

RAJOUT MANUEL D'ANTI-INFECTIEUX DANS LES CIMENTS ORTHOPEDIQUES.

QUELLE CONDUITE A TENIR?

MANUAL ADDITION OF ANTI-INFECTIOUS IN ORTHOPEDIC CEMENT. WHAT IS

THE APPROPRIATE MANAGEMENT?

A.Rochefolle¹, C. Hemery¹, J. Denjean², A.Henry², E.Carré¹

Service pharmaceutique, Groupement Hospitalier Sud des Hospices Civils de Lyon

Service pharmaceutique, Groupement Hospitalier Nord des Hospices Civils de Lyon

Auteurs :

Aurélie ROCHEFOLLE, pharmacien assistant spécialiste, *Service Pharmacie, L'Hôpital Nord Ouest, Plateau d'OUILLY, Gleizé, 69655 Villefranche-sur-Saône, arochefolle@lhospitalnordouest.fr*

Claire HEMERY, interne en pharmacie, *Service pharmacie, Centre Hospitalier Lyon Sud, 165 Chemin du Grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, claire.hemery@chu-lyon.fr*

Joséphine DENJEAN, étudiante en pharmacie, *Service Pharmacie, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande-Rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon,*

Agnès HENRY, pharmacien praticien hospitalier, *Service Pharmacie, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande-Rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon, agnes.henry@chu-lyon.fr*

Emmanuelle CARRE, pharmacien praticien hospitalier, *Service pharmacie, Centre Hospitalier Lyon Sud, 165 Chemin du Grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite emmanuelle.carre@chu-lyon.fr*

Mots clés : Ciment orthopédique, infection, prothèse, antibiotique, antifongique

Orthopedic cement, infection, prosthesis, antibacterial, antifungal

Résumé

Introduction : bien qu'interdit, le rajout manuel d'anti-infectieux (AI) dans les ciments orthopédiques est pratiqué dans nos établissements. Face à ce mésusage, une revue bibliographique sur cette pratique a été menée afin de mieux encadrer et argumenter nos interventions auprès des infectiologues et chirurgiens. **Matériel et Méthodes** : le panorama du marché français a été réalisé. L'équation de recherche sur PUBMED comportait les mots clés : Antifungal; Anti-Bacterial Agents; Bone Cements sur la période 2000-2018. **Résultats** : 33 articles ont été analysés. Les critères évalués sont le taux d'éluion de l'AI, l'efficacité microbiologique, la force de compression et la résistance à la flexion du ciment selon la norme ISO 5833. Les propriétés mécaniques du ciment peuvent être modifiées par la quantité d'AI ajoutée, l'hydro-solubilité, la forme galénique, la taille des particules d'AI, l'homogénéité et la porosité du mélange final. En pratique, il est possible d'ajouter jusqu'à 4g de poudre d'AI pour 40g de polymère (10%). Cependant la majorité des études sont réalisées *in vitro*, présentent des biais méthodologiques et un faible niveau de preuves. Les modalités de reconstitution sont rarement précisées. **Discussion/Conclusion** : le rajout manuel d'un AI à un ciment par le chirurgien est une fabrication au sens de la loi. Cette pratique n'est pas recommandée et les conséquences mécaniques peuvent être majeures, particulièrement sur la fixation de prothèse.

Abstract

Introduction: even if manual addition of anti-infectious (AI) in orthopedic cement is not recommended, this practice is sometimes realized in our establishment. In this context, a literature review was performed to argue our intervention to infectious diseases experts and surgeons. **Materials et Methods:** A literature search was performed through PubMed between 2000 and 2018. Search terms were antifungal, antibacterial agents, bone cements. **Results:** 33 articles were included. We focussed on the release of antibiotics, microbiological efficacy, the compressive strength and flexural strength according to the standard ISO 5833. The mechanical properties of cement can be changed by the amount of AI added, water-solubility, dosage form, particles size of AI, homogeneity and porosity of cement. In practice, 4g of AI powder can be added to 40g powder of cement (10%). Nevertheless, studies were performed *in vitro* and their methodology has lots of bias. The methods of making are rarely indicated. **Discussion/Conclusion:** manual addition of AI in orthopedic cement by surgeons is manufacture under the act. This practice is not recommended and mechanical consequences can have major implications in particular on the prosthesis fixator.

I. INTRODUCTION

Le ciment orthopédique est un dispositif médical implantable (DMI) de classe IIb ou III. Il est utilisé dans les arthroplasties pour fixer les prothèses ou pour la réalisation de spacers (révision en deux temps lors d'infection de prothèse). Il se compose d'une poudre de polyméthacrylate de méthyle (PMA) et d'un liquide de monomère de méthylmétacrylate (MMA). L'ajout de la phase liquide à la poudre permet de déclencher la réaction de polymérisation et d'obtenir le polyméthylmethacrylate (PMMA). La norme ISO 5833 décrit les propriétés physiques et mécaniques auxquelles doivent répondre les ciments osseux : résistance à la compression d'au moins 70 MPa, résistance à la flexion d'au moins 50 MPa et module d'élasticité supérieur à 1,8 MPa (1). Par ailleurs, en prévention ou lors d'infections ostéoarticulaires, il est recommandé d'utiliser des ciments chargés en antibiotiques afin d'obtenir une action locale en association à un traitement systémique (2-4). Certains ciments industriels pré-chargés en antibiotiques (i-ALBC : industrial antibiotic-loaded bone cement) sont disponibles sur le marché. Néanmoins, la concentration en Anti-Infectieux (AI) est, dans certaines situations, jugée insuffisante par les cliniciens, ou l'AI préconisé par les recommandations ou les résultats de l'antibiogramme ne correspondent pas aux antibiotiques présents dans les i-ALBC. Ces deux paramètres conduisent à la décision d'ajout manuel d'antibiotique(s) ou d'antifongique(s) en per-opératoire (e-ALBC : extemporaneously antibiotic-loaded bone cement). Les objectifs de ce travail sont de faire le point sur la littérature et d'évaluer les conséquences de cette pratique. Les conséquences techniques (mode de reconstitution en per-opératoire), mécaniques (altération des propriétés du ciment), cliniques (efficacité, toxicité), économiques et enfin réglementaires seront analysées.

II. MATERIEL ET METHODES

Une revue de la littérature a été menée sur la période de 2000 à 2018 sur la base de données PubMed. L'équation de recherche comportait les mots-clés suivants : "Antifungal Agents"[Mesh] OR "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] AND "Bone Cements"[Mesh] OR "Polymethyl Methacrylate"[Mesh] et (antibiotic elution) OR (antibiotic release) AND cement. Aucune restriction concernant la langue de publication et sa typologie (revues générales, études cliniques *in vitro* et/ ou *in vivo*, recommandations de sociétés savantes) n'a été appliquée. Les recommandations des sociétés savantes, de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et de la Haute Autorité de santé (HAS) ont également été intégrées. En parallèle, un panorama des ciments industriels disponibles sur le marché français a été réalisé (HAS 2016 (5), actualisé) ainsi qu'un état des lieux de la réglementation européenne sur le sujet (marquage CE).

III. RESULTATS

3.1. Recherche bibliographique

La recherche bibliographique a identifié 97 articles. Parmi eux, 33 ont été sélectionnés comme pertinents pour répondre aux questions posées initialement. Pour chaque article, une synthèse dans un fichier EXCEL recensait le titre, l'auteur, l'année de publication, la revue, l'anti-infectieux ajouté (désignation, quantité, rapport AI sur quantité totale de poudre de ciment), le type d'étude (*in vitro* ou *in vivo*), le mode de reconstitution, les résultats obtenus concernant l'efficacité clinique et/ ou l'élution de l'AI et les répercussions sur les propriétés mécaniques et physiques du ciment (porosité, force de compression, toxicité). Un extrait des résultats de la revue bibliographique est présenté dans le tableau I.

Pour être ajouté au ciment osseux, Drexler *et al* ont défini les critères auxquels un AI doit répondre (6). Tout d'abord, l'AI doit être bactéricide et se présenter sous forme de poudre

hydrosoluble pour être ajouté à la phase poudre du ciment. En effet, un AI sous forme liquide réduit la force de compression de 49% et la force de traction de 46% (7). Il doit également être stable durant la réaction exothermique de polymérisation qui se produit lors de la reconstitution du ciment. Enfin, sa formulation doit permettre une diffusion progressive dans les tissus environnants. Dans Maitrise Orthopédique (4), Kuhn *et al* précisent que la quantité d'AI libérée par le ciment et la durée de libération sont des critères de choix de l'AI. Par ailleurs, lorsque plusieurs AI sont intégrés au ciment, une compétition entre les deux molécules peut survenir et modifier les propriétés d'élution des AI. Concernant l'ajout d'amphotéricine B, les résultats sont discordants entre les études publiées (8,9).

Concernant les modalités de reconstitution, il n'existe pas de recommandation. Deux techniques sont décrites pour préparer les ciments imprégnés : le mélange à la spatule dans un bol ou le mélange dans un système créant du vide qui permet d'obtenir un mélange plus homogène. Soit l'AI est présenté sous forme de poudre et il est mélangé avec la poudre de PMMA avant l'ajout du liquide monomère, soit l'AI est présenté sous forme liquide, il est alors mélangé au liquide monomère avant d'être intégré dans la poudre (10-13). Les publications précisent la quantité maximale d'AI par rapport à la quantité de poudre de ciment osseux, souvent de l'ordre de 10%. Deux articles publiés en 2017 reprennent les doses d'AI à intégrer dans la poudre de PMMA afin de reconstituer des e-ALBC selon des études *in vitro* (10, 14). Athans *et al* exposent les doses d'AI à intégrer seul dans la poudre de PMMA (Tableau III) (10). L'ajout d'AI dans les spacers extemporanément par les chirurgiens a un intérêt quand les germes responsables de l'infection ne sont pas couverts par les ciments disponibles sur le marché. Pour cela, il est parfois nécessaire d'ajouter plusieurs AI dans les ciments. Anagnostakos *et al* listent des doses d'AI à intégrer en combinaison à d'autres AI, qu'ils soient déjà intégrés dans la poudre de PMMA (i-ALBC) ou non (14). Cependant l'absence de recommandations établies engendre des pratiques non standardisées et non

reproductibles. L'homogénéité du mélange n'est pas vérifiée alors qu'un mélange non homogène altère la stabilité de la matrice et rend imprévisible le profil d'éluion de l'AI. Kuhn *et al* précisent que les spacers mélangés manuellement sont de qualité inférieure aux produits industriels sur le plan du taux de diffusion et de l'activité antimicrobienne (4).

Par ailleurs, il n'existe que très peu de données *in vivo* sur la cytotoxicité et la toxicité systémique des e-ALBC (15). Anagnostakos décrit des cas de néphrotoxicité chez des patients recevant des ALBC, qu'ils soient industriels ou extemporanés, en particulier avec les ALBC contenant des AI néphrotoxiques combinés (14). Cependant, ces cas de toxicité surviennent chez des patients recevant par ailleurs un traitement anti-infectieux systémique néphrotoxique. De plus, les études de la toxicité des ALBC ne prennent pas en compte les données des patients et elles ne sont menées que sur des i-ALBC. A notre connaissance, une seule étude a mesuré *in vitro* la cytotoxicité des e-ALBC (16). Parra Ruiz *et al* ont étudié la cytotoxicité de ciments chargés en Vancomycine, Daptomycine et Linézolide sur des ostéoblastes selon la norme ISO10993-5, 1999. Tous les antibiotiques avaient des valeurs de cytotoxicité comprises dans la norme ISO10993-5. Les valeurs pour le Linézolide étaient les plus basses, conformément à la toxicité retrouvée du Linézolide *in vivo* en administration systémique.

3.2. Panorama du marché français

En 2016, la HAS a publié une évaluation des ciments avec ou sans antibiotique pour la fixation des implants articulaires (5). Elle propose une liste non exhaustive des i-ALBC. Après contact auprès des différents laboratoires, cette liste actualisée est présentée dans le tableau II. Ainsi près de trente-six ciments osseux préchargés en antibiotiques sont commercialisés en France par 12 fournisseurs. Les ciments préchargés en gentamicine représentent la majorité des i-ALBC. En effet, grâce à leur large spectre et leur activité

bactéricide, les ciments préchargés en gentamicine représentent le gold standard en matière de prévention de l'infection ostéoarticulaire sur prothèse (IOAP) (4). Ils sont disponibles en basse, moyenne et haute viscosité sous forme seringue ou en vrac. Le laboratoire HERAEUS MEDICAL® propose des ciments comprenant des associations d'antibiotiques : Gentamicine-Vancomycine, haute viscosité et Gentamicine-Clindamycine, haute viscosité. Le laboratoire STRYKER® propose une association Erythromycine-Colistine, moyenne viscosité ainsi qu'un ciment préchargé en Tobramycine seul, moyenne viscosité (également commercialisé par SYNIMED®). La concentration en AI contenu dans le ciment est comprise entre 1,25% et 4% soit de 0,2 à 1,75g dans 10 à 70g de poudre de PMMA. Il n'existe pas de ciment commercialisé préchargé en antifongique.

3.3. Coûts et remboursement

Historiquement, les ciments osseux figuraient parmi la liste des produits et prestations remboursables (LPPr) sous le libellé générique « accessoire pour implant articulaire, ciment sans antibiotique » (17). Il existait deux codes LPP pour le remboursement des ciments osseux suivant qu'ils contiennent ou non un AI :

- Code 3133262 pour les ciments sans antibiotique : « accessoire pour pose d'implant articulaire, ciment sans antibiotique (une dose). La prise en charge est assurée par intervention à concurrence de 73,18 euros maximum pour la pose d'implant en première intention, à l'exception d'implants du genou, et à concurrence de 109,76 euros maximum pour la pose d'implants du genou en première intention et, pour tous les implants, en cas de reprise et de pose d'implants spéciaux ». Le prix unitaire réglementé est de 33,25€ TTC.
- Code 3163659 pour les ciments avec antibiotiques : « accessoire pour pose d'implant articulaire, ciment avec antibiotique une dose. La prise en charge des ciments avec

antibiotiques est assurée dans les indications suivantes : intervention chez des malades à risques (état général altéré, dénutris, diabétiques, infections pulmonaires ou urinaires, fragilité osseuse) ; réintervention pour sepsis de hanche, sepsis d'autres articulations développées sur des prothèses (une dose). La prise en charge est assurée par intervention à concurrence de 105,34€ maximum pour la pose d'implants, en première intention, à l'exception d'implants du genou, et à concurrence de 158,09€ maximum pour la pose d'implants du genou en première intention et, pour tous les implants, en cas de reprise et de pose d'implants spéciaux ». Le prix unitaire réglementé est de 44,63€ TTC.

Depuis le 1^{er} Novembre 2019, ces codes LPP sont remplacés progressivement par des codes LPP détaillés par laboratoire. Pour un code LPP générique donné, il y aura autant de codes d'identification individuelle que de produits par fabricant. Ces nouveaux codes prennent effet au 1^{er} janvier 2020.

Le prix de la majorité des i-ALBC disponibles sur le marché français est compris entre 30 et 45€ unitaire hors taxe (HT). Certains ciments ne possèdent pas de code d'identification individuel et ne sont pas remboursés comme par exemple le ciment préchargé avec l'association gentamicine/vancomycine dont le prix unitaire est d'environ 225€ HT. Enfin, le nombre d'unités de ciment osseux remboursé est limité selon le type de chirurgie (3 pour les arthroplasties avec implant standard, 4 pour les implants spéciaux de reprise, de reconstruction ou sur mesure).

3.4. Données réglementaires

Les ciments utilisés en chirurgie orthopédique sont des dispositifs de classe IIb ou III. L'ajout artisanal d'antibiotiques dans des ciments est considéré comme une modification du dispositif médical mis sur le marché. En cela, le chirurgien devient fabricant au sens de la loi. Le nouveau règlement sur les dispositifs médicaux N° 2017/745 précise que ces dispositifs dits

« in house », ne peuvent être fabriqués qu'en l'absence d'alternative sur le marché. Si l'établissement de santé est fabricant, il devra répondre aux procédures d'évaluation de conformité et recruter une personne chargée de veiller au respect de la réglementation.

IV. DISCUSSION

L'analyse bibliographique montre des résultats discordants entre les différentes publications et des protocoles d'étude de faible niveau de preuve. L'absence d'étude multicentrique randomisée et contrôlée ne permet pas de juger l'efficacité et l'innocuité de l'ajout manuel d'AI aux ciments osseux (4). Les études réalisées *in vivo* ne précisent pas les concentrations en AI attendues au niveau local, d'autant que le volume d'élution de l'AI dans l'articulation évolue continuellement en raison de la résorption et de la reconstitution osseuse. Plusieurs biais méthodologiques ont été identifiés. Certaines études n'ont considéré que le profil de libération de l'AI dans l'éluat sans tenir compte de l'activité bactéricide. D'autres auteurs ont écarté de leurs résultats les échantillons qui présentaient des macropores supérieurs à 1mm qui sont synonymes de mauvaise qualité pour un ciment (18). Enfin, une étude *in vitro* a utilisé un protocole inadapté : usage d'une solution saline d'antibiotique rendant les micelles d'amphotéricine B indétectables (8).

En outre, les contraintes de remboursement des ciments industriels, leur coût parfois élevé et le fait que les ajouts artisanaux d'AI sont principalement destinés à la réalisation de spacers et non à l'ancrage des prothèses, sont les principaux arguments avancés par les infectiologues et les chirurgiens pour promouvoir cette pratique, bien que non réglementaire. Ils engagent alors leur responsabilité sur le plan juridique car ces ajouts modifient le dispositif médical. Ils deviennent alors Fabricant de DM au sens de la loi.

Concernant la position pharmaceutique face à ce mésusage, plusieurs paramètres sont à prendre en compte. Tout d'abord, les chirurgiens ne préviennent pas systématiquement le pharmacien référent en amont de la chirurgie. De plus, dans nos établissements, la délivrance

des dispositifs médicaux et des médicaments s'effectue dans deux lieux distincts avec des équipes pharmaceutiques différentes (pharmaciens et préparateurs en pharmacie). Le bloc opératoire peut donc s'approvisionner en ciment osseux et en anti-infectieux sans que les différents secteurs de la pharmacie puissent faire le lien et suspecter un mésusage. Afin de pallier ce manque de communication entre les différents intervenants et encadrer cette pratique, plusieurs pistes sont en cours de réflexion. En effet, certains praticiens (chirurgien ou infectiologue) commencent à prévenir le pharmacien en amont de la chirurgie avec la justification clinique motivant le recours à l'ajout extemporané d'anti-infectieux au ciment osseux. Il advient alors au pharmacien de vérifier au préalable l'absence de produit commercialisé répondant au besoin du praticien. Par ailleurs, une validation de chaque cas en Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux (COMEDIMS) de notre établissement permettrait de valider collégialement cette démarche et la réserver aux situations sans alternative thérapeutique. Enfin, une information au patient et l'obtention de son consentement avant la chirurgie pourrait être une autre piste à envisager.

V. CONCLUSION

L'ajout extemporané d'un antibiotique au ciment permet d'ajouter de fortes doses d'AI mais modifie ses propriétés mécaniques en diminuant notamment sa résistance mécanique. La distribution et la vitesse d'élution des particules d'antiinfectieux sont hétérogènes. L'usage de i-ALBC permet d'obtenir une distribution et une cinétique de libération uniformes et reproductibles de l'AI dans le ciment. Les propriétés physiques et mécaniques du ciment sont reproductibles, contrôlées et validées. Néanmoins, lorsqu'il n'est pas inscrit sur la LPPr, le coût des ciments préchargés en antibiotiques reste important pour l'établissement. En conclusion, les données actuelles sont en faveur du suivi des recommandations de la HAS et notamment celui d'utiliser les i-ALBC, de respecter le mode d'emploi du fournisseur, seule garantie de l'efficacité et de l'innocuité des ciments utilisés. Le rajout d'anti-infectieux dans

les ciments n'est pas recommandé aussi bien dans le cadre de la fixation de prothèse que les spacers et reste sous la responsabilité de l'utilisateur. Ces situations doivent rester exceptionnelles, uniquement lorsqu'aucune alternative n'est disponible sur le marché. Les indications hors AMM doivent reposer sur une argumentation clinique et bibliographique détaillée et être soumises pour validation auprès du COMEDIMS. Le patient doit en être informé et donner son consentement. Enfin, les situations cliniques validées récurrentes pourraient faire l'objet de protocoles institutionnels avec précision des modalités de reconstitution détaillées, dispensation des ciments osseux et anti-infectieux concernés au vu d'une ordonnance type issue de ces protocoles avec un suivi des résultats d'efficacité clinique et microbiologique à moyen et long terme.

Liens d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt en lien avec cet article.

Références :

1. ISO 5833 : 2002. Implants chirurgicaux – Ciments à base de résine acrylique. Consulté le 3 décembre 2019 et disponible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:5833:ed-2:v1:fr>
2. Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, Société française d'anesthésie et de réanimation, Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique, Société française d'hygiène hospitalière, et al. Infections ostéoarticulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse). Recommandations de pratique clinique. Texte long. Grenoble: SPILF; 2009. http://nosobase.chulyon.fr/recommandations/spilf/2010_osteo_long.pdf.
3. Langlais F, Judet H, Vielpeau C, Bernard L, Chauveaux D, Beaufils P, et al. Utilisation des ciments contenant un antibiotique pour le scellement d'arthroplastie primaire. *Rev Chir Orthop Réparat Appar. Mot* 2008;94(Suppl 6):S215-8.
4. K.D Kuhn, E.Lieb, C.Berberich. Le rôle confirmé des antibiotiques. *Maitrise orthopédique*. Pages 12 à 18.
5. Rapport HAS. Evaluation des ciments avec ou sans antibiotiques pour la fixation des implants articulaires. Paris, décembre 2016.
6. Drexler M, Dwyer T, Kuzyk PR, Kosashvilli Y, Abolghasemian M *et al.* The results of two-stage revision TKA using Ceftazidime-Vancomycin-impregnated cement articulating spacers in Tsukayama Type II periprosthetic joint infections. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 Oct;24(10):3122-3130.
7. Konstantinos Anagnostakos, Christof Meyer. Antibiotic Elution from Hip and Knee Acrylic Bone Cement Spacers: A Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 46578.
8. Kweon C, McLaren AC, Leon C, McLemore R. Amphotericin B Delivery from bone cement increases with porosity but strength decreases. *Clin Orthop Relat Res.* 2011 Nov;469(11):3002-7.
9. Houdek MT, Greenwood-Quaintance KE, Morrey ME, Patel R, Hanssen AD. Elution of high dose amphotericin B deoxycholate from polymethylmethacrylate. *J Arthroplasty.* 2015 Dec;30(12):2308-10.

10. Athans V, Veve MP, Davis SL. Trowels and Tribulations: Review of Antimicrobial-Impregnated Bone Cements in Prosthetic Joint Surgery. *Pharmacotherapy*. 2017 Dec;37(12):1565-1577.
11. Cerretani D, Giorgi G, Fornara P, Bocchi L, Neri L et al. The in vitro elution characteristics of vancomycin combined with imipenem-cilastatin in acrylic bone-cements: A pharmacokinetic study. *J Arthroplasty*. 2002 Aug;17(5):619-26.
12. Al Thaher Y, Perni S, Prokopovich. Nano-carrier based drug delivery systems for sustained antimicrobial agent release from orthopaedic cementous material. *Adv Colloid Interface Sci*. 2017 Nov; 249:234-247.
13. Paz E, Sanz-Ruiz P, Abenojar J, Vaquero-Martin J, Forriol F et al. Evaluation of Elution and Mechanical Properties of High-Dose Antibiotic-Loaded Bone Cement: Comparative "In Vitro" Study of the Influence of Vancomycin and Cefazolin. *J Arthroplasty*. 2015 Aug;30(8):1423-9.
14. Anagnostakos K. Therapeutic Use of Antibiotic-loaded Bone Cement in the Treatment of Hip and Knee Joint Infections. *J Bone Jt Infect*. 2017 Jan 1;2(1):29-37.
15. Galvez-Lopez R, Pena-Monje A, Antelo-Lorenzo R, Guardia-Olmedo J et al. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Jan;78(1):70-4.
16. Parra-Ruiz FJ, Gonzalez-Gomez A, Fernandez-Gutierrez M, Parra J, Garcia-Garcia J et al. Development of advanced biantibiotic loaded bone cement spacers for arthroplasty associated infections. *Int J Pharm*. 2017 Apr 30;522(1-2):11-20.
17. L'assurance maladie. Liste des produits et des prestations remboursables. Accessoire pour implant articulaire, ciment sans antibiotique. Disponible sur : http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/tips/cgi-fiche?p_code_tips=3133262&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI
18. Persson C, Baleani M, Guandalini L, Tigani D, Viceconti M. Mechanical effects of the use of vancomycine and meropenem in acrylic bone ciment. *Acta Orthop*. 2006 Aug;77(4):617-21.
19. Sanz-Ruiz P, Carbo-Laso E, Del Real-Romero JC, Aran-Ais F, Ballesteros-Iglesias Y et al. Microencapsulation of rifampicin: A technique to preserve the mechanical properties of bone cement. *J Orthop Res*. 2018 Jan;36(1):459-466.

20. Al Thaher. Nano-carrier based drug delivery systems for sustained antimicrobial agent release from orthopaedic cementous material. *Adv Colloid Interface Sci.* 2017 Nov;249:234-247.
21. Boelch SP, Jordan MC, Arnholdt J, Rudert M, Luedemann M, Steinert AF. Loading with vancomycin does not decrease gentamicin elution in gentamicin premixed bone cement. *J Mater Sci Mater Med.* 2017 Jul;28(7):104.
22. Chang YH, Tai CL, Hsu HY, Hsieh PH, Lee MS. Liquid antibiotics in bone cement. *Bone Joint Res.* 2014 Aug;3(8):246-51.
23. Iarikov D, Demain H, Rubin D, Alexander J, Nambiar S. Choice and doses of antibacterial agents for cement spacers in treatment of prosthetic joint infections: review of published studies. *Clin Infect Dis.* 2012 Dec;55(11):1474-80.
24. Cunningham B, McLaren AC, Pauken C, McLemore R. Liposomal Formulation Increases Local Delivery of Amphotericin from Bone Cement: A Pilot Study. *Clin Orthop Relat Res.* 2012 Oct;470(10):2671-6.H.
25. Lilikakis A, Sutcliffe M.P.F. The effect of vancomycin addition to the compression strength of antibiotic-loaded bone cements. *International Orthopaedics (SICOT)* (2009) 33:815–819.
26. Hsieh P, Kuo-Chin H, Ching-Lung C. Liquid gentamicin in bone cement spacers : in vivo antibiotic release and systemic safety in two-stage revision of infection hip arthroplasty. *The journal of Trauma.* March 2009. Volume 66 : p804-808.

Tableau I. Echantillon des différents articles étudiés.

Auteurs	Année/Pays	Type d'étude	Synthèse
San Ruiz <i>et al</i> ¹⁹	2018/ Espagne	<i>In vitro</i>	<p>Objectif : déterminer la faisabilité de charger des microcapsules en rifampicine. Evaluer la capacité d'élution, les propriétés mécaniques et microbiologiques.</p> <p>Anti-infectieux : rifampicine</p> <p>Résultats : la microencapsulation de la rifampicine dans de l'alginate permet d'introduire de fortes doses de cet AI au PMMA afin d'améliorer l'efficacité clinique tout en préservant les propriétés mécaniques du ciment.</p>
Al Thaher <i>et al</i> ²¹	2017/ UK	Revue	<p>Objectif : état des lieux des modalités pour améliorer l'efficacité microbiologique des ALBC grâce aux nanotechnologies</p> <p>Résultats : 5-7% de nanotubes de Halloysite améliorent la force de tension et les propriétés d'adhésion sauf la flexibilité (réduite à partir de 5%)</p>
V. Athans <i>et al</i> ¹⁰	2017/ USA	Revue	<p>Objectif : synthèse des modalités de préparation extemporanée des ALBC (sélection, dosage, sécurité)</p> <p>Résultats : $\geq 2g$ pour la fixation de prothèse $\geq 3,6g$ pour les spacers Pas de prise en compte de la formulation, des activités antimicrobiennes, de la qualité du ciment, de l'élution et de la toxicité.</p>
Anagnostakos <i>et al</i> ¹⁴	2017/ Allemagne	Revue	<p>Objectif : usage des ALBC spacers genou et hanche dans le traitement des infections</p> <p>Résultats : le succès clinique ne peut être attribué au spacer seul. Les propriétés du spacer dépendent de son mode de production, de la géométrie, des caractéristiques du patient. Absence de différence de toxicité entre l'ajout manuel d'AI et les ciments préchargés. Eviter les combinaisons d'AI plus toxiques.</p>
Parra-Ruiz <i>et al</i> ¹⁶	2017/ Espagne	<i>In vitro</i>	<p>Objectif : évaluation des propriétés d'élution, de biodégradation, des activités microbiologiques et de cytotoxiques sur les ostéoblastes d'un ciment chargé d'AI seul ou en association</p> <p>Anti-infectieux : Linézolide \pm daptomycine \pm vancomycine (10%) dans PALACOS R®</p> <p>Résultats : Hétérogénéité de la dilution selon l'AI ou l'association d'AI AI seul : meilleure élution de la daptomycine Association d'AI : meilleure élution de l'association vancomycine-daptomycine Cytotoxicité dans la norme ISO10993 pour l'ensemble des tests</p>

Auteurs	Année/Pays	Type d'étude	Synthèse
Boelch SP <i>et al</i> ²¹	2017/ Allemagne	<i>In vitro</i>	<p>Objectif : évaluer l'élution d'AI pendant 6 semaines et la force de compression à 6 semaines de la fabrication</p> <p>Anti-infectieux : Gentamicine, vancomycine dans PALACOS R+G®, COPAL G+V®, COPAL G+C®</p> <p>Résultats : l'addition de vancomycine n'impacte pas l'élution de la gentamicine quelque soit la méthode d'ajout. Cependant, l'ajout manuel de vancomycine augmente la concentration en AI obtenu dans l'éluat.</p>
Drexler <i>et al</i> ⁶	2016/ Canada	<i>In vitro</i>	<p>Objectif : évaluer des critères d'efficacité et d'échec de l'ajout de ceftazidime et de vancomycine au ciment dans le cadre de la révision de prothèse en 2 temps</p> <p>Anti-infectieux : ceftazidime (4g), vancomycine (4g) dans ciment PALACOS®</p> <p>Résultats : l'ajout de ceftazidime et de vancomycine est efficace et permet de s'affranchir de la toxicité rénale.</p>
Paz <i>et al</i> ¹³	2015/ Espagne	<i>In vitro</i>	<p>Objectif : évaluer l'impact sur les propriétés mécaniques du ciment selon le type et la dose d'AI ajouté. Evaluer l'efficacité antimicrobienne de l'AI.</p> <p>Anti-infectieux : Vancomycine, céfazoline dans ciment PALACOS R + G®</p> <p>Résultats : diminution des fonctions mécaniques au cours du temps selon la dose et le type d'AI.</p> <p>Dose et type d'AI impactent le profil d'élution à partir du ciment.</p>
Houdek MT <i>et al</i> ⁹	2015/ USA	<i>In vitro</i>	<p>Objectif : déterminer si les concentrations en amphotéricine B libérées dans le temps sont efficaces pour traiter une infection fongique péri-prothétique</p> <p>Anti-infectieux : Amphotéricine B dans SIMPLEX P® (7,5%)</p> <p>Résultats : élution de l'amphotéricine B suffisante pour être utilisé en pratique clinique.</p>
Galvez-Lopez <i>et al</i> ¹⁵	2014/ Espagne	<i>In vitro</i>	<p>Objectif : évaluer l'élution de 11 AI à partir de perles de ciment</p> <p>Anti-infectieux : amoxicilline/acide clavulanique, ampicilline, céfépime, céfotaxime, daptomycine, ertapénem, gentamicine, méropénem, moxifloxacine, méropénem, rifampicine, vancomycine (10% et 20%, 10g de PMMA)</p> <p>Résultats : activité antimicrobienne satisfaisante sauf pour l'ampicilline et amoxicilline/acide clavulanique</p> <p>Toxicité : manque de données.</p>

Auteurs	Année/Pays	Type d'étude	Synthèse
Chang YH <i>et al</i> ²²	2014/ Taïwan	<i>In vitro</i>	<p>Objectif : évaluation des profils d'élution d'AI des ciments chargés avec AI poudre et liquide</p> <p>Anti-infectieux : Vancomycine, amphotéricine B dans ciment SIMPLEX®.</p> <p>Résultats : l'ajout de vancomycine ou d'amphotéricine B à de l'eau distillée avant son ajout au ciment permet une meilleur élution des AI par rapport à l'élution obtenue avec une même quantité de poudre d'AI.</p>
Iarikov D <i>et al</i> ²³	2012/ USA	Revue	<p>Objectif : évaluer le niveau de preuve des études proposant des doses d'anti-infectieux dans les spacers</p> <p>Anti-infectieux : Tobramycine, vancomycine, gentamicine, pipéracilline/tazobactam, érythromycine</p> <p>Résultats : hétérogénéité non négligeable des méthodologies et des critères d'évaluation entre les études.</p>
Cuningham B <i>et al</i> ²⁴	2012/ USA	<i>In vitro</i>	<p>Objectif : évaluer la libération de l'amphotéricine B (forme liposomale et forme deoxycholate) et les forces de compression du ciment</p> <p>Anti-infectieux : Amphotéricine B dans SIMPLEX P® (200mg ou 800mg)</p> <p>Résultats : meilleure élution avec la formulation liposomale.</p>
Kweon C <i>et al</i> ⁸	2011/ USA	<i>In vitro</i>	<p>Objectif : évaluer l'élution de l'amphotéricine B et l'impact sur les forces de compression selon l'ajout ou non d'un poragène dans le ciment</p> <p>Anti-infectieux : amphotéricine B dans SIMPLEX®</p> <p>Résultats : le poragène améliore l'élution de l'amphotéricine B. En revanche, il altère les forces de compression de 40% à 30 jours. Ces résultats sont en défaveur de l'ajout manuel d'amphotéricine B au ciment dans le cadre de la fixation de prothèse.</p>
Lilikakis <i>et al</i> ²⁵	2009/ UK	<i>In vitro</i>	<p>Objectif : évaluer l'impact de l'ajout de vancomycine sur les forces en compression d'un ciment contenant des AI en comparaison à la norme ISO5833-2</p> <p>Anti-infectieux : Vancomycine dans PALAMED®, PALAMED G®, COPAL G+C®</p> <p>Résultats : Hétérogénéité des résultats selon le type de ciment et la quantité d'AI L'addition de vancomycine à $\leq 5\%$ au PALAMED G® et COPAL G+C® peut-être considérée comme sûre. En revanche, les forces de compression sont significativement altérées par des doses de vancomycine $\geq 10\%$. Les modalités d'ajout influencent également les propriétés mécaniques du ciment.</p>

Auteurs	Année/Pays	Type d'étude	Synthèse
Hsieh PH <i>et al</i> ²⁶	2009/ Taiwan	<i>In vivo</i>	<p>Objectif : évaluation médico-économique de l'ajout de gentamicine liquide au ciment osseux</p> <p>Anti-infectieux : Gentamicine (480mg) ± vancomycine (3g) dans ciment SIMPLEX®</p> <p>Résultats : libération effective de l'AI avec une sécurité systémique. L'ajout manuel de gentamicine liquide au ciment osseux serait plus économique.</p>
Persson C <i>et al</i> ¹⁸	2006/ Italie	<i>In vitro</i>	<p>Objectif : évaluer l'impact de l'ajout de vancomycine et de méropénem sur les propriétés mécaniques du ciment (force de compression, de flexion, résistance à l'usure)</p> <p>Anti-infectieux : vancomycine dans CMEX XL® (1,25% ou 2,5%)</p> <p>Résultats : l'ajout de vancomycine altère les forces de flexion et la longévité du ciment. En revanche, les forces de compression ne sont pas modifiées. L'ajout de méropénem n'altère pas ces propriétés.</p>
Cerretani <i>et al</i> ¹¹	2002/ Italie	<i>In vitro</i>	<p>Objectif : comparer les caractéristiques d'élution de la vancomycine (2g) et de l'association vancomycine/imipenem-cilastatine (2g) dans 3 types de ciment</p> <p>Anti-infectieux : Vancomycine, Imipenem-cilastatine dans CMW1, PALACOS R® et SIMPLEX R®</p> <p>Résultats : résultats discordants</p> <p>Vancomycine seule : meilleure élution dans CMW1</p> <p>Association vancomycine/imipenem-cilastatine : meilleure biodisponibilité de l'AI dans PALACOS R®, élution plus longue dans SIMPLEX R®.</p>

Tableau II. Panorama des principaux ciments osseux préchargés en antibiotiques disponibles en France en 2019

FOURNISSEUR	CIMENT	ANTIBIOTIQUE	DOSAGE	
ZIMMER BIOMET	Refobacin Bone Cement R	gentamicine	0,8 à 1,2g/dose	
	Refobacin Plus Bone Cement R		0,2 à 1,3g/dose	
	Refobacin Revision		0,5 à 1,4g/dose	
	Hi Fatigue G Bone Cement		1,7g/dose	
AMPLITUDE	Amplifix 1 avec gentamicine	gentamicine	1g/dose	
	Amplifix 3 avec gentamicine			
SMITH AND NEPHEW	Rally HV AB	gentamicine	1g/dose	
	Rally MV AB		1,75g/dose	
	Rally HV			
	Rally MV			
DEPUY SYNTHESES	SmartSet GHV Gentamicin Bone Cement	gentamicine	1g/dose	
	DePuy CMW1 Gentamicin Bone Cement			
	Depuy CMW2 Gentamicin Bone Cement			
	DePuy CMW3 Gentamicin Bone Cement			
EXACTECH	Cemex Genta RX 40g	gentamicine	Non renseigné	
	Cemex Genta ISO 40g			
STRYKER	Simplex™ P Tobramycin	tobramycine	0,5 à 1g/ dose	
	Simplex® HV Gentamicin	gentamicine	0,8g/dose	
	Simplex™ P Antibiotique	érythromycine + colistine	E: 0,5g/dose - C: 3000000UI/dose	
BBRAUN	BonOs® R Genta	gentamicine	(1,96% w/w) 2g/dose	
	BonOs® R Genta		(1,96% w/w) 1g/dose	
	BonOs® R Genta		(1,96% w/w) 2g/dose	
	BonOs® R Genta		(1,96% w/w) 1g/dose	
CERAVER	CERAFIX GENTA BV	gentamicine	0,8g/dose	
	CERAFIX GENTA HV			
GROUPE LEPINE	AMINOFIX® 1	gentamicine	1,52g/dose	
	AMINOFIX® 3			
HERAEUS	PALACOS® R 40 + G	gentamicine	500mg	
	PALACOS® R 20 + G		250mg	
	PALACOS FAST R + G		0,62g	
	PALACOS® MV + G		550mg	
	PALACOS® LV 40 + G		1000mg	
	COPAL G + C		gentamicine + clindamycine	1g + 1g /dose
	COPAL G + V		gentamicine + vancomycine	0,5g + 2g /dose
SYNIMED	SUBITON G	gentamicine	1,25% masse poudre	

SUBITON GUN G

TEKNIMED	GENTAFIX® 1	gentamicine	1g/dose
	GENTAFIX® 3		
	GENTAFIX® 3MV		

Tableau III. Synthèses des résultats des doses d'AI utilisées pour la fixation et les spacers d'après Athans *et al* (10).

Anti-infectieux	Doses utilisées pour la fixation pour 40g de ciment	Doses utilisées pour les spacers pour 40g de ciment	Commentaires
Amikacine	NR	NR	2.5% w/w maximum
Amphotericine B	NR	0.18–1.2 g	5% w/w maximum
Amphotericine B (Liposomale)	NR	NR	2% w/w maximum
Amoxicilline-clavulanate	NR	NR	Suggestion d'élution minimale
Ampicilline	NR	NR	Suggestion d'élution minimale
Aztreonam	NR	4 g	10% w/w maximum
Cefazoline	NR	3 g	11.25% w/w maximum
Cefepime	NR	NR	Suggestion d'élution minimale
Cefotaxime	NR	1 g	20% w/w maximum
Ceftaroline	NR	NR	Pas de publication à noter
Ceftazidime	NR	4 g	10% w/w maximum
Ceftriaxone	NR	NR	10% w/w maximum
Cefuroxime	1.5–2 g	NR	NR
Ciprofloxacine	NR	NR	15% w/w maximum
Clindamycine	1 g	1 g	15% w/w maximum
Colistine	0.09 g	0.36–0.72g	Doses exprimées g en de colistine base
Daptomycine	1 g	2–4 g	20% w/w maximum
Ertapenem	NR	NR	20% w/w maximum
Erythromycine	0.5 g	1 g	1.25% w/w maximum
Fluconazole	NR	2 g	8% w/w maximum
Gentamicine	0.5–1 g	0.25–4.8g	NR
Imipenem-cilastatine	NR	NR	10% w/w maximum
Linezolide	NR	NR	15% w/w maximum
Meropenem	5 g	NR	20% w/w maximum
Micafungine	NR	NR	4% w/w maximum
Moxifloxacine	NR	NR	20% w/w maximum
Piperacilline	NR	8 g	2.5% w/w maximum
Piperacilline-tazobactam	NR	4.5 g	NR
Rifampine	NR	NR	20% w/w maximum
Teicoplanine	NR	3.6–10 g (exprimée en g par spacer)	10% w/w maximum

