

Titre : CIMENT ORTHOPEDIQUE ET ANTIBIOTIQUES :
DIFFUSION, PROPRIETES MECANIQUES ,EXPERIENCE CLINIQUE
Professeur Jean-Noël ARGENSON
Université de la Méditerranée
Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie (Professeur JM. AUBANIAC)
Hôpital Sainte-Marguerite, CHU SUD, BP 29, 13274 MARSEILLE CEDEX 09

Les antibiotiques mélangés au ciment orthopédique sont utilisés depuis 20 ans pour la prévention et le traitement des infections sur prothèse. Les germes actuellement responsables de la majorité de ces infections sont les staphylocoques, dont la plupart sont devenus résistants aux antibiotiques habituellement utilisés, tels la Gentamycine ou les Cephalosporines. La Vancomycine représente certainement l'un des antibiotiques les plus efficaces sur ces staphylocoques methi-résistants. Lorsque on décide de mélanger la poudre d'antibiotique à la poudre de ciment, de manière manuelle ou industrielle, il est important d'une part de savoir si cet antibiotique diffuse de manière satisfaisante tout en gardant ses propriétés antimicrobiennes et d'autre part si ce mélange n'affecte pas les propriétés mécaniques du ciment. Nous avons étudié l'ensemble du cahier des charges ciment – Vancomycine : diffusion et activité antimicrobienne de l'antibiotique, propriétés mécaniques du ciment, dosages et efficacité cliniques.

MATERIELS ET METHODES : Des disques de ciment renferment 50 ou 25 mg de Vancomycine (correspondant aux doses utilisées en clinique) ont été incubés dans 10 ml de sérum humain à 37°C et les concentrations diffusées mesurées par TDX Abott pendant un an. L'activité antimicrobienne de l'antibiotique diffusé a été étudiée chaque semaine en ajoutant au milieu des souches de *Micrococcus Luteus*, sensible à la Vancomycine. Dix patients ayant reçu 2g de Vancomycine pour 40g de ciment ont été étudiés après mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou. Les concentrations antibiotiques ont été mesurées pour chaque patient dans le sérum, les urines et le liquide de drainage pendant les 3 jours suivant l'intervention.

Quatre ciments basse viscosité (CMW3, Zimmer LVC, Palacos BV, Sulfix 60) ont été testés pour leurs propriétés mécaniques en traction avant et après addition d'antibiotique. Les tests ont été réalisés selon la norme européenne DIN 53-455 et pour chacun des 76 spécimens testés ont été déterminés le module élastique, la résistance en traction et l'élongation à la rupture.

Une étude prospective randomisée a été réalisée sur un groupe de 123 patients chez lesquels ont été mis en place une prothèse de hanche ou de genou. La moitié a reçu par du ciment contenant 2g de Vancomycine et 1g de Tobramycine pour 40g de ciment. Tous les patients ont été suivis cliniquement, biologiquement et bactériologiquement pendant 43 mois.

RESULTATS : Après une semaine, 5 % de la concentration initiale de Vancomycine est libérée in vitro, et 8 % à 6 mois. Les concentrations chutent de 150 µg/ml à 6 mois. Aucune croissance bactérienne n'est observée pendant 50 jours. Les dosages in vivo montrent une élimination globale de 15 mg le 1^{er} jour, 3 mg le second et 1,5 mg le 3^{ème} jour, avec une proportion de 80 % dans les drains et 20 % dans les urines. Aucune concentration n'a été détectable dans le sérum après 24 heures. L'addition de 2g de Vancomycine à 40g de ciment n'entraîne aucune diminution significative des propriétés mécaniques en traction des 4 ciments. Après un recul moyen de 34 mois il existe une différence significative pour la prophylaxie des infections sur prothèse au profit du groupe ayant reçu le ciment antibiotique (1,4 %) par rapport au groupe témoin (3,8 %)

DISCUSSION : Les concentrations d'antibiotiques éliminées initialement sont très importantes in vitro et in vivo, puis elle chutent rapidement. Seulement 7 % de la Vancomycine est libérée après huit mois. Deux patients ont été réopérés à 18 et 26 mois pour raisons mécaniques et l'activité antimicrobienne sur le staphylocoque étudiée après inoculation. Une large zone d'inhibition bactérienne a été observée dans les deux cas, prouvant l'efficacité de l'antibiotique à long terme. Cette étude montre la bonne diffusion à court et long terme de la Vancomycine administrée dans les ciments orthopédiques, son absence de toxicité par l'absence de taux sanguins circulants et le peu d'effets sur les résistances mécaniques des ciments. L'addition simultanée de 2g de Vancomycine et 1g de Tobramycine n'affecte que l'un des ciments, mais les valeurs restent largement supérieures à celles habituellement rapportées. L'utilisation de la Vancomycine seule ou en association à la Tobramycine, qui étend le spectre à certains Gram moins, dans le ciment orthopédique représente une association mécaniquement et bactériologiquement fiable pour la prévention et le traitement des infections ostéoarticulaires sur prothèse. Les applications cliniques concernent autant la fixation des implants que la réalisation de "spacers" libérant in situ des antibiotiques, lors des reprises en deux temps.



CIMENT ORTHOPEDIQUE ET ANTIBIOTIQUES

Infection sur Prothèse de Hanche

- 1993 : Taux @ 1 %
- ↘ valeur absolue * 1960 : 20 000 PTH
* 1990 : 80 000 PTH
- Problème socio-économique

Infection sur Prothèse : os

« L'environnement est tout
La bactérie n'est rien »

Pasteur

Contamination = situation bactériologique

↓

Infection = situation clinique



Infection sur Prothèse : Prévention

Antibiotiques dans ciment

Bucholz HW et al, 1970



Concentrations Antibiotiques

- Plaie opératoire : 41 – 118 ug/ml ciment
(drains) 0,34 – 1,81 ug/ml I.V
- Sérum : 0,1 – 0,2 ug/ml ciment
2 – 12 ug/ml I.V
- Urines : 20 – 25 ug/ml ciment
30 – 50 ug/ml I.V



Résultats Cliniques

- Bucholz (6 000 PTH) : 5,4 % @ 0,2 %
- Josefsson : - étude randomisée ++
- 1688 PTH
- AB générale = 1,6 %
- AB ciment = 0,4 %



Polyméthylméthacrylate (PMMA)

- Acide acrylique : 1843
- Préparation : 1901
- Chirurgie dentaire : 1937
- Tête prothèse fémorale : 1946 , R. Judet
- Fixation prothèse hanche : 1960, J. Charnley



POUDRE

- P.M.M.A : polymère
- Peroxyde : initiateur
- Produit de contraste



Liquide

- M.M.A. : monomère
- Paratoluidine : activateur
- Hydroquinone : stabilisant
- Agent de liaison



Propriétés Physico-Chimiques

- Réaction exothermique
- Viscosité @ ciment basse viscosité
- Porosité @ centrifugation
ultrason
préparation sous vide
préssurisation



Propriétés Mécaniques

- Visco-élastique
- Amortisseur @ transmission contrainte
- Interface os – ciment

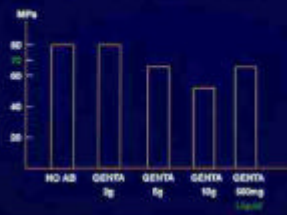


Additifs

- Produits de Contraste
- Antibiotiques



COMPRESSIVE STRENGTH



MECHANICAL STRENGTHS OF SIMPLEX-P WITH ADDITIONS OF ANTIBIOTIC POWDERS

AMOUNT OF ANTIBIOTIC (g)	COMPRESSIVE STRENGTH (MPa) TL	DIAMETRAL STRENGTH (MPa) TL
0	80.6 ± 5.9	26.18 ± 1.21
2	77.87 ± 4.89	26.01 ± .85
5	84.20 ± 1.95	21.77
10	81.27 ± 6.54	16.49

LAUTENBACHER E.R. et al., J. Biomed. Mater. Res.



ANTIBIOTIQUES MELANGES AU CIMENT

PENICILLINES SEMI-SYNTHÉTIQUES	CEPHALOSPORINES	AUTRES
AMPICILLINE AZLOXILLINE CLORACILLINE METHICILLINE OXACILLINE TICARILLINE	CEPHALOSINE CEFTIOXIME EFTITRIMYDINE	CHLORAMPHENICOL CLINDAMYCINE COLISTINE FUZIDINE GENTAMYCINE KANAMYCINE AMIKACINE ERYTHROMYCINE NARIDECTINE NEOMYCINE SISTRAMYCINE STREPTOMYCINE TETRACYCLINE VANCOMYCINE



Infections sur Prothèse

- Staphylocoques $\left\{ \begin{array}{l} SA = 35 \% \\ SNA = 35 \% \end{array} \right.$
- Gram - : 20 %
- Autres : 10 %



Infections sur Prothèse

- Staphylocoque coagulase + ou - : 50 à 90 %
- Résistance gentamycine ++



Ciment Orthopédique et Vancomycine

Etude in vitro et in vivo

J.N ARGENSON - J.M. AUBANIAC

Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique, CHU Sud, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille, France

P. SEYRAL, M. DRANCOURT, D. RAOULT

Service de Microbiologie, Hôpital de la Timone, Marseille, France

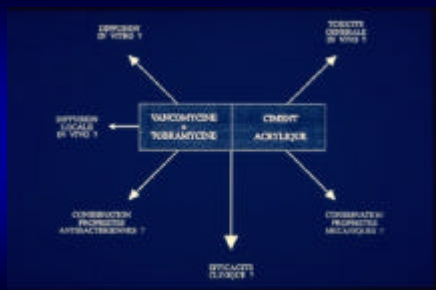
N. VERDONSCHOT, R. HUISKES

Institute of Biomechanics, Nijmegen, Pays-Bas



Cahier des charges

- AB :
 - pas d'altération lors polymérisation
 - bonne diffusion
 - pas toxicité
- Ciment : - pas d'altération des propriétés mécaniques



Vancomycine : Problèmes

- Toxicité :
 - rein
 - oreille
 - vasculaire allergique
- Pénétration intra-osseuse
- Sélection ??



Association Vancomycine – Tobramycine

- Vancomycine : 2 g
 - Tobramycine : 1 g
- 40 g poudre ciment



The Release of Vancomycin and Tobramycin from Acrylic Bone Cement in Vitro

Journal of Antimicrobial chemotherapy



Diffusion

- Elution : sérum humain /trypcase – soja
- Concentration antibiotique
 - Automate TDX abbott
 - 1 an

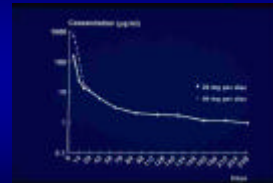


Activité antimicrobienne : micrococcus luteus



Diffusion

- Cinétique : rapide @ lente @ plateau



- Quantité : 2 à 10 % en 8 mois



Activité Antimicrobienne

- Vancomycine : 50 jours
- Tobramycine : 60 jours



@ T° polymérisation : 50° - 90°



Diffusion in Vivo

- 10 patients
- Âge : 64 ans
- 6 P.T.G – 4 P.T.H
- Vancomycine 2 g + ciment 40 g



Diffusion in Vivo

- Sang : }
• Urines : } J1 ® J2 ® J3
• Drains : }



Diffusion in Vivo

- Sang : < 0,2 mg/l
- Urines : 3 mg/l ® 0,6 mg/l ® 0,3 mg/l
- Drains : 24 mg/l ® 2,4 mg/l ® 1,2 mg/l



Diffusion in Vivo

- Pas de toxicité générale
- Quantité diffusée : 2 %
- C.M.I S. Aureus = 0,8 mg/l



Diffusion in Vivo

- Reprises chirurgicales : 18 mois - 26 mois
- Incubation : S. Aureus, 37° C

→ large zone inhibition
croissance bactérienne



Diffusion : Mécanique

- Composition chimique du ciment
- Concentration antibiotique dans ciment
- Etendue couche superficielle ciment
- Porosité et rugosité de surface du ciment
- Stabilité chimique antibiotique
- Milieu environnant : PH



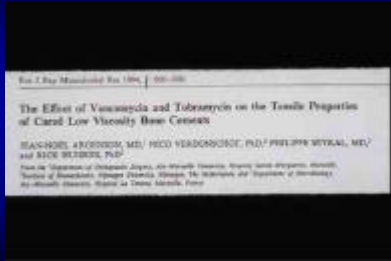
Ciment + Vanco : Taux Intra-Osseux

(F. Langlais)

- Etude animale
 - A cinq mois : 10 fois CMI staphylocoque A
 - A douze mois : 2 fois CMI staphylocoque A



Etude Mecanique



Etude Mécanique

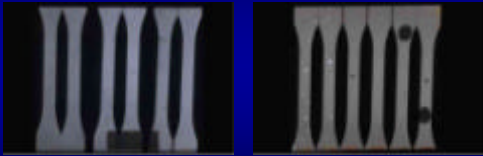
- 76 spécimens traction : norme européenne
- Stockage : 21°C > 6 semaines
- Tests : 25mm/mn



- Analyse statistique comparative : student - T - Test



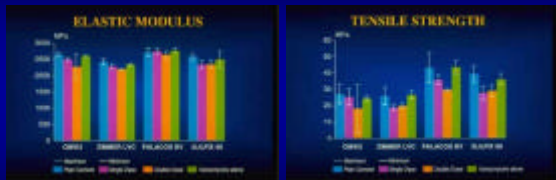
Etude Mécanique



Etude Mécanique



Etude Mécanique



Applications Cliniques



Techniques Chirurgicales

- Débridement lavage
- Ablation implants : tout ciment
- Changement prothèse : 1 ou 2 temps
- Ciment antibiotique



Infection sur Prothèse : Traitement

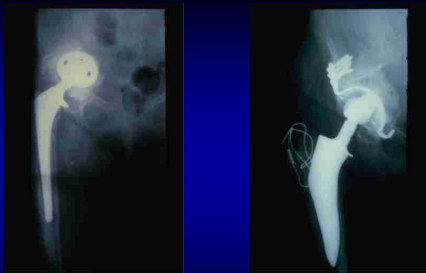
Réimplantation en 1 temps :

- Ciment AB

Bucholz et al

- Ciment AB + AB voie générale

Wroblewski, Carlson



Infection sur Prothèse : Traitement

Réimplantation en 2 temps

- Billes ou «spacer» ciment AB
- Traction, résection, fixateur
- Réimplantation :
 - 6 sem., 3 à 12 mois, VS, PCR
 - BE
 - Ciment/sans ciment



Entre Deux Temps : Espaceur

- Avantages :
 - diffusion locale AB
 - longueur tissu mou
 - fonction hanche
- Inconvénients :
 - complications propres
 - altération stock osseux, débris ?



Espaceur : Technique

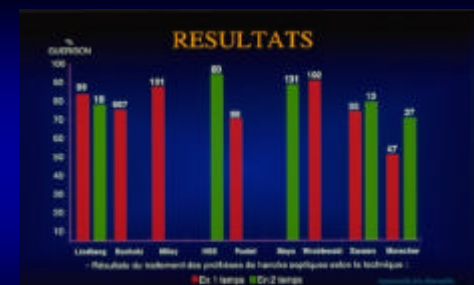
- Deux doses ciment AB
- AB mélangé poudre ciment ou inclus
- Fabrication « artisanale » ou « sur moulage »



Espaceur : Technique



Espaceur : Technique



Conclusion I : Littérature

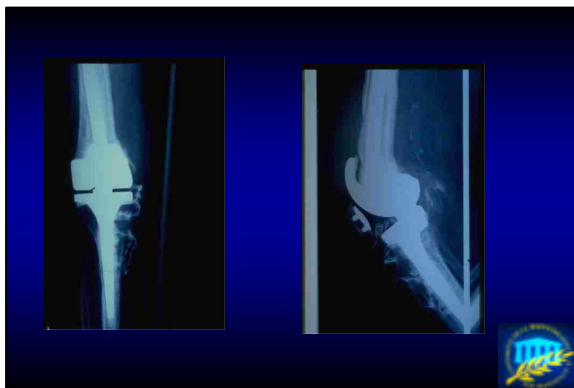
- Séries les plus récentes avec espaceur
- Intervalle variable avant réimplantation : 3 semaines – 12 mois
- Allogreffes et tiges non cimentées possibles
- *Mayo Clinic* : taux guérison supérieur avec spacer et fixation avec ciment AB

Hadad JBJs 2000, Duncan JBJs 98, Hansen JBJs98, Gross JBJs 96



Conclusion II : Série Symposium

- L'utilisation d'un espaceur n'a pas influencé le taux de guérison, mais a permis d'obtenir une meilleure fonction de hanche, tout en facilitant la réimplantation
- Plutôt qu'une réimplantation de principe à 6 semaines, il s'agissait dans la plupart des cas d'une réimplantation après 6 mois basée sur la clinique et la biologie



Vancomycine - Tobramycine

- Vancomycine ® staphylocoques ++
- Tobramycine ® Gram - , résistance
- Modèle in vitro : thermostable
efficacité antibactérienne
- Dosages in vivo : taux efficacité 12 – 18 mois



CONCLUSION

Ciment Orthopédique Antibiotique

- Respect dose 4 g, poudre
- Respect homogénéité : centrifugation ...
- Respect flore : résistances

