



**45<sup>e</sup>**  
**RÉUNION**  
**INTERDISCIPLINAIRE**  
**DE CHIMIOTHÉRAPIE**  
**ANTI-INFECTIEUSE**

**LUNDI 15 & MARDI 16**  
**DÉCEMBRE 2025**

 **palaisdescongrès**  
**de paris**

# Pharmacocinétique des antibiotiques administrés par voie locale dans les IOA

*Sylvain Goutelle / Tristan Ferry*

[sylvain.goutelle@chu-lyon.fr](mailto:sylvain.goutelle@chu-lyon.fr)

[tristan.ferry@univ-lyon1.fr](mailto: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

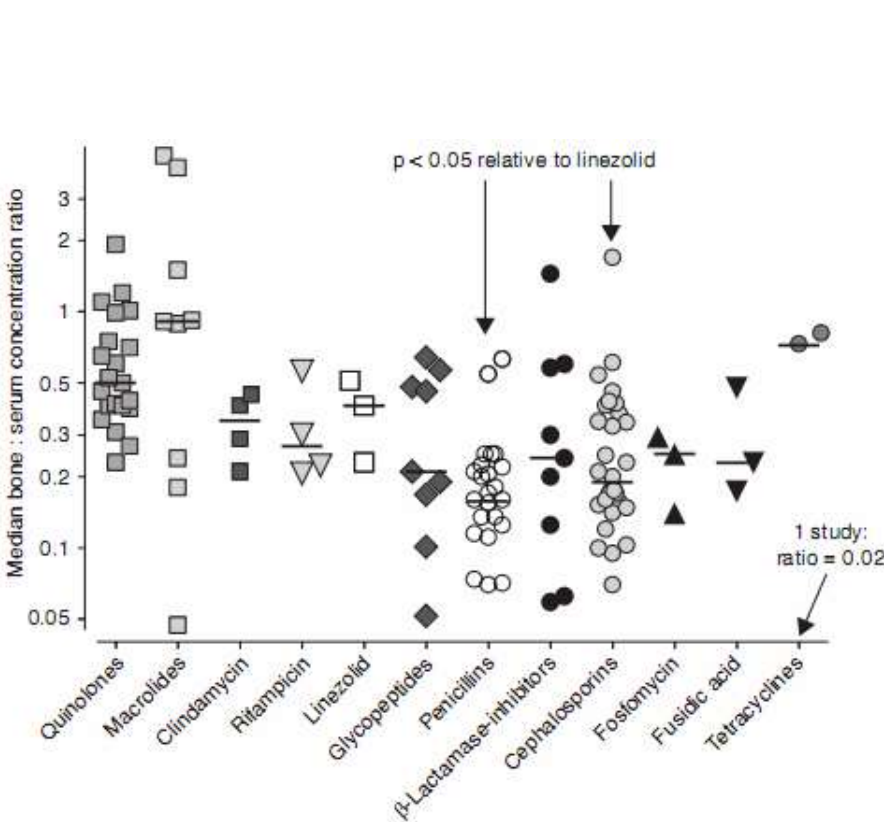


# Rationnel de l'antibiothérapie locale dans les IOA

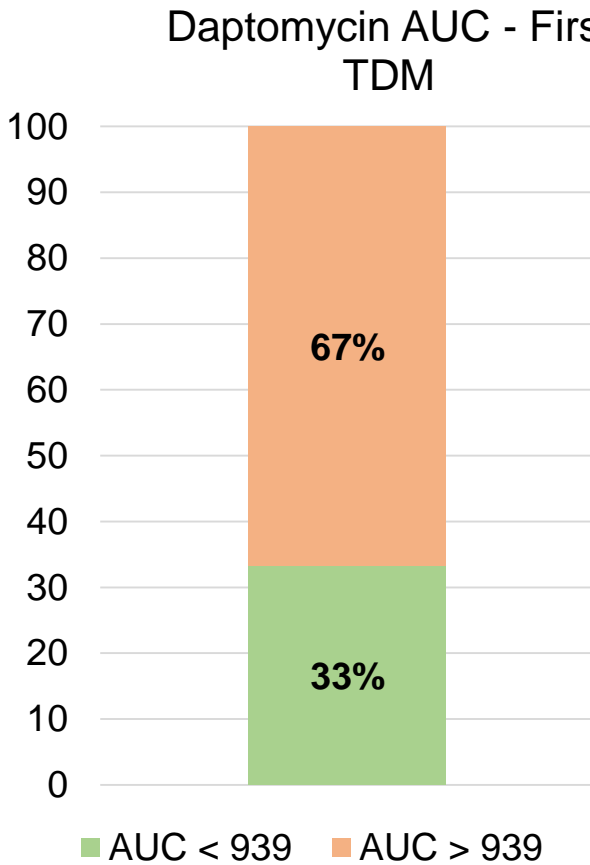
- IOA = infection locale
- Mauvaise réputation / idées reçues sur l'antibiothérapie locale
  - PK locale peu connue
  - Efficacité mal évaluée
  - Risque de résistance
- Limites de l'antibiothérapie systémique
  - Faible diffusion / concentration locale
  - Fortes posologies
  - Forte exposition systémique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



# Limites de l'antibiothérapie systématique dans les IOA



Landersdorfer, Clin PK 2009



Colas et al. RICAI 2024, JINI 2025

Clinical Infectious Diseases  
MAJOR ARTICLE

IDSA  
Infectious Diseases Society of America

hivma  
Infectious Diseases Society of Europe

OXFORD

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

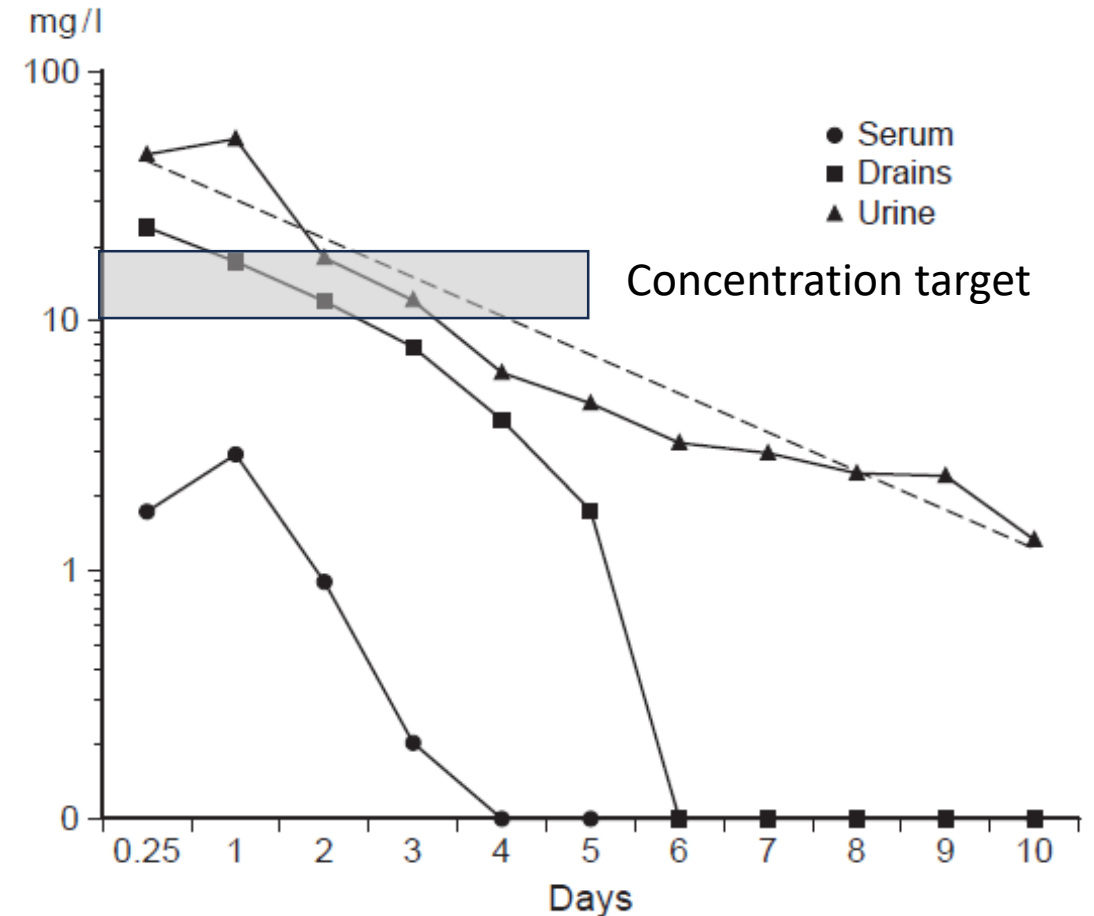
Romain Garreau,<sup>1,2,3</sup> Truong-Thach Pham,<sup>3,4,5</sup> Laurent Bourguignon,<sup>1,2,3</sup> Aurélien Millet,<sup>6</sup> François Parant,<sup>6</sup> David Bussy,<sup>6</sup> Marine Desseve,<sup>6</sup> Victor Franchi,<sup>6</sup> Tristan Ferry,<sup>4,5,7</sup> and Sylvain Goutelle<sup>1,2,3,5</sup>; on behalf of the Lyon bone and joint study group<sup>8</sup>

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

	Patients with DIEP	Patients with myotoxicity	Patients with either DIEP or myotoxicity
AUC <sub>24h</sub> > 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

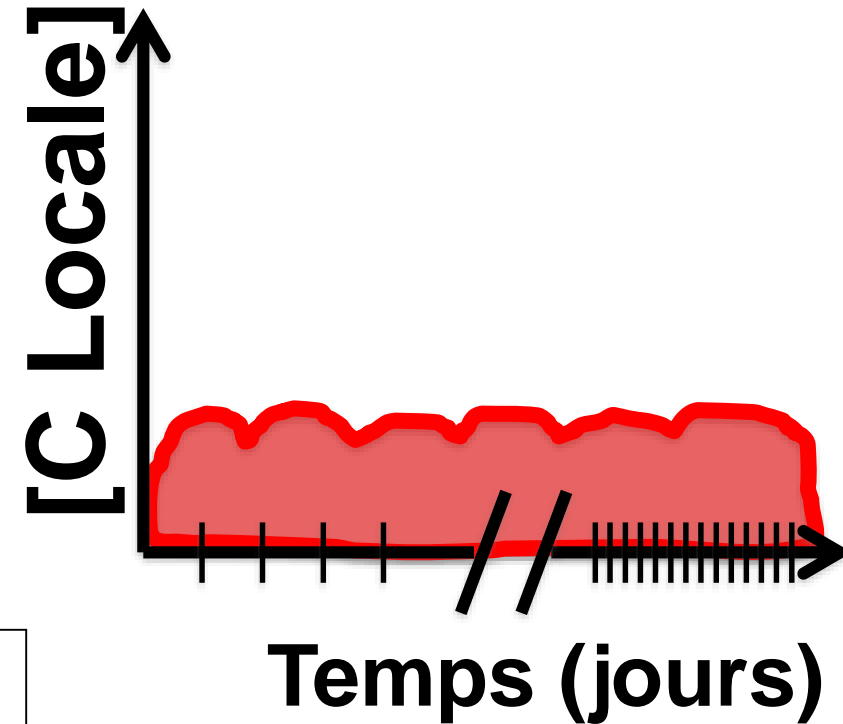
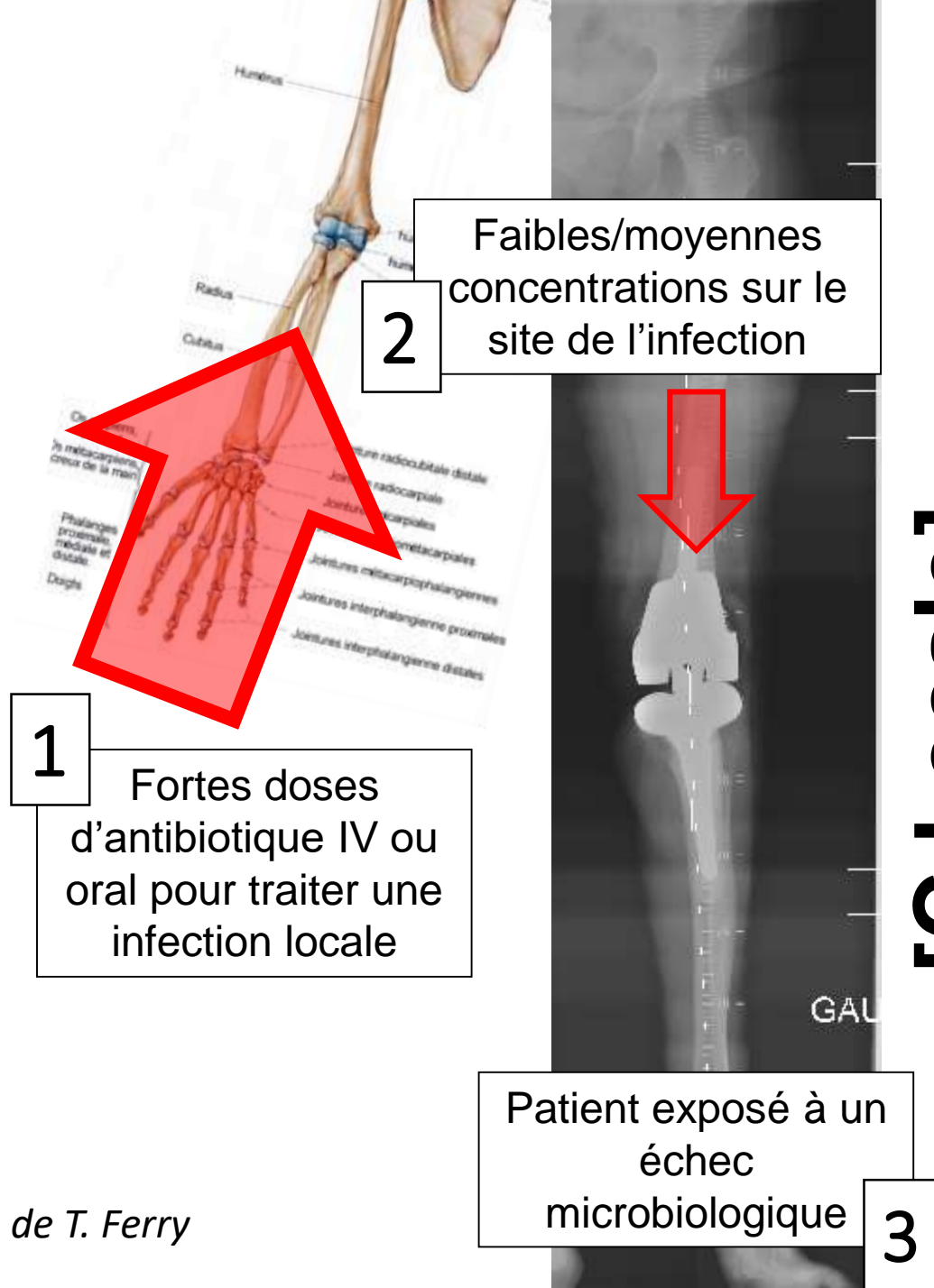
- Forte dose et exposition locale
  - Concentration  $\gg$  CMI
  - Activité potentielle sur souches R
- Libération prolongée
  - Elution lente à partir du matériel
  - Faible clairance locale
- Concentrations systémiques faibles
  - Faible risque d'EI
  - Possibilité d'utiliser des antibiotiques toxiques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



Ciment vancomycine  
10 patients – hanche (THR)

*Chohfi. Int Orthopaedics 1998*

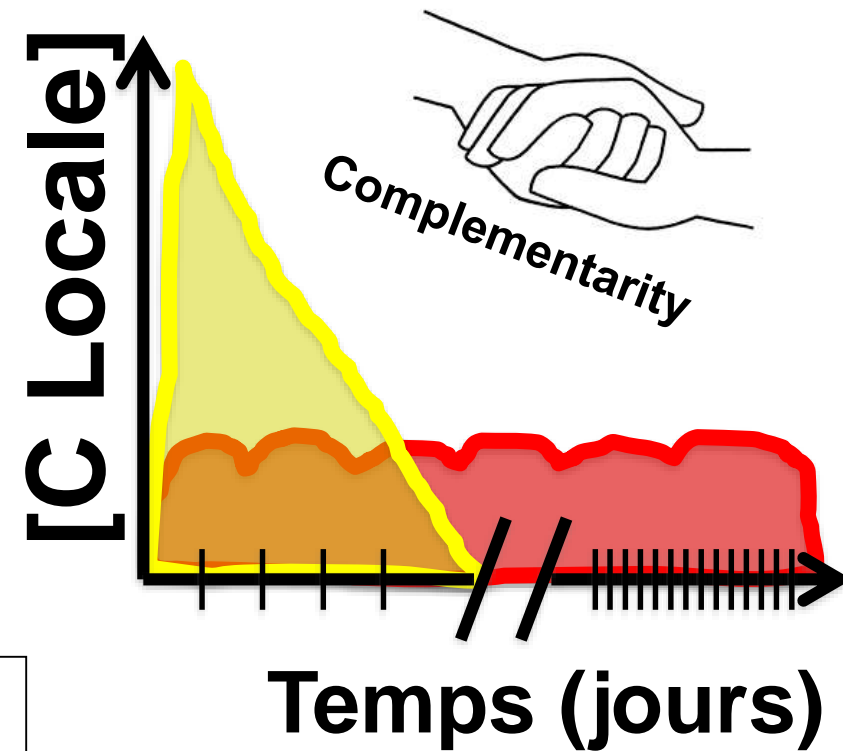
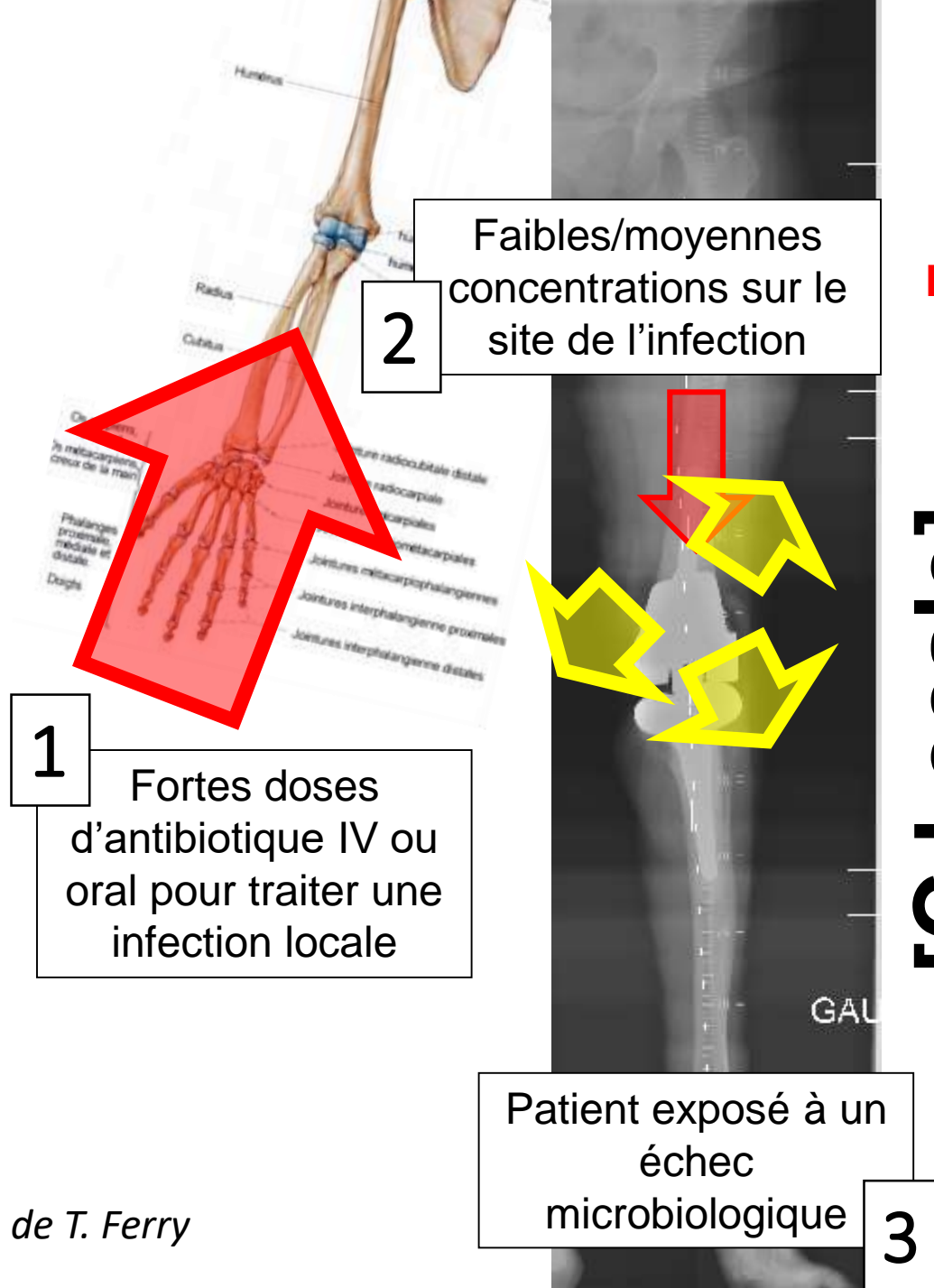
## Rationnel pour l'utilisation d'antibiotique(s) locaux



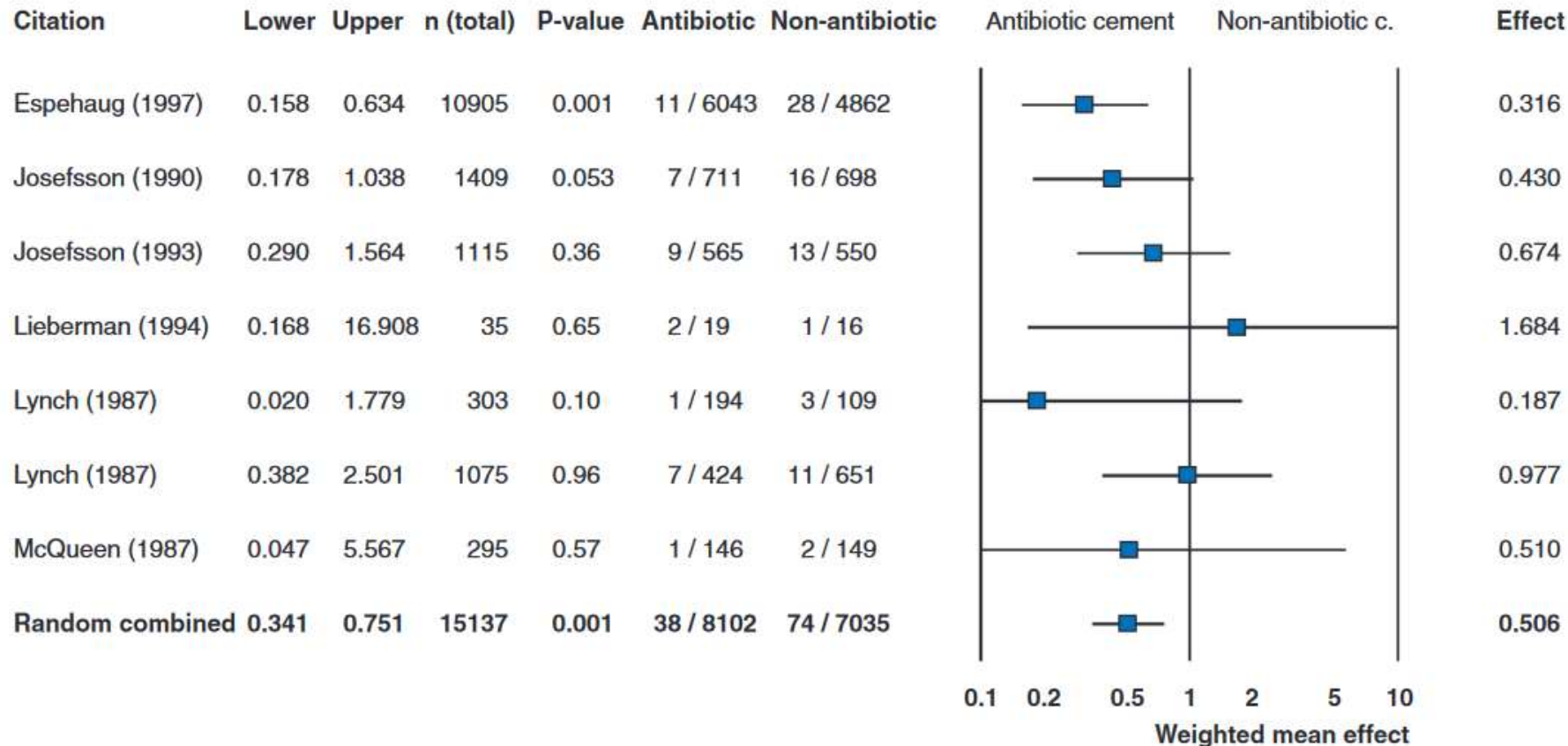


# Rationnel pour l'utilisation d'antibiotique(s) locaux

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



# Bénéfices de l'antibiothérapie locale



✓ Arthroplastie non-infectée (ttt préventif)

✓ 19 études, > 35000 patients

✓ Taux d'infection: 1.3% versus 2.3%

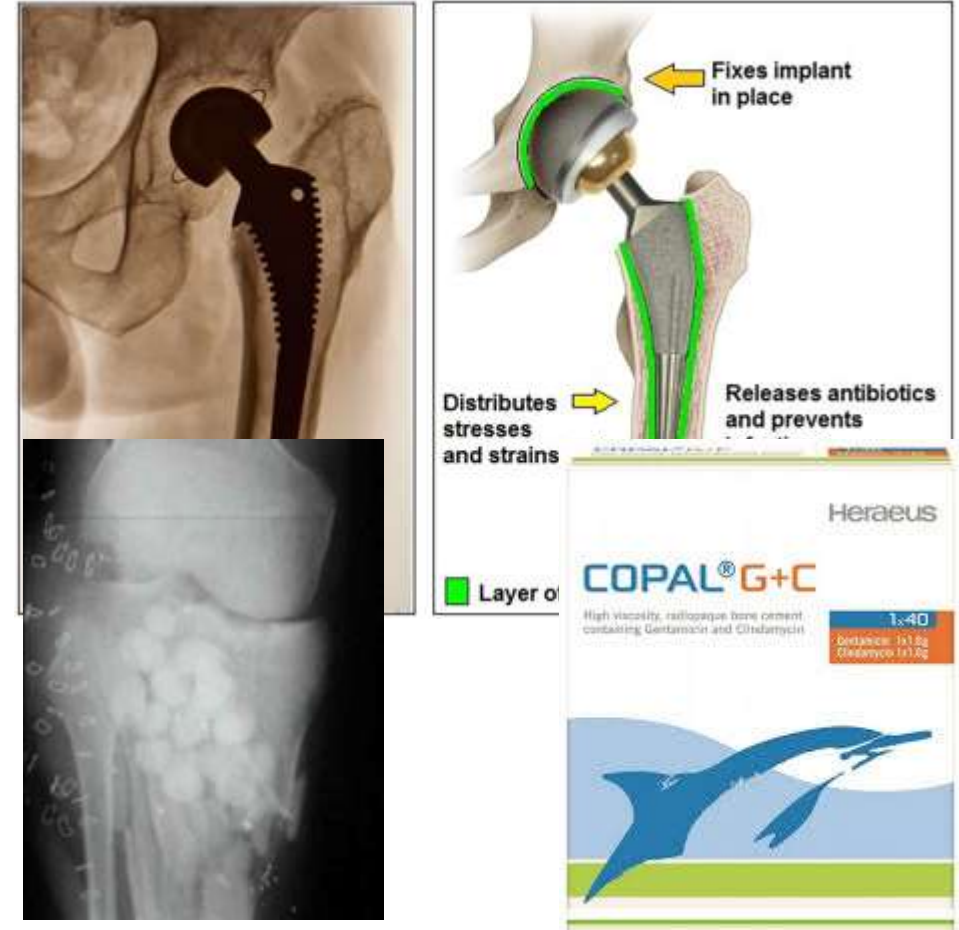
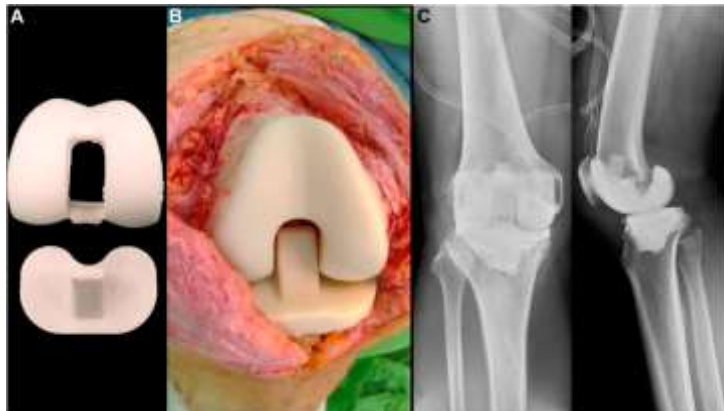
# Modalités de l'administration locale d'ATB dans les IOA

- **Antibiotique dans les ciments**

- Ciment 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



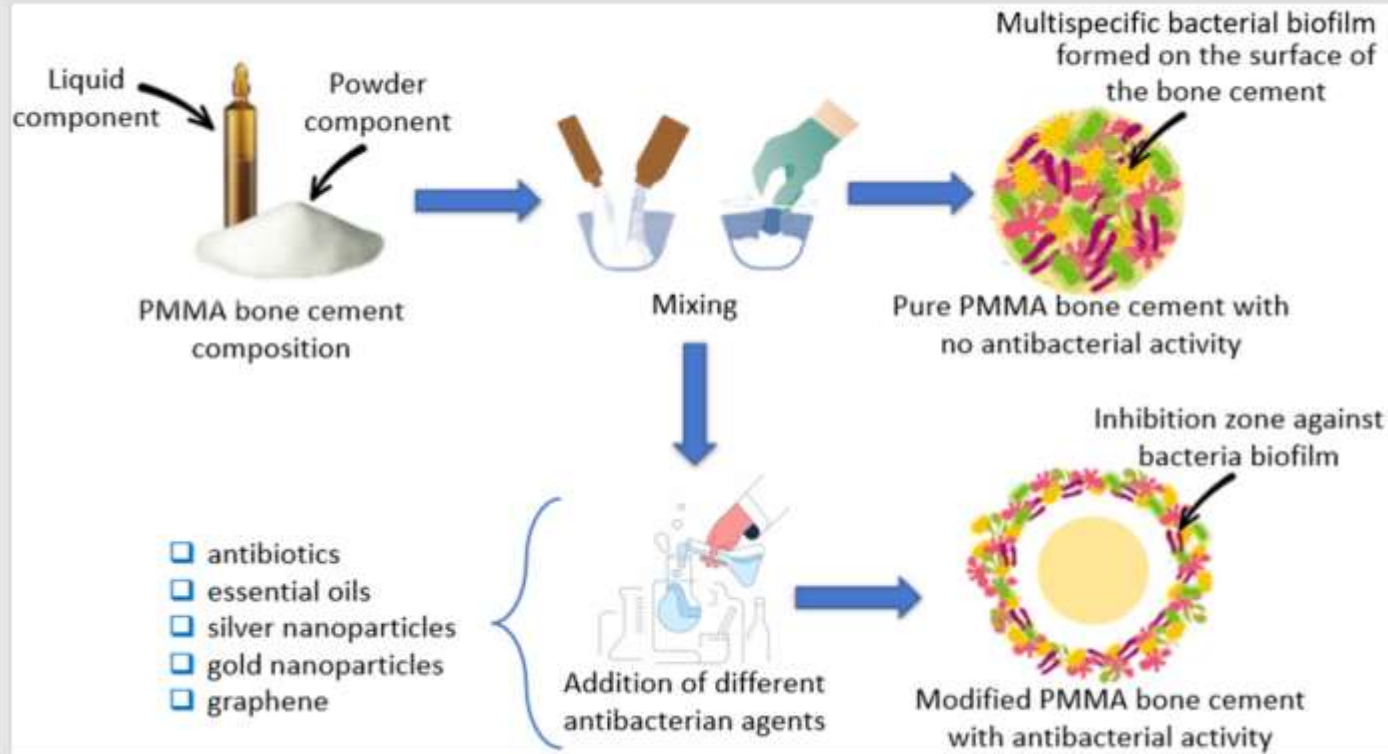
<https://doi.org/10.1002/pi.6136>

<https://www.wheelsonline.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



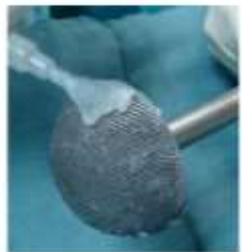
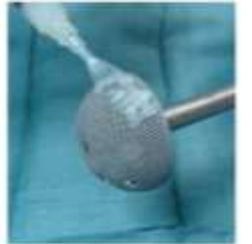
# Modalités de l'administration locale d'ATB dans les IOA

- **Antibiotique dans les substituts osseux**

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

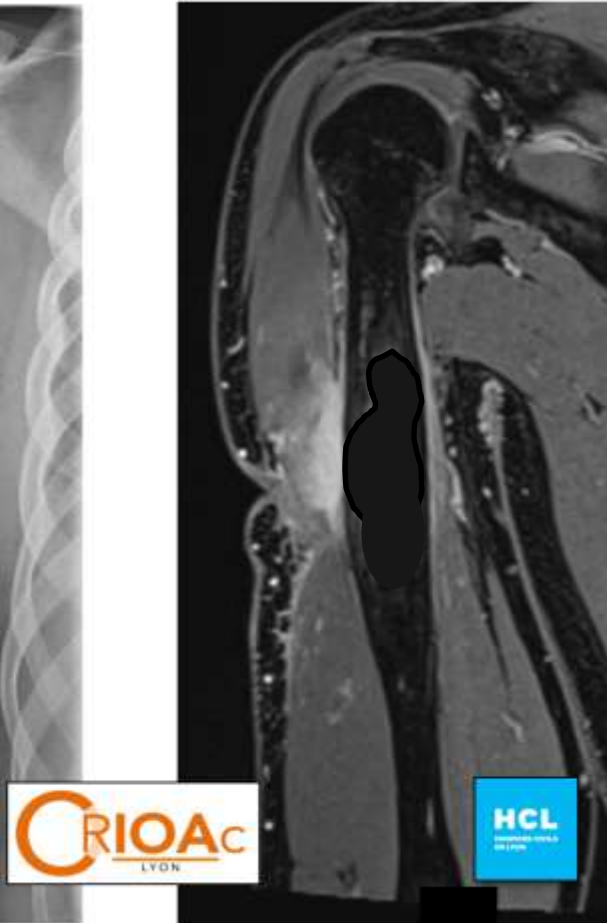
- **Autres (plus rares)**

- 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](http://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)



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**



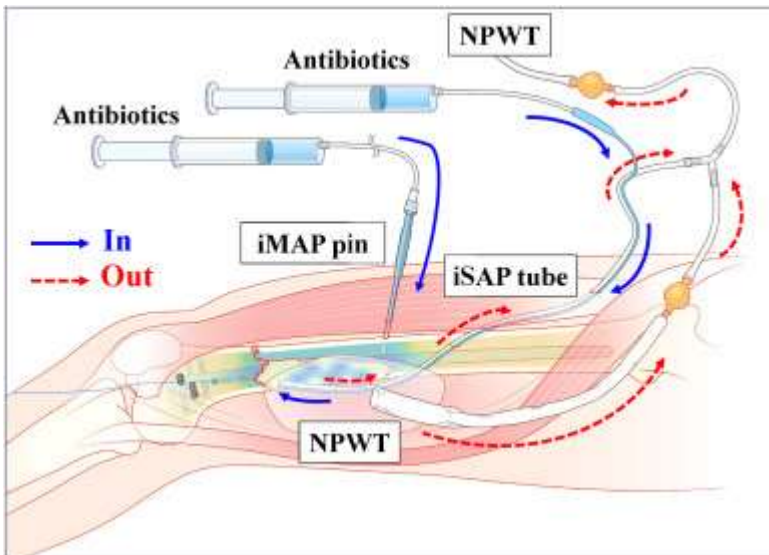
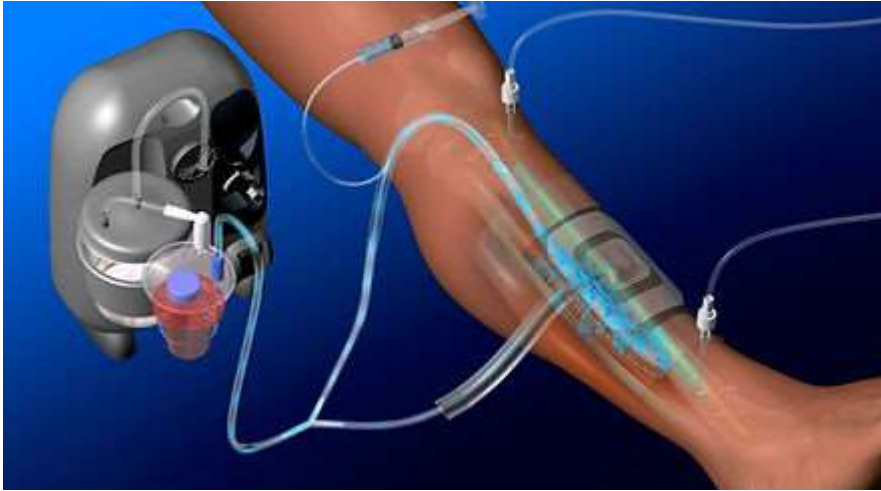
200 patients  
2 years  
15 CRIOAc centers




**T. Ferry (national grant 2019)**



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



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

 **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 <sup>a</sup>, Takuya Fujimoto <sup>a</sup> ✉, Ikuo Fujita <sup>a</sup>, Toshiko Sakuma <sup>b</sup>, Shunsuke Yahiro <sup>a</sup>, Shoya Okuma <sup>a</sup>, Daiya Kitazawa <sup>c</sup>, Hirotugu Muratsu <sup>c</sup>, Akihiro Maruo <sup>c</sup>

## 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	
<b>Standard situation</b> • susceptible or unknown pathogen(s)	Gentamicin + Clindamycin	1 g 1 g	1 g 1 g (+2 g vancomycin)
<b>Special situations</b> • Oxacillin-/methicillin-resistant staphylococci (MRSE/MRSA) or enterococci	Gentamicin + Vancomycin <u>or</u> + Daptomycin	0.5 g 2 g 2 g	0.5 g 2 g (+2 g <sup>a</sup> ) 3 g
• Vancomycin-resistant enterococci (VRE)	Gentamicin + Linezolid <u>or</u> Daptomycin <u>or</u> Fosfomycin-sodium <sup>c</sup>	0.5 g 1 g 2 g 2 g	0.5 (or 1 g) <sup>b</sup> 2 g 3 g 2-4 g
• Resistant gram-negative pathogens (e.g. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.)	Gentamicin + Colistin <sup>d</sup> <u>or</u> Fosfomycin-sodium <sup>c</sup> <u>or</u> Meropenem <u>or</u> Ciprofloxacin <sup>e</sup>	0.5 g 5-10 Mio IU 2 g 2 g 2 g	0.5 (or 1 g) <sup>b</sup> 10-20 Mio IU 2-4 g 3 g 3 g
• Yeasts ( <i>Candida</i> spp.) or molds (e.g. <i>Aspergillus</i> spp.)	Gentamicin + Amphotericin B liposomal <sup>f</sup> <u>or</u> Voriconazol	0.5 g 0.2 g <sup>e</sup> 0.2 g	0.5 (or 1 g) <sup>b</sup> 0.4 g <sup>a</sup> 0.4 g <sup>a</sup>

## Ciments ATB commerciaux

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

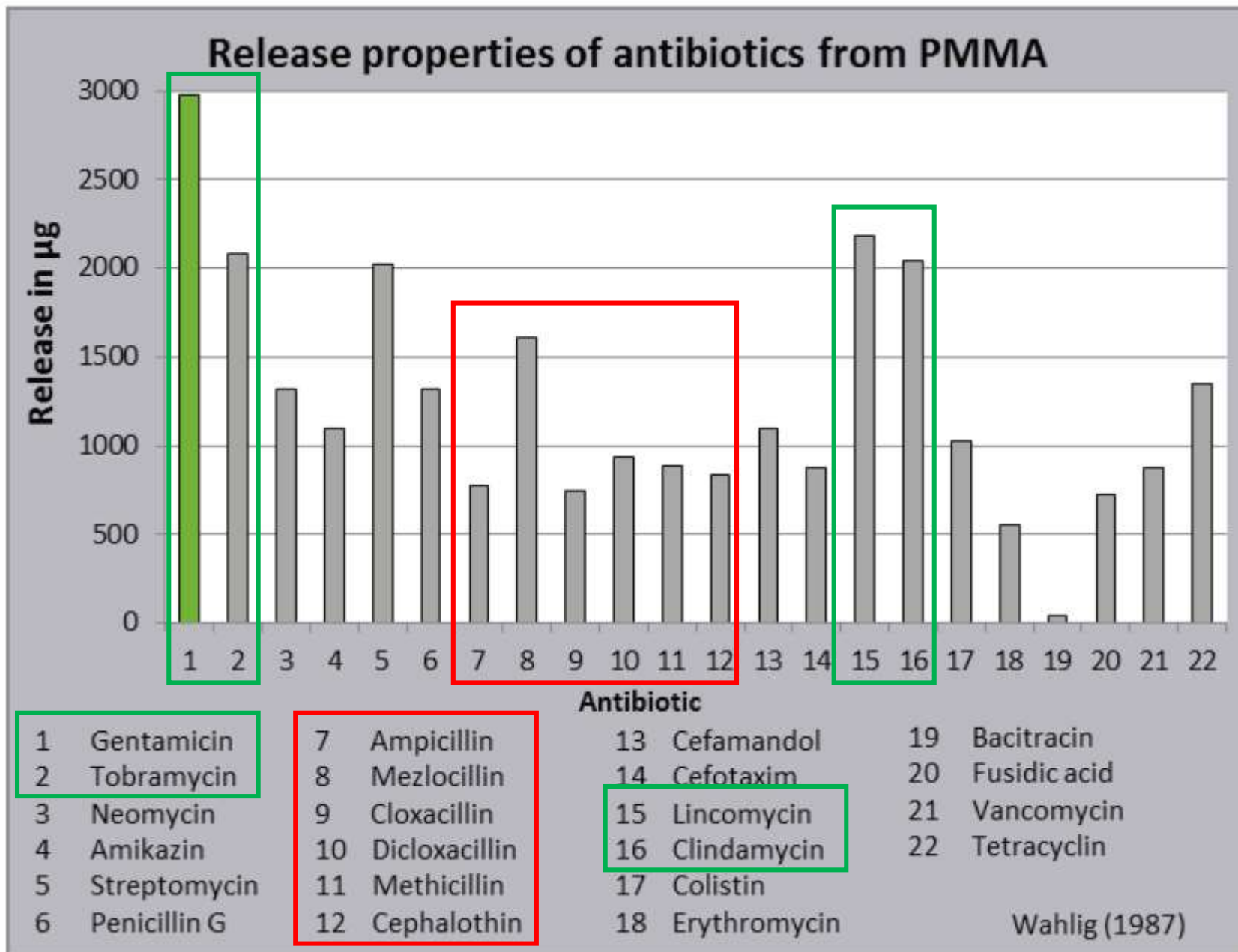
## Ciments ATB « faits-maison »

- 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)



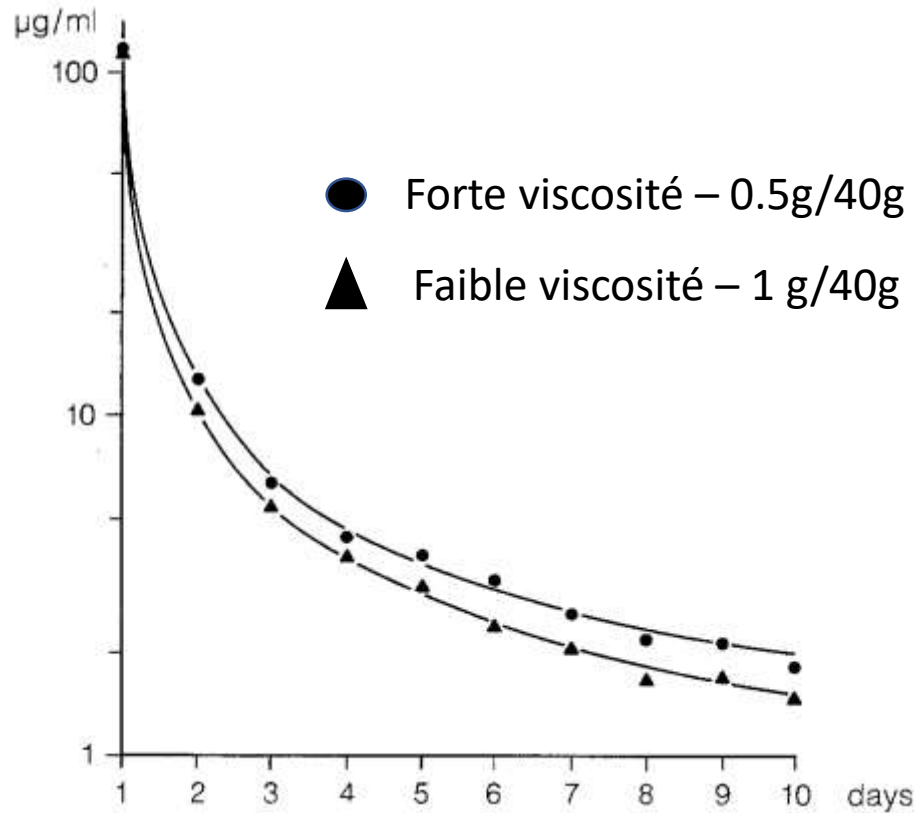


Les aminosides, la vancomycine et les macrolides présentent une bonne libération

Les bêta-lactamines ont une libération réduite

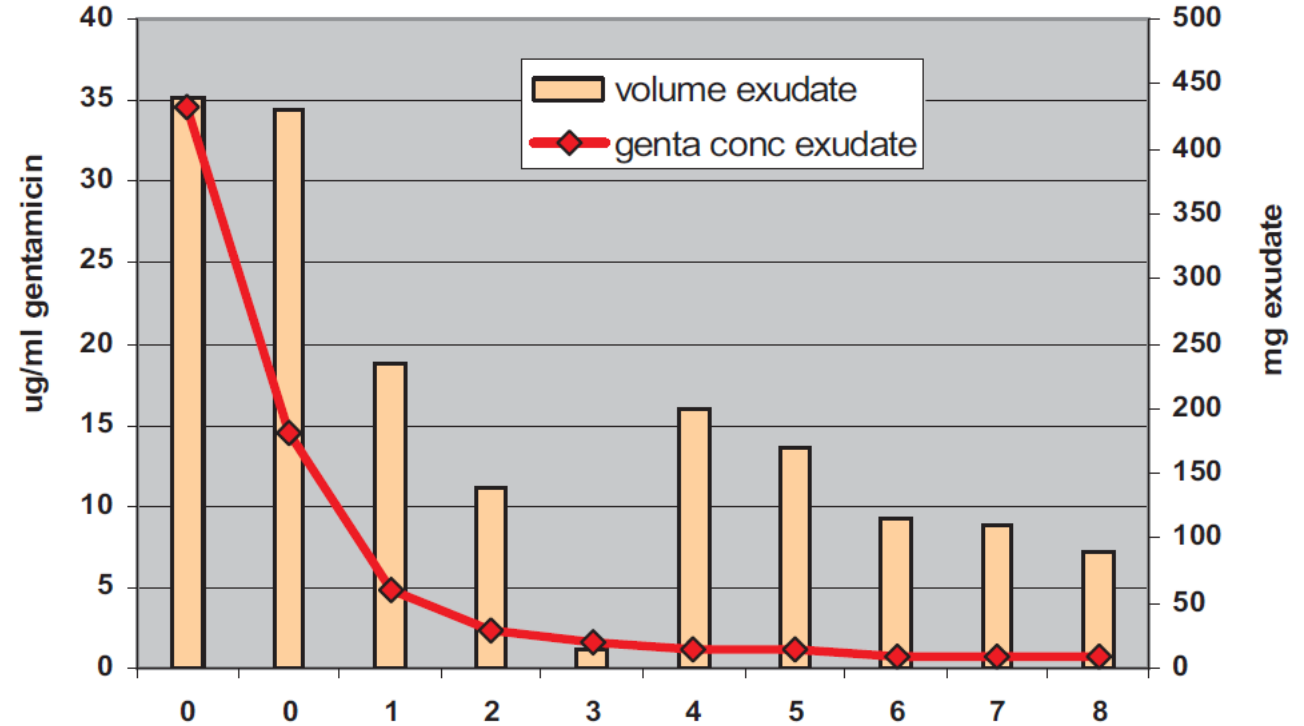
# Cinétique d'élution de l'antibiotique

*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

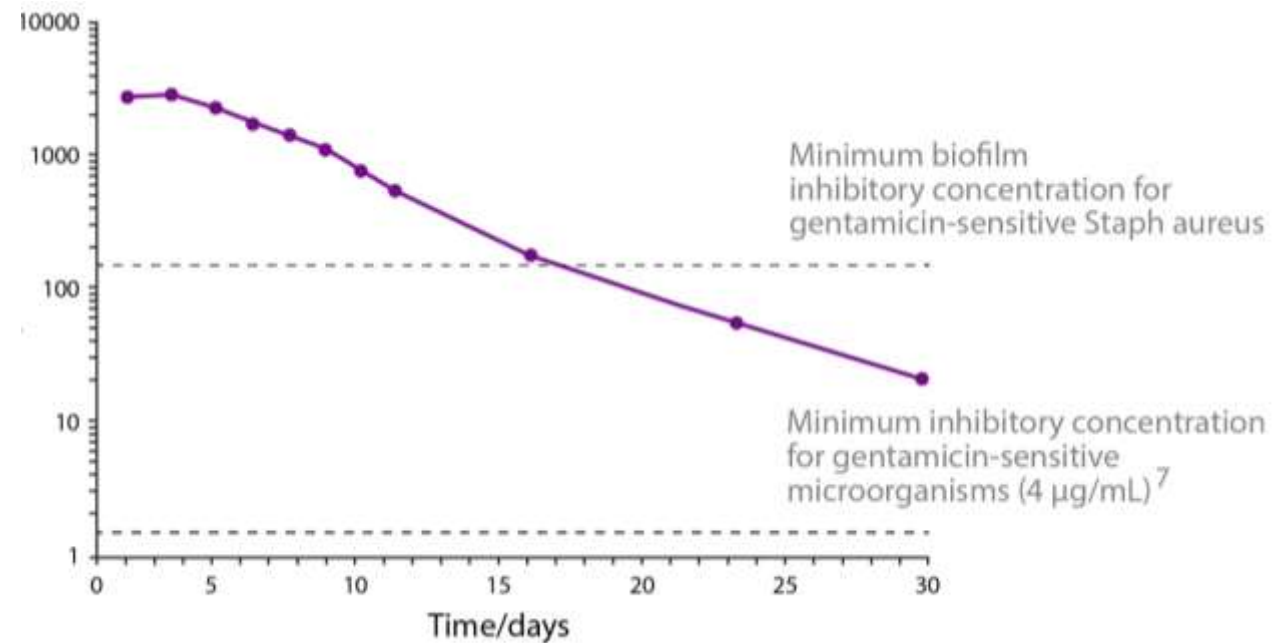
Walenkamp, *In Infection and Local Treatment in  
Orthopedic Surgery*, Springer 2007

# Cinétique d'élution de l'antibiotique

*In vitro versus in vivo*

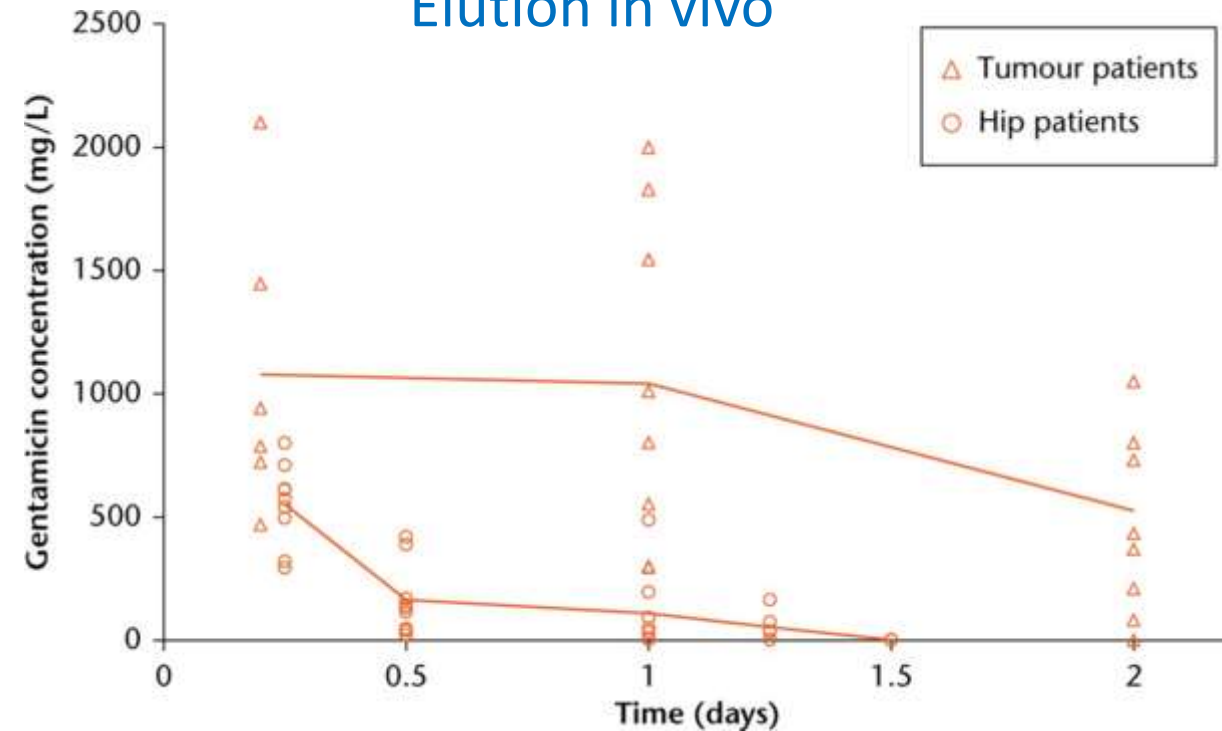
Substitut osseux

Elution in vitro



Substitut osseux

Elution in vivo



# Principaux facteurs influençant la pharmaco- cinétique

## Propriétés du ciment

- Matériau: type de polymère
- Surface :  $\uparrow$  surface  $\Rightarrow \uparrow$  libération
- Masse totale implantée:  $\uparrow$  masse  $\Rightarrow \uparrow$  libération
- Porosité (+/- additifs):  $\uparrow$  porosité  $\Rightarrow \uparrow$  libération

## Propriétés de l'antibiotique

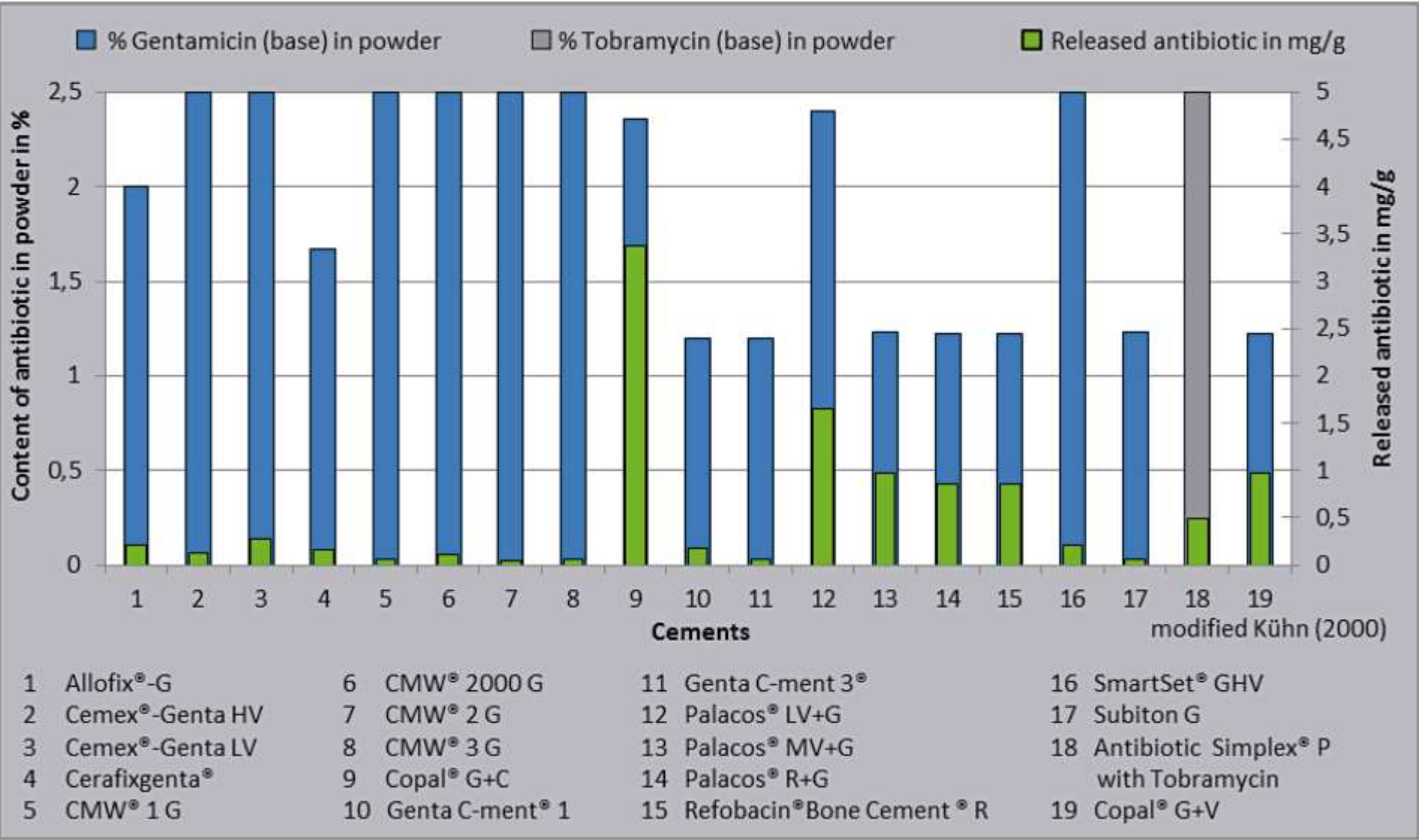
- Propriétés physico-chimiques: solubilité, poids moléculaire
- Taille des particules
- Dose d'antibiotique
- Combinaison d'antibiotique et ratio

## 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

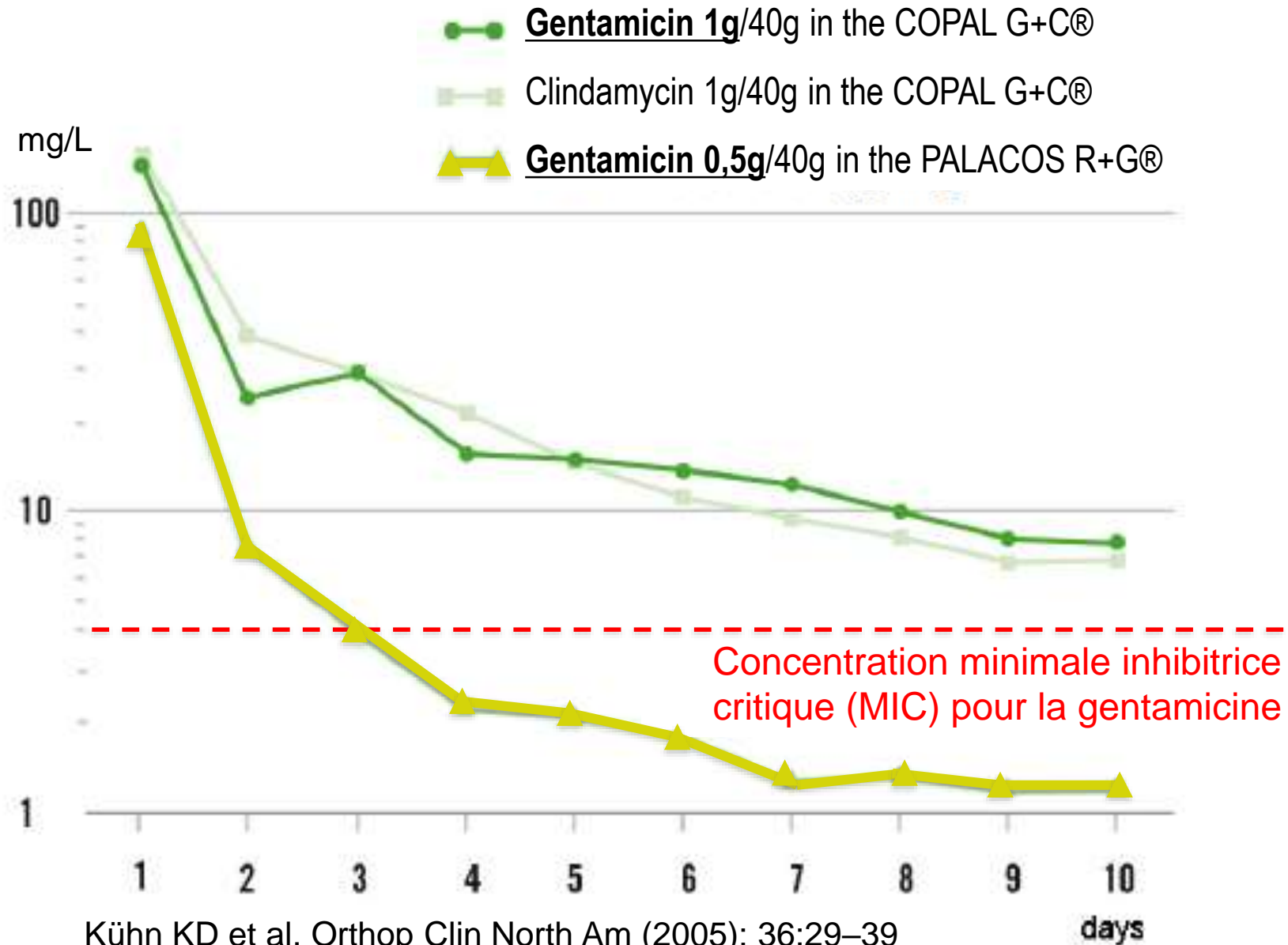


L'élution varie selon le type de ciment pour un même antibiotique

Kuhn. PMMA Cements.  
Springer 2014

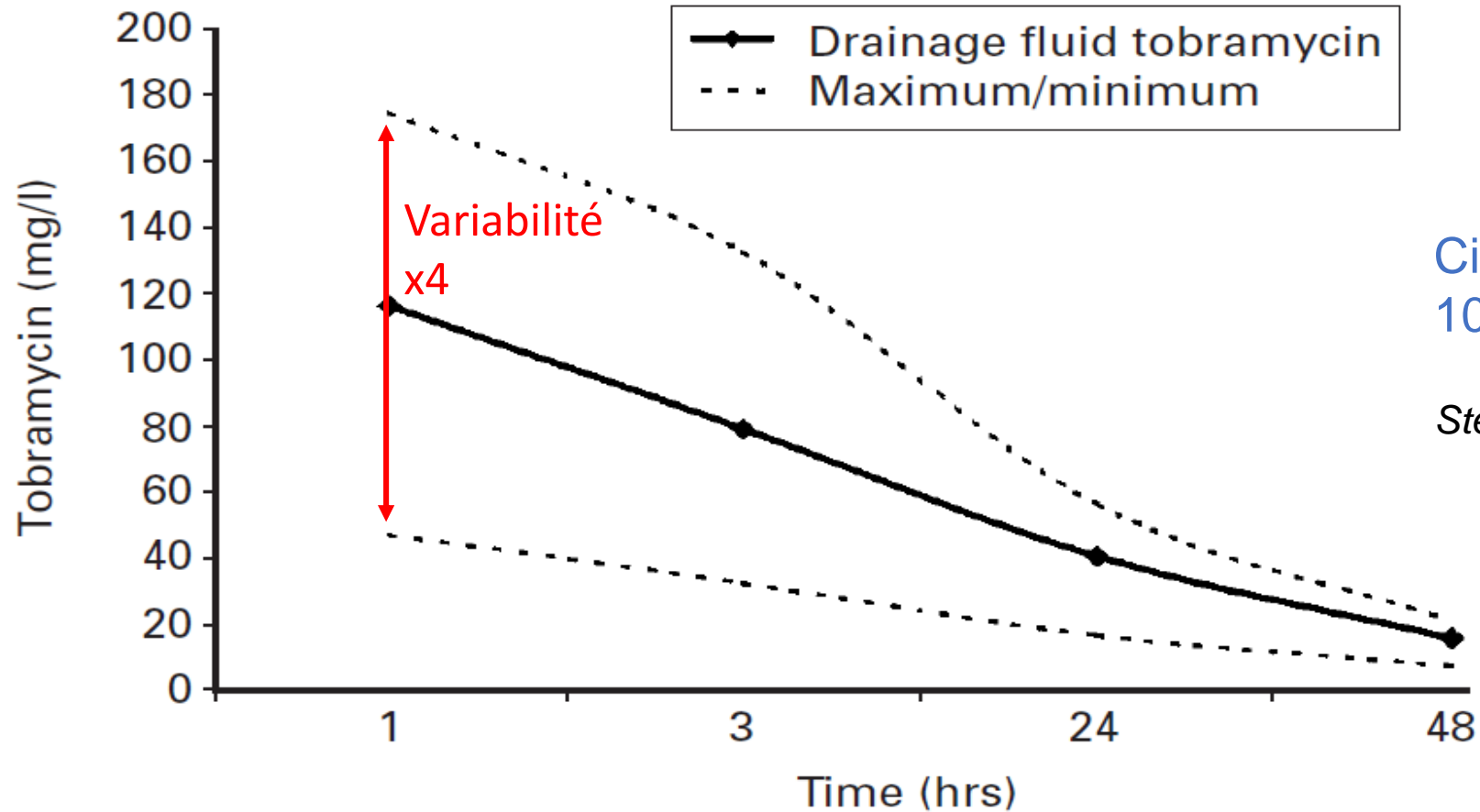


# Facteurs de variabilité de l'élu­tion



# Cinétique d'élution de l'antibiotique

## *Variabilité inter-individuelle*

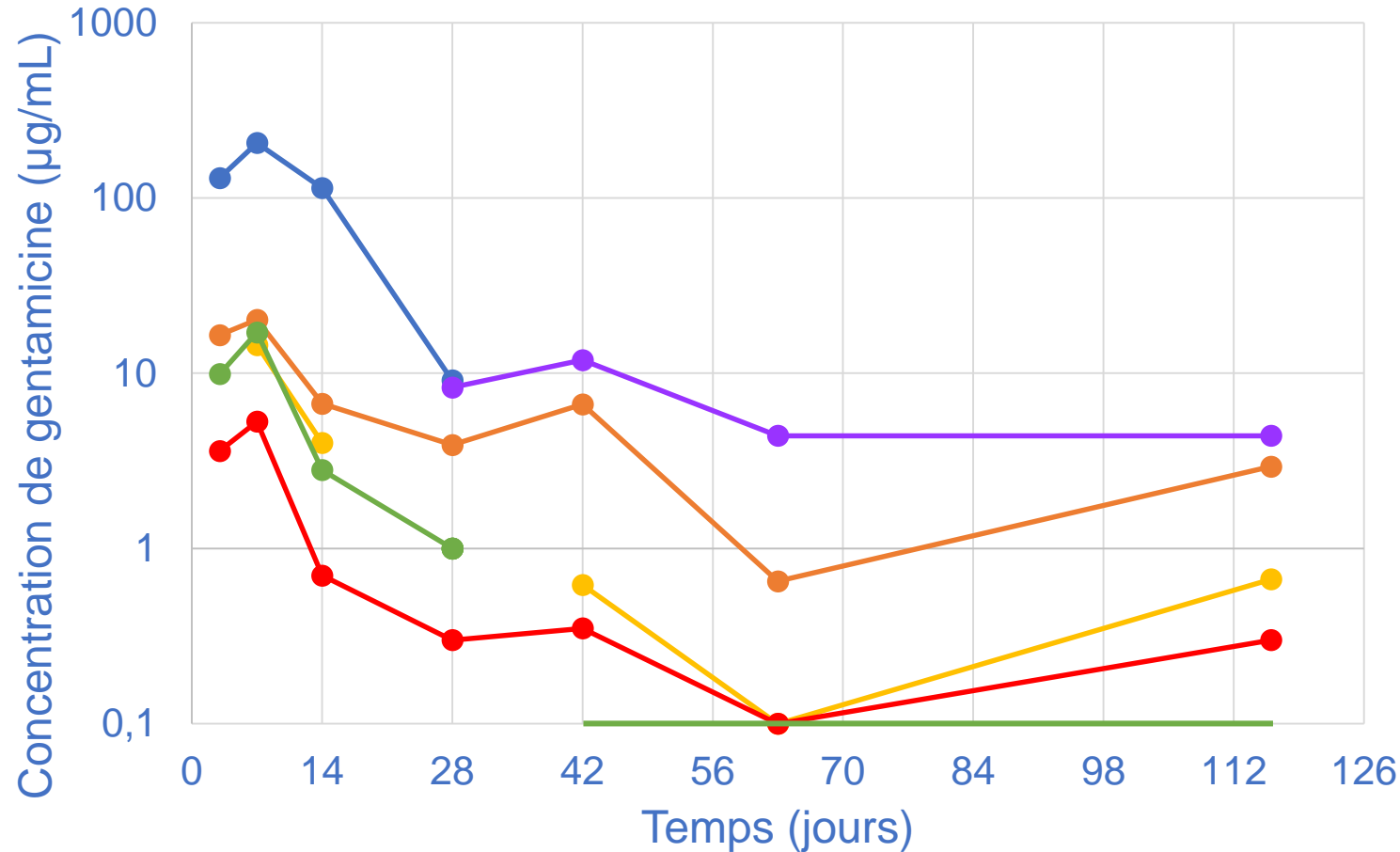


Ciment tobramycine  
10 patients – hanche (THR)

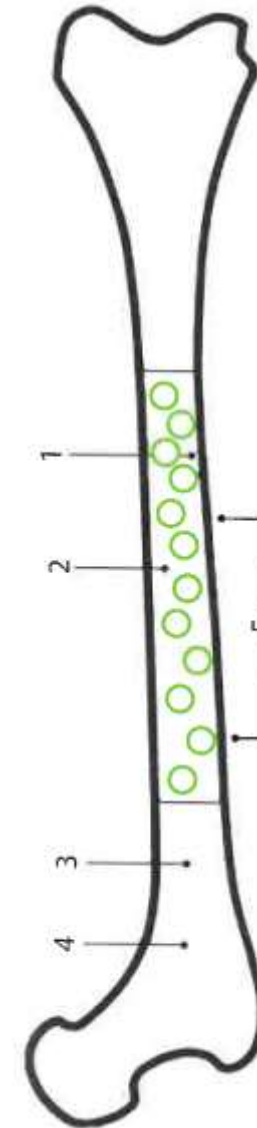
*Sterling. J Bone Joint Surgery 2003*

# Cinétique d'élution de l'antibiotique

## *Variabilité de la distribution tissulaire*



- Hématome (1)
- Os spongieux adjacent (2)
- Os spongieux distant + (4)
- Tissue conjonctif (1)
- Os spongieux distant (3)
- Os cortical adjacent (5)



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



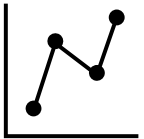
Thèse Pharmacie Axel Dancette, Université Lyon 1, 2025

## 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**

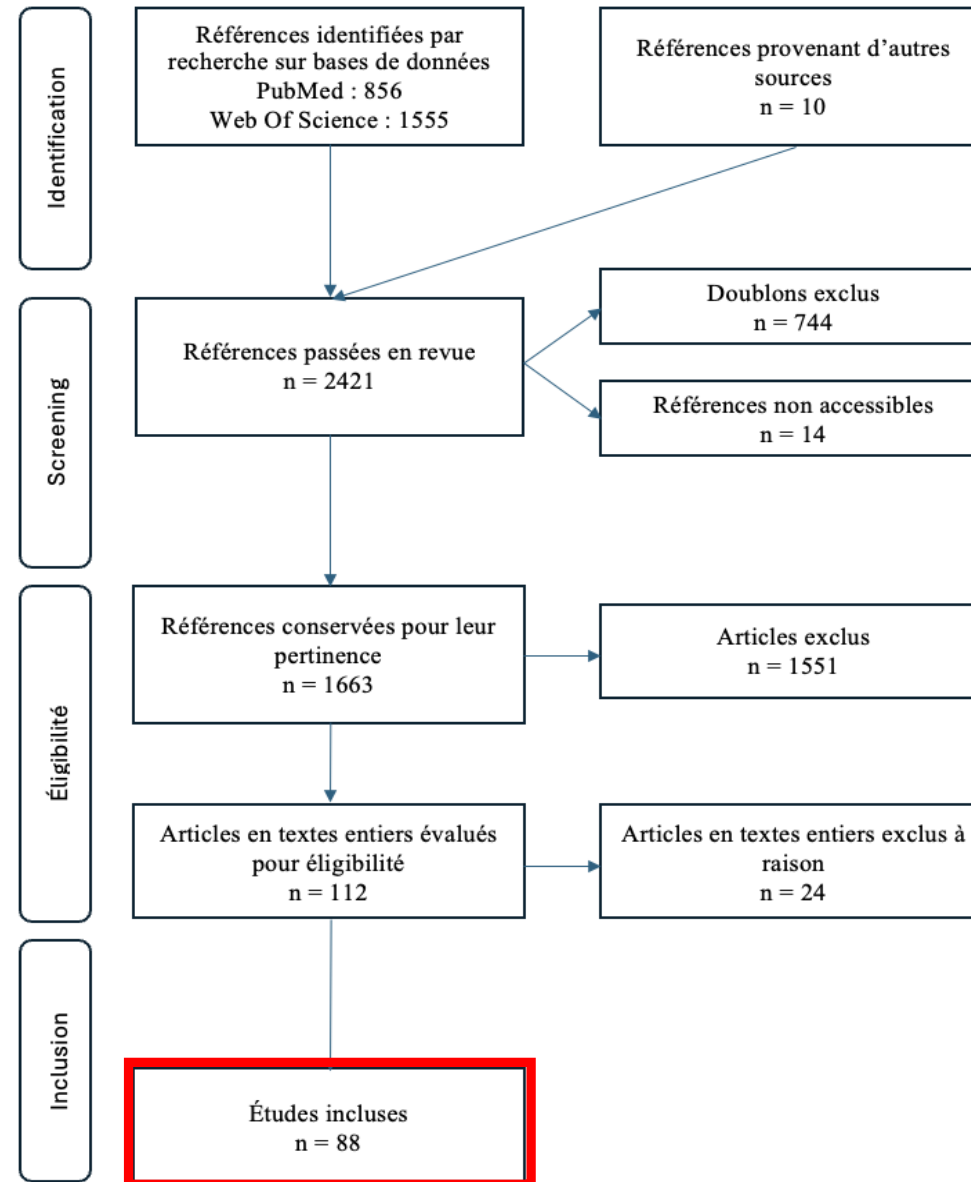


## Analyse PK des données

- Vancomycine et aminosides
- Au moins 3 mesures locales décroissantes post-administration
- Calcul Cmax, T1/2



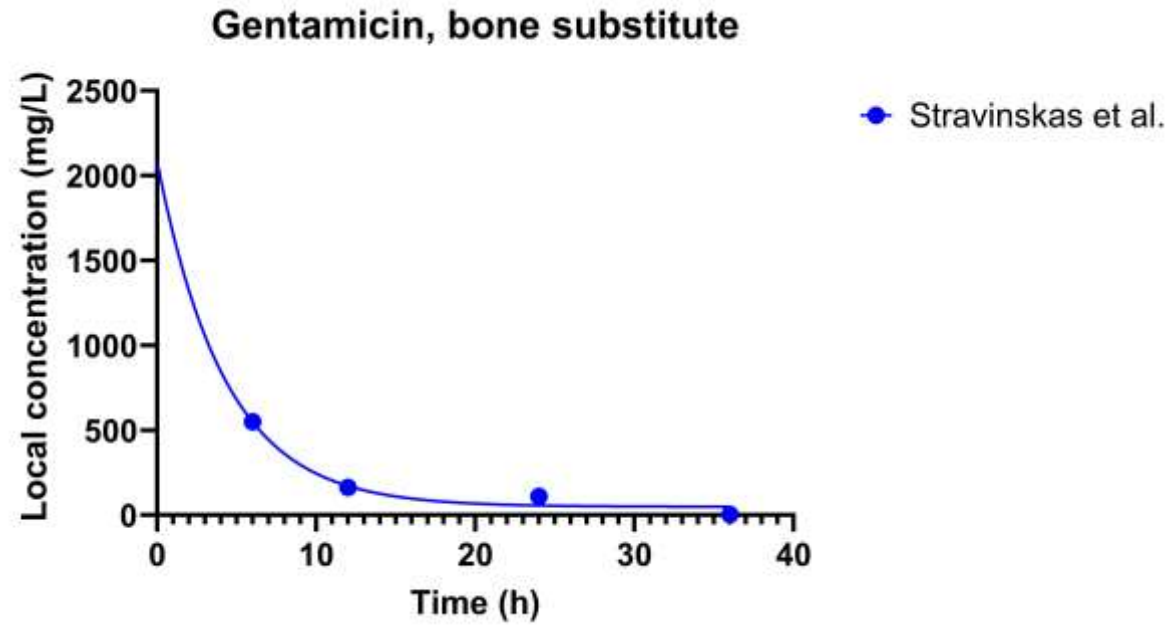
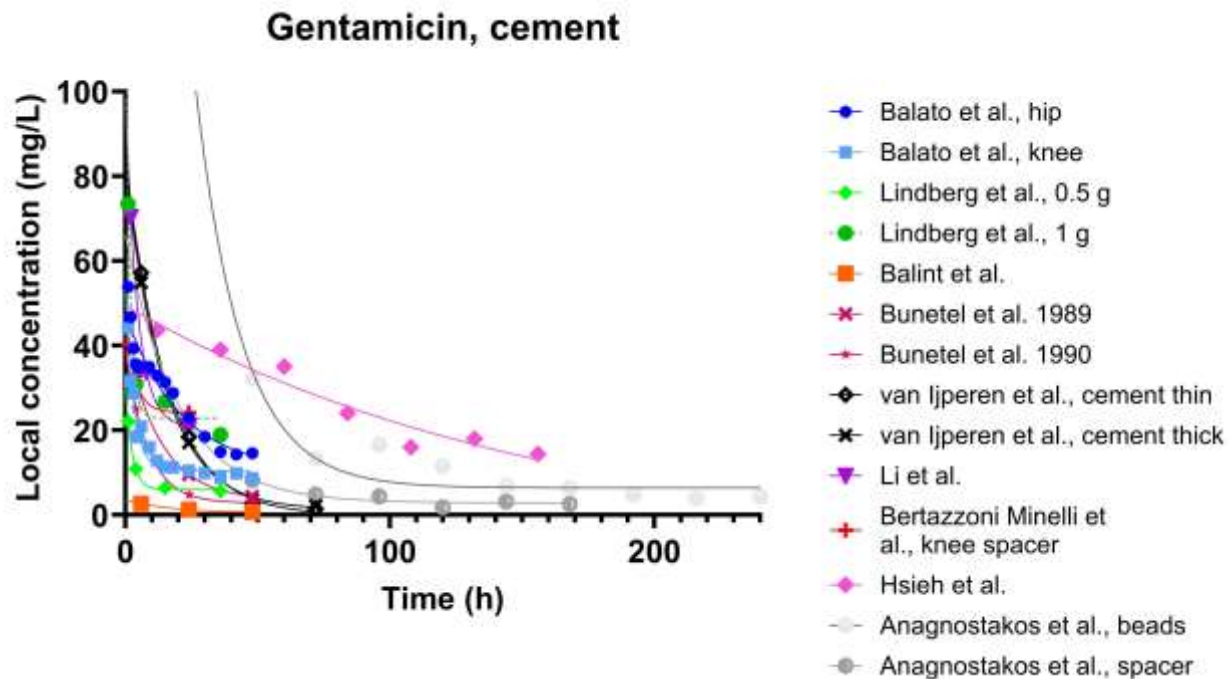
# Diagramme de flux PRISMA





# Concentrations locales

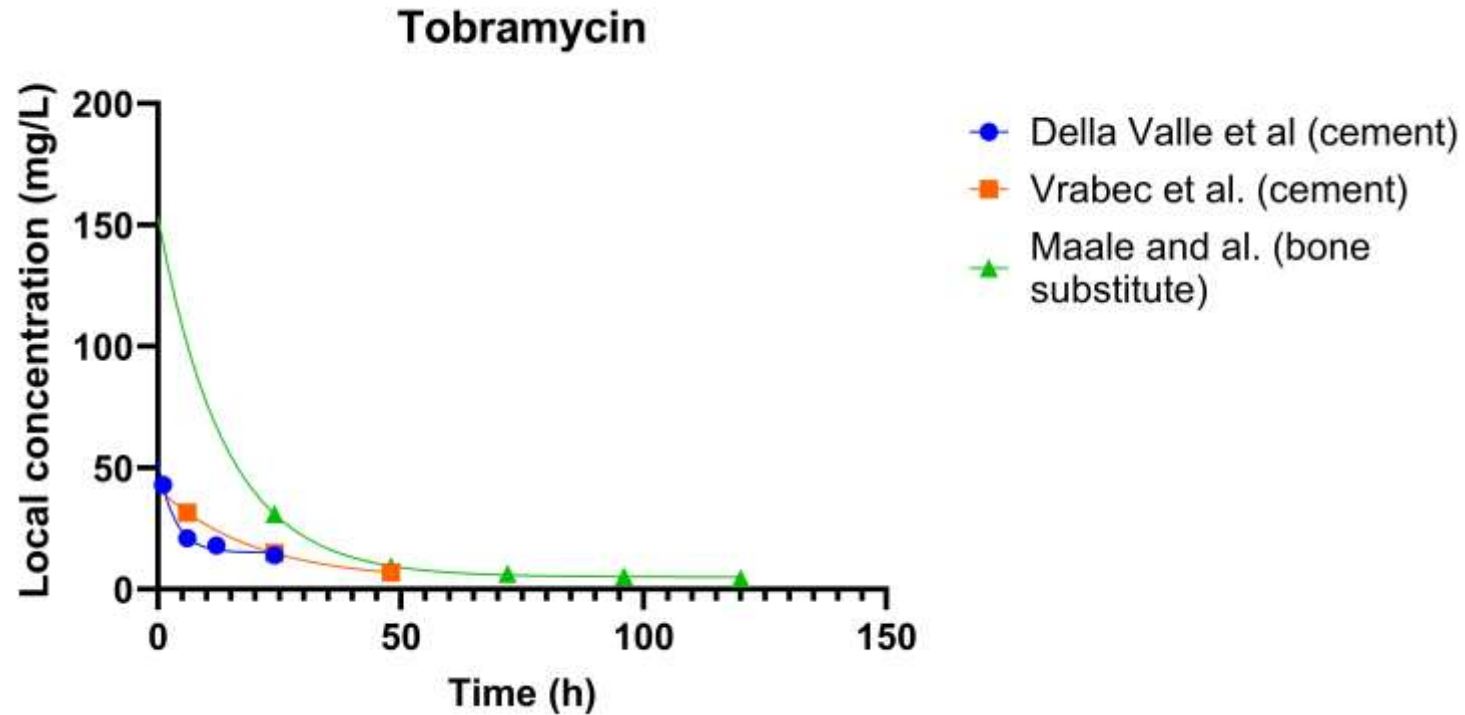
## *Gentamicine*



	$C_{\max}$ (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*

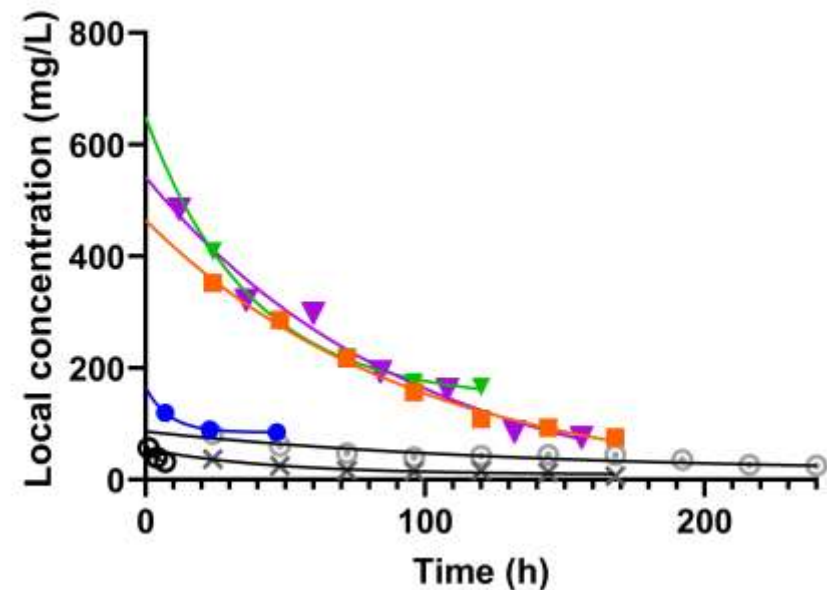


	$C_{\max}$ (mg/L)	$T_{1/2}$ (h)
Ciment	52.3 & 41.5	2.4 & 13.8
Substitut osseux	153.3	9.5

# Concentrations locales

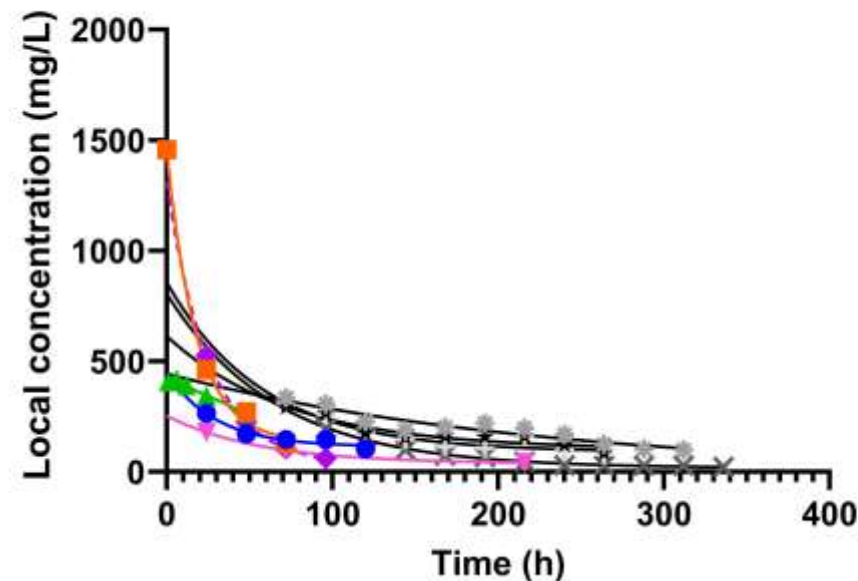
## Vancomycine

Vancomycin, cement



- Babiak et al.
- Hsu et al.
- ▼ Amerstorfer et al.
- Bertazzoni
- ⊖ Minelli et al., knee spacer
- ▼ Hsieh et al.
- Anagnostakos et al., spacer
- ⊖ Anagnostakos et al., beads

Vancomycin, bone substitute

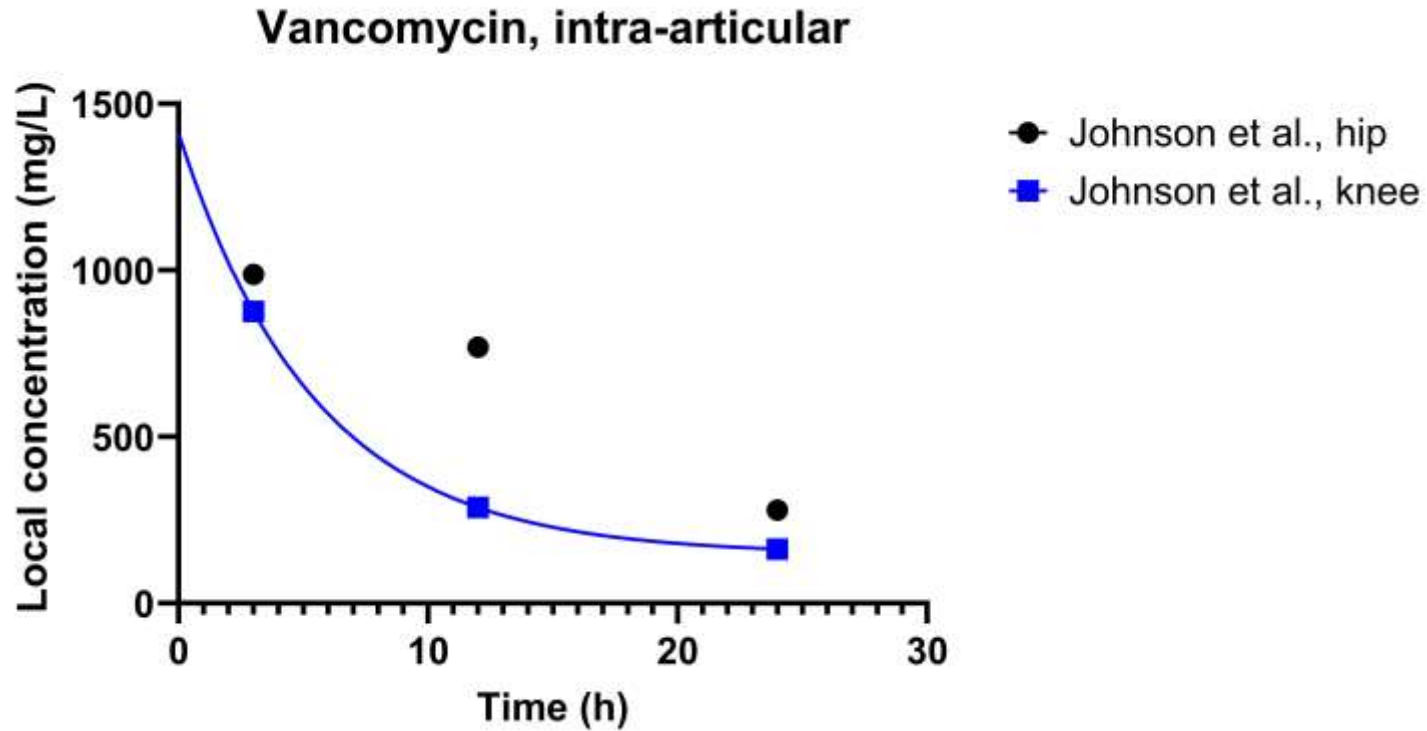


- Maale and al.
- Sweet et al.
- ▼ Buttaro et al.
- ▼ Anagnostakos et al.
- ◆ Niikura et al.
- ⊖ Shen et al., 1000 mg
- ★ Shen et al., 500 mg
- ⊖ Shen et al., 330 mg
- ⊖ Shen et al., 200 mg

	$C_{\max}$ (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

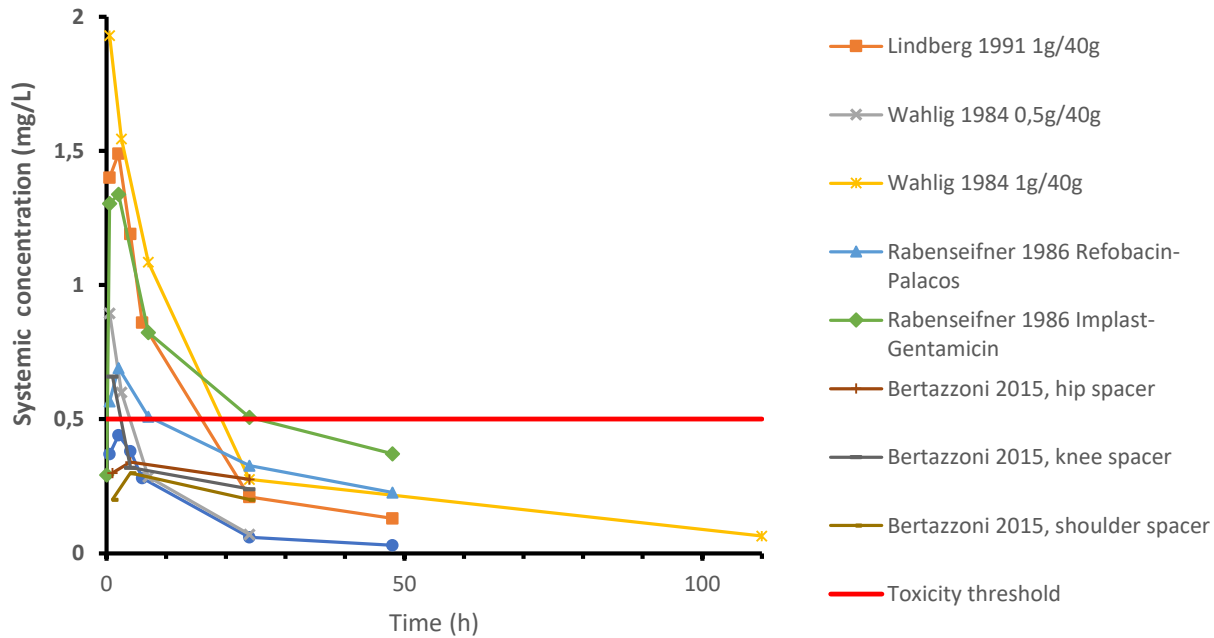
## *Vancomycine*



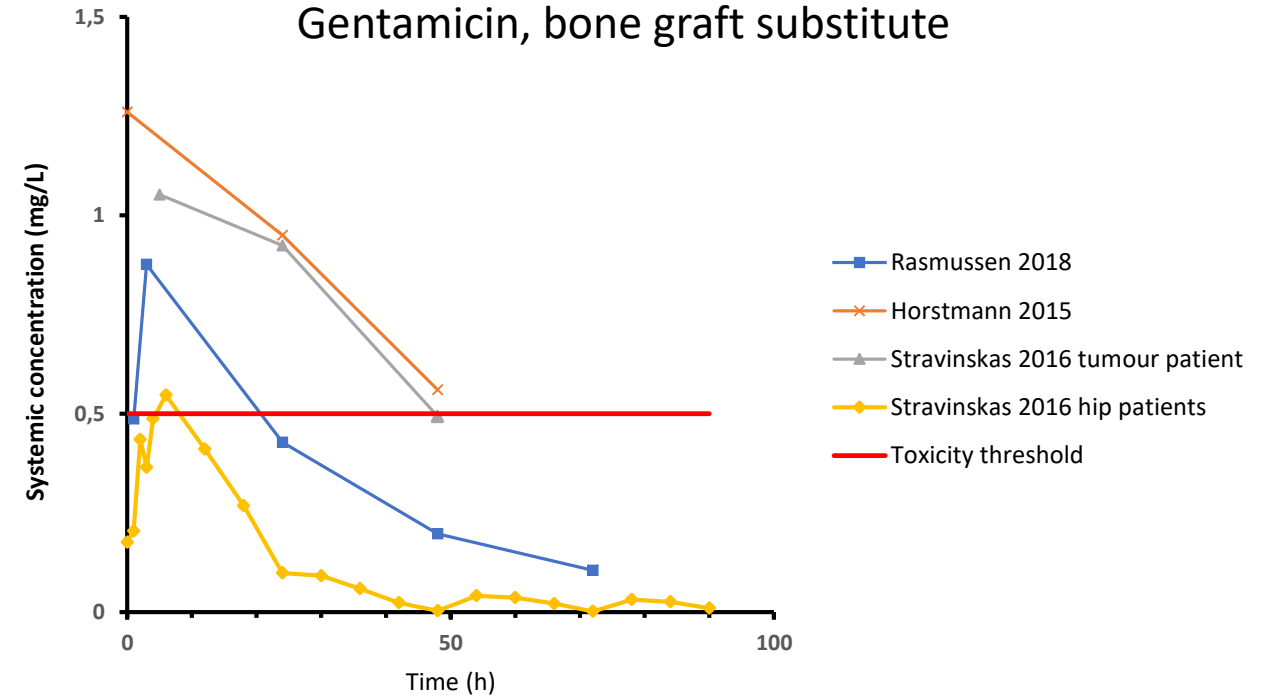
	$C_{\max}$ (mg/L)	$T_{1/2}$ (h)
Intra-articulaire	1 410	3.8

# Concentrations systémiques

Gentamicin, cement



Gentamicin, bone graft substitute

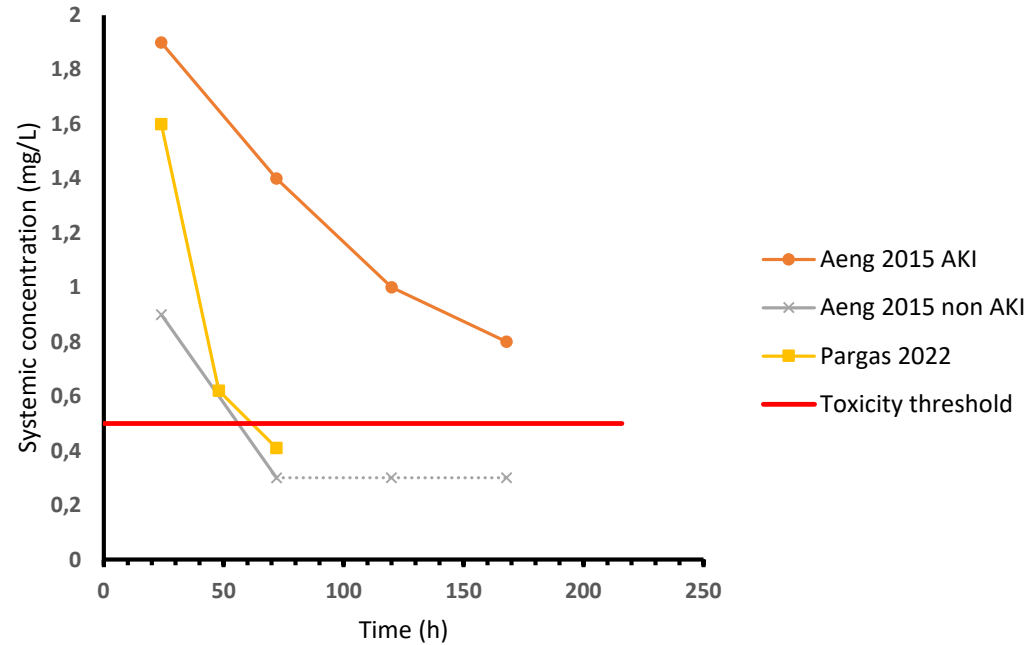


	Temps pour atteindre une concentration < 0,5 mg/L (en h)
Ciment	24
Substitut osseux	48*

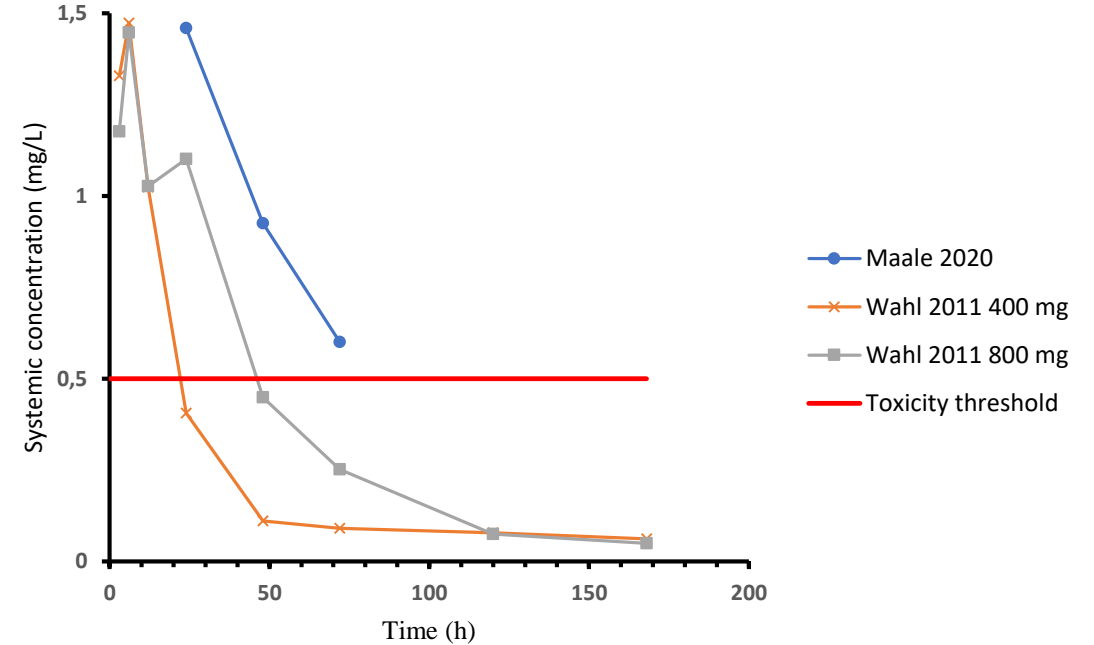


# Concentrations systémiques

Tobramycin, ciment



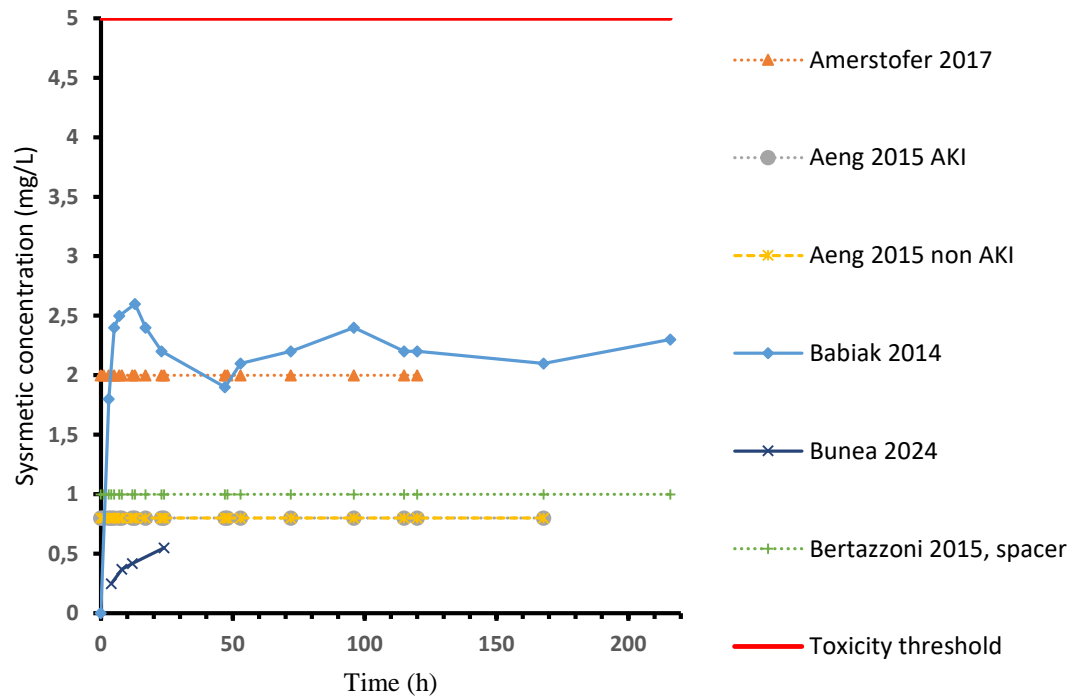
Tobramycin, bone graft substitute



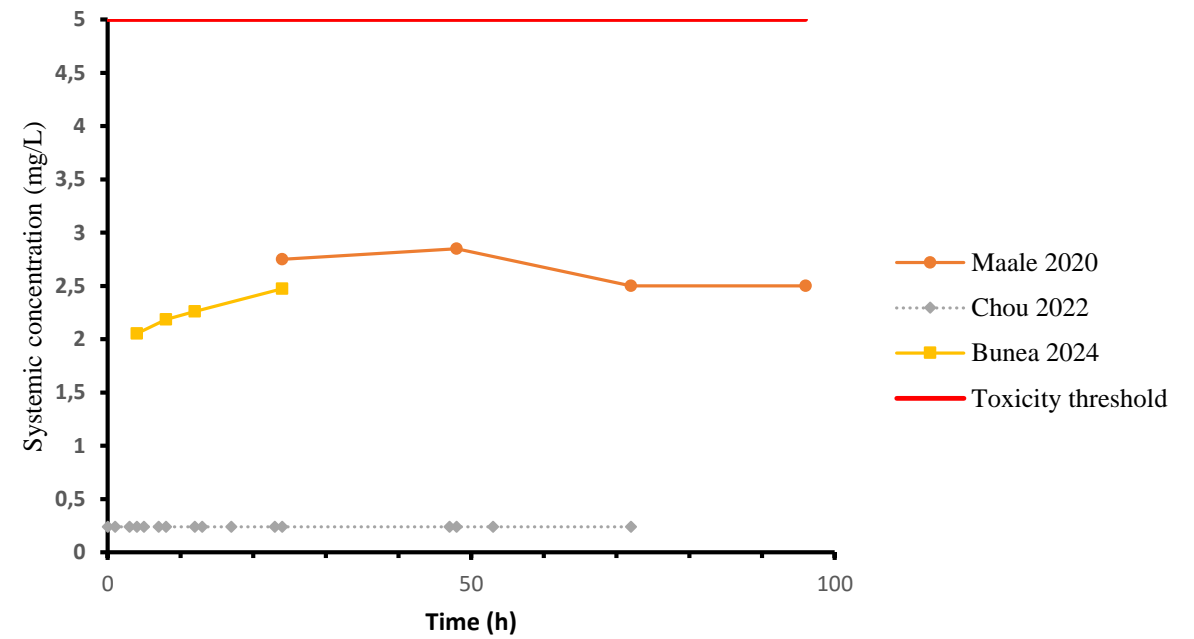
	Temps pour atteindre une concentration < 0,5 mg/L (en h)
Ciment	72*
Substitut osseux	48**

# Concentrations systémiques

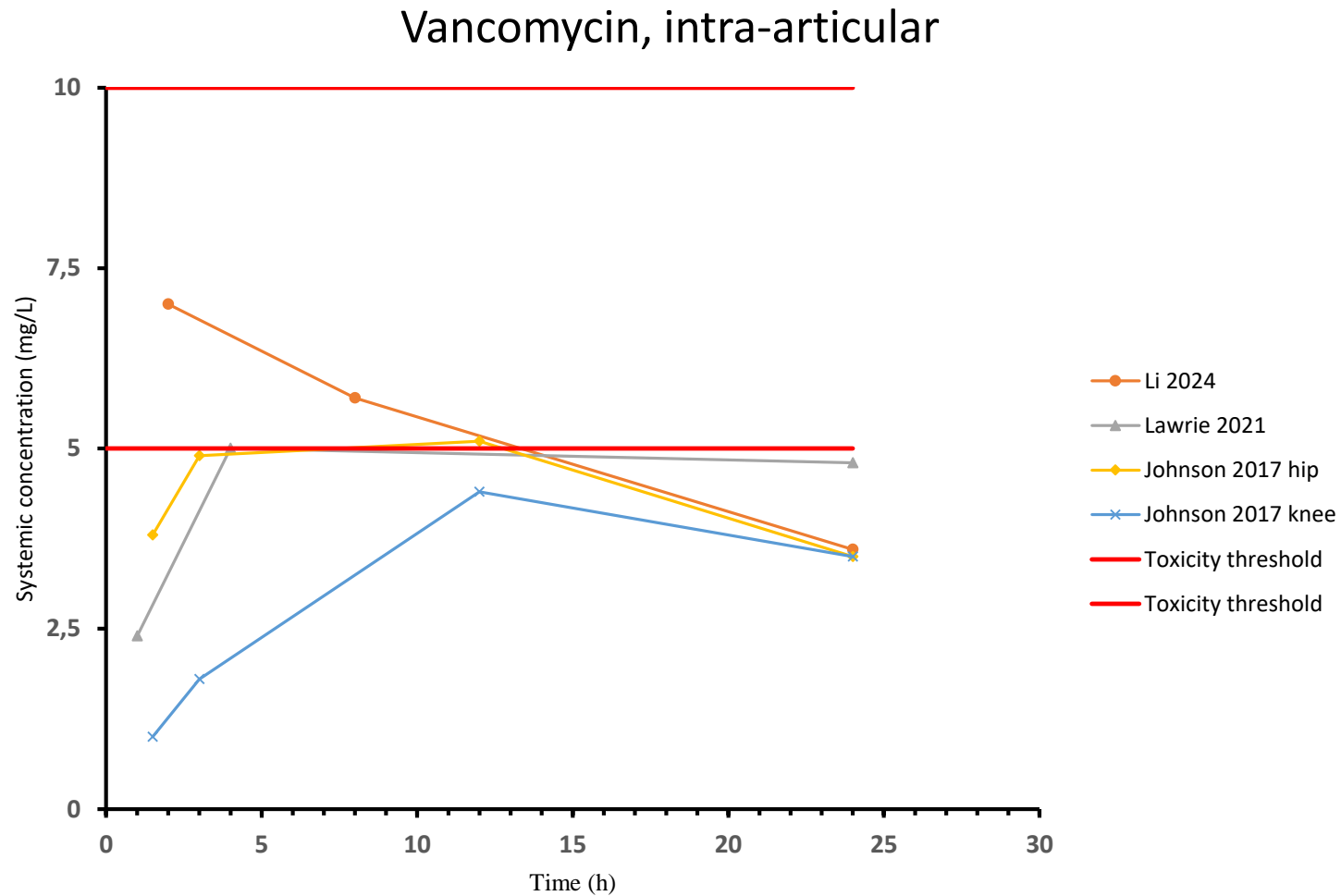
## Vancomycin, cement



## Vancomycin, bone graft substitute

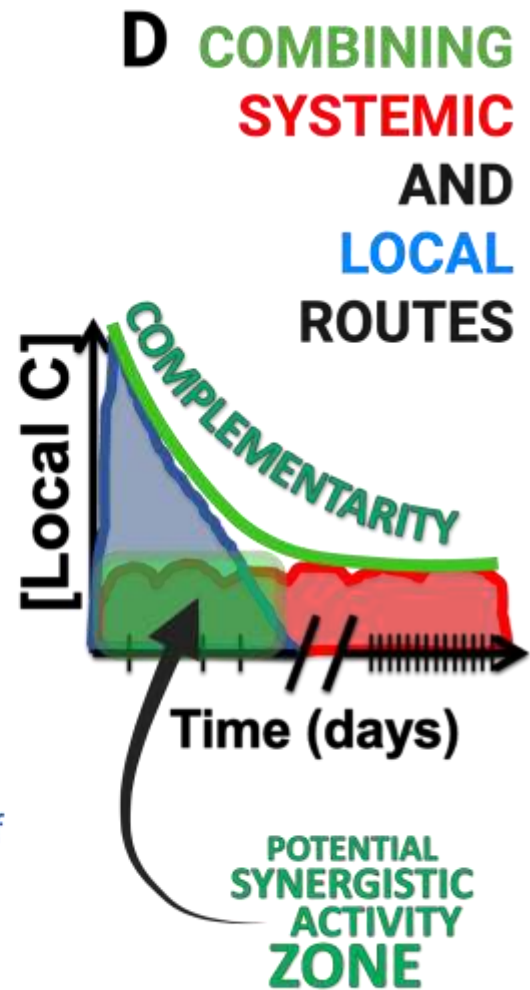
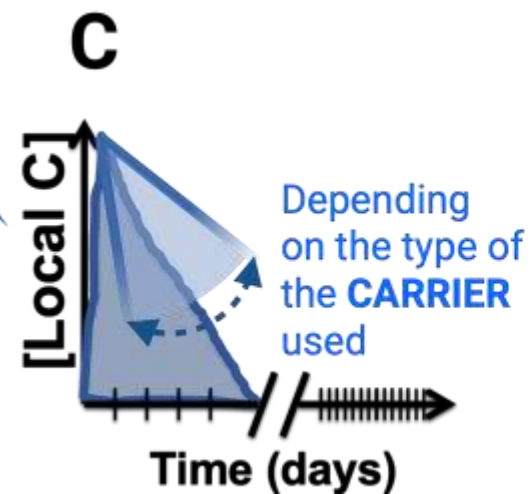
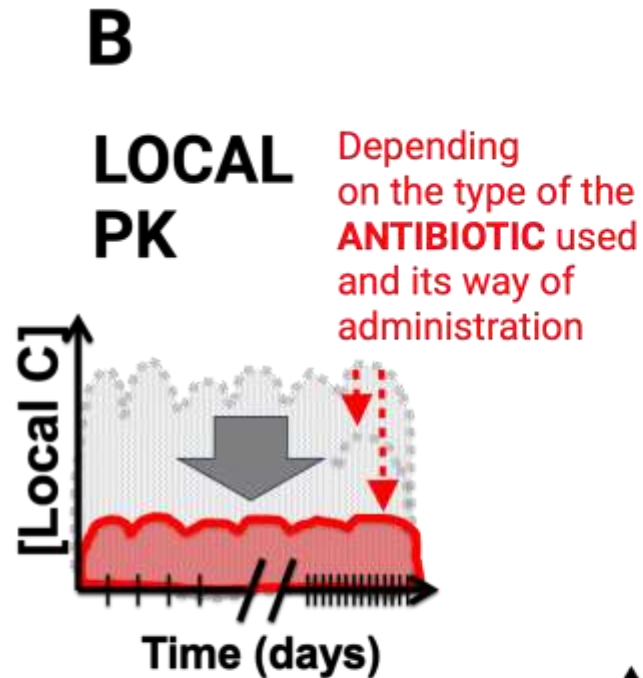
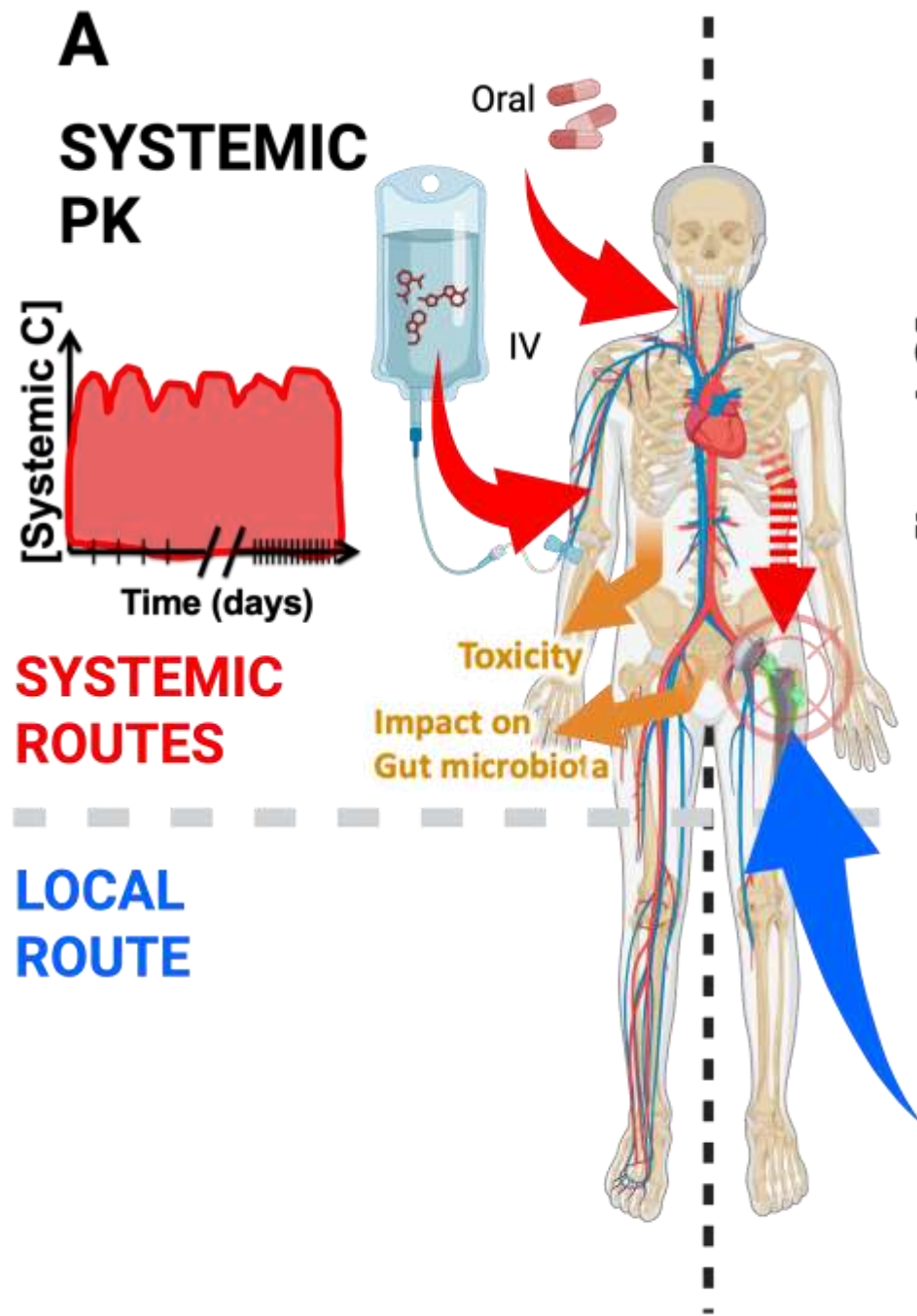


# Concentrations systémiques



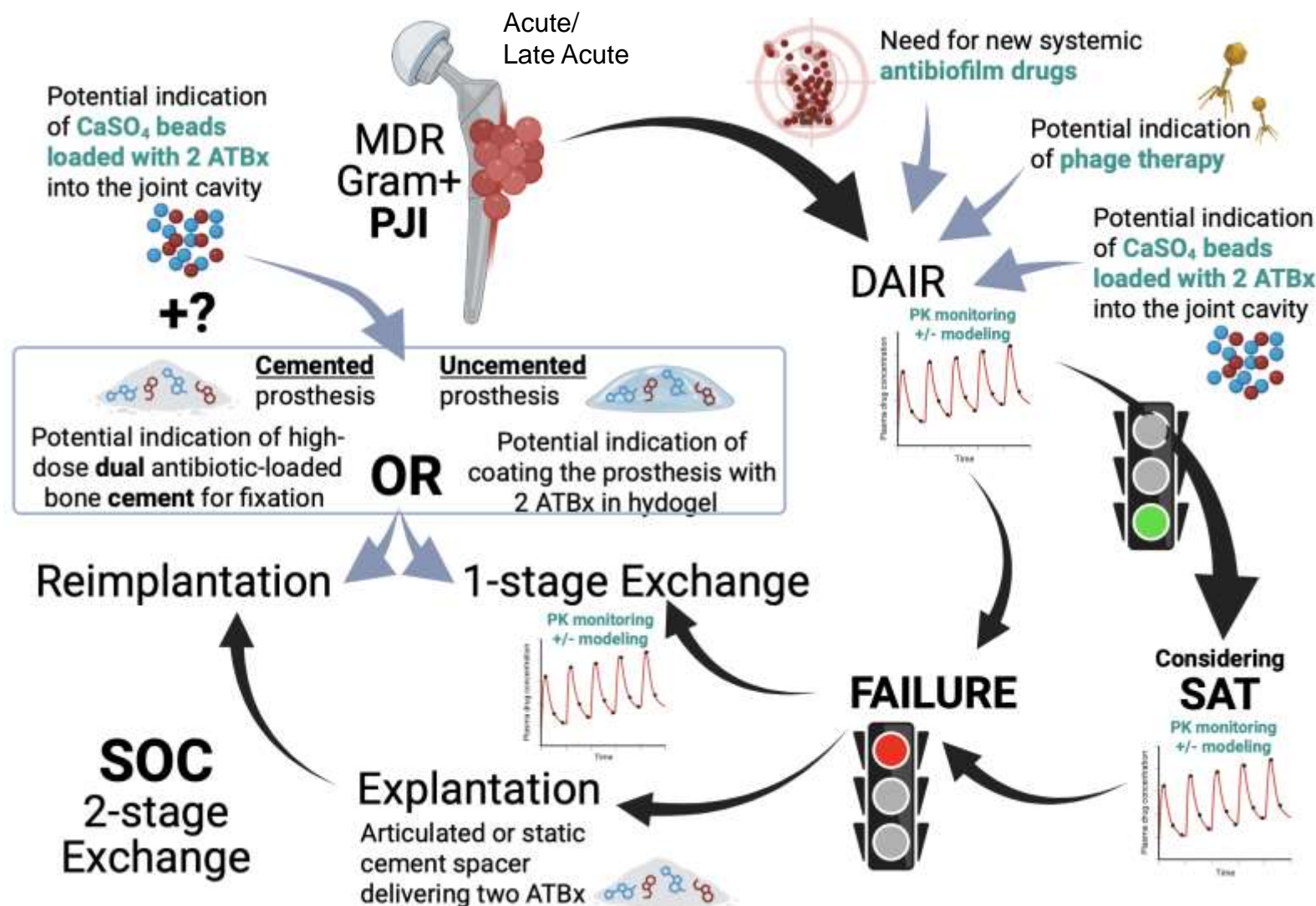
# En résumé : PK des ATB par voie locale dans les IOA

- 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



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

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





Merci !

