumé : PK des ATB par voie locale dans les IOA

- Une antibiothérapie locale
 - Complémentaire de l'antibiothérapie systémique
 - Administrée via des transporteurs / dispositifs d'intérêt orthopédique
- Principaux ATB utilisés : **aminosides, glycopeptides, macrolides**
- Différents types de **transporteurs/dispositifs** : ciments, substituts osseux
- PK spécifique
 - **Dépendante du matériel** / transporteur utilisé
 - **Forte concentration initiale** >> CMI
 - **Demi-vie locale prolongée** >> plasma
 - **Faible exposition systémique** : peu de risques d'EI
- **Forte variabilité** inter-études et inter-individus aux multiples causes
- Mieux cerner les conditions associées à une PK locale optimale
- S'inscrit dans un **ensemble d'innovations** thérapeutiques dans les IOA

A

SYSTEMIC PK



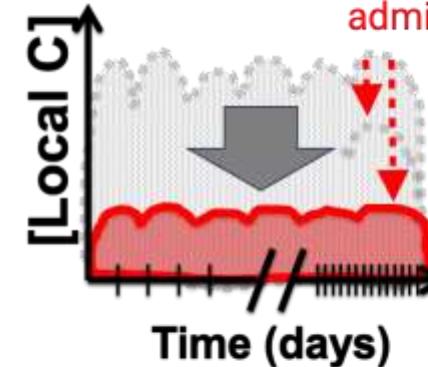
SYSTEMIC ROUTES

LOCAL
ROUTE

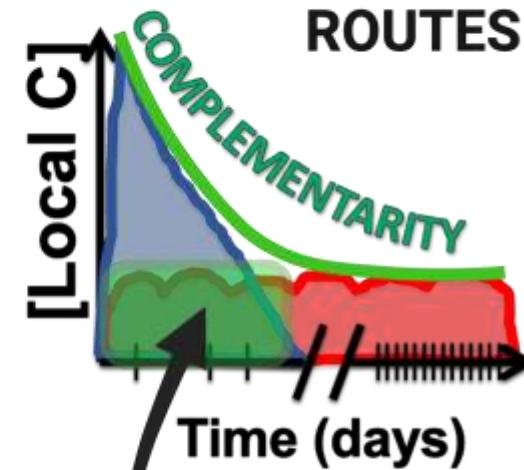
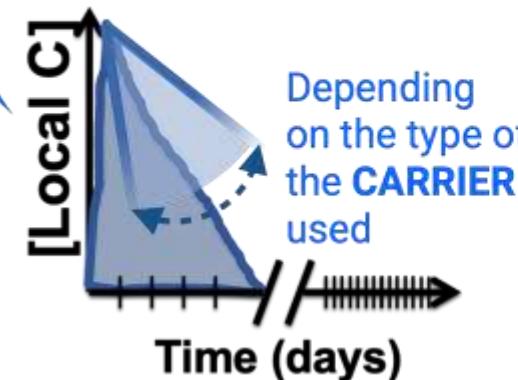
B

LOCAL PK

Depending on the type of the **ANTIBIOTIC** used and its way of administration



COMBINING SYSTEMIC AND LOCAL ROUTES

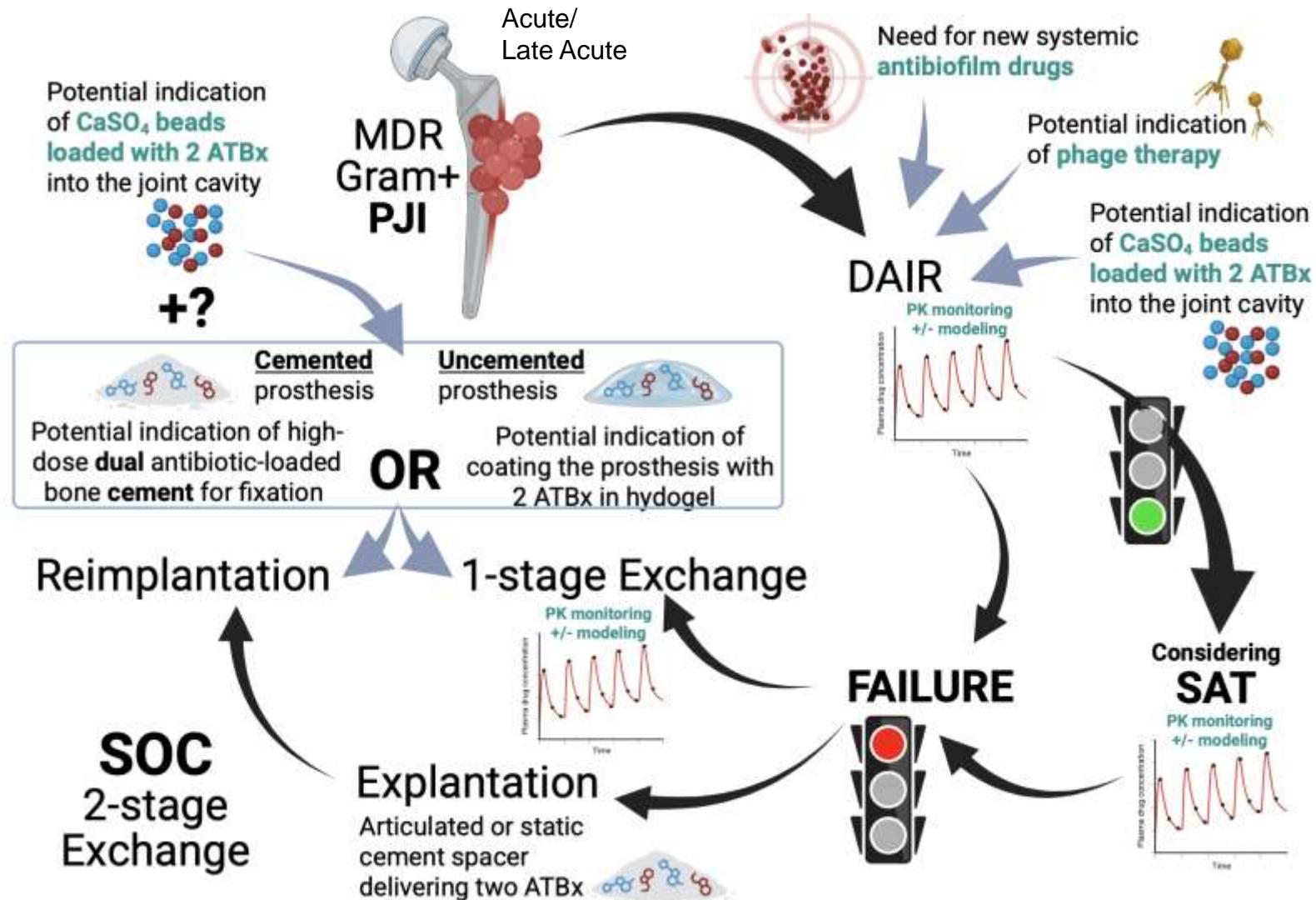
**C**

POTENTIAL
SYNERGISTIC
ACTIVITY
ZONE



Management of Gram-positive multiresistant bacteria prosthetic joint infection: a narrative review on current and innovative strategies

Florent Valour 1),2),3) · Olivier Miot 1),2) · Cécile Batailler 1),4),5) · Sylvain Goutelle 1),6),7) · Tristan Ferry 1),2),7)



Merci !

