

Administration locale osseuse d'antibiotique via une céramique d'alumine poreuse

E. Denes¹, F. Fiorenza², F. Bertin³, S. El Balkhi⁴

¹ I.Ceram, Limoges ² Service d'Orthopédie, CHU de Limoges ³ Service de Chirurgie Thoracique, CHU de Limoges ⁴ Service de Pharmacologie, CHU de Limoges

Introduction :

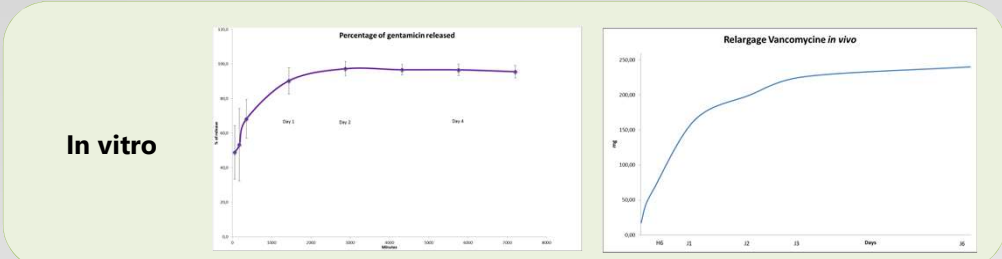
La concentration des antibiotiques au site de l'infection est un paramètre crucial pour leur efficacité. La diffusion osseuse est moyenne voire mauvaise pour un certain nombre d'antibiotiques entraînant soit leur non utilisation (ex : gentamicine), soit l'utilisation de fortes doses (ex : vancomycine). Leur administration par voie locale permettrait une optimisation de la concentration ainsi qu'une diminution de leurs effets secondaires. Nous rapportons l'expérience de 5 patients ayant reçu une céramique d'alumine poreuse chargée en gentamicine ou en vancomycine pour remplacer un os pathologique.

Matériels et Méthodes :

- Analyse *in vitro* et *in vivo*
- 3 patients avec une médiastinite réfractaire et implantation d'un sternum en céramique d'alumine poreuse chargé en gentamicine (2 avec 320 mg et 1 avec 160 mg).
- 1 patient avec une ostéite chronique à SAMR. Implantation d'un volet fémoral chargé en gentamicine (160 mg).
- 1 patient avec une infection de prothèse de cheville à SAMS. Implantation d'une pièce de comblement chargée en vancomycine (250 mg)
- Dosages locaux via des drains de Redon et systémique pour la gentamicine. Pas de dosage systémique pour le patient recevant de la vancomycine car administration concomitante de vancomycine par voie IV
- L'indication du chargement était d'éviter la contamination de l'implant lors de la chirurgie dans une zone infectée (prophylaxie et non thérapeutique).

Résultats :

- Paramètre d'efficacité pharmacologique utilisé : $\frac{C_{max}}{CMI} > 8$ pour le gentamicine et $\frac{AUC}{CMI} > 400$ pour la vancomycine
- Etant donné qu'il s'agissait d'une utilisation prophylactique, il n'y avait de germe donc pas de CMI sauf pour le patient avec l'ostéite chronique à SAMR (CMI de la gentamicine < 0,5 mg/L). Nous avons donc pris pour effectuer le calcul une CMI hypothétique de 1 mg/L.
- En local, la concentration dès l'implantation est extrêmement importante avec en comparaison à la CMI des ratio > 150 fois la dose nécessaire
- En parallèle chez 4 patients, pendant les 2 jours post opératoires, la concentration sanguine était < 0,5mg/L sauf à 2 moments pour l'un d'entre eux (0,6mg/L) à H3 et H6.
- Après plus d'un an de suivi pour les chirurgies sternales et 10 mois pour l'implant fémoral, il n'y a pas eu de récurrence d'infection à ce jour. Il n'y a pas cliniquement ou biologiquement d'éléments faisant suspecter une infection des implants.



Dosages sanguins

		Concentration (mg/L)					
		H1	H3	H6	H12	H24	H48
# 1	Sternum	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
# 2	Sternum	< 0,5	0,6	0,6	< 0,5	< 0,5	
#3	Fémur	< 0,5	< 0,5	< 0,5		< 0,5	< 0,5
#4	Sternum	< 0,5				< 0,5	

Infection PTC
Chargement en vancomycine

Implant	Dose de vancomycine chargée	J1 (H23)	J2 (H48)	J3 (H60)
Spacer de cheville *	250 mg	548 mg/L 6 x PP*	172 mg/L 2.5 x PP*	26 mg/L

* Pour une CMI de 1 mg/L et AUC/MIC > 400
PP : Paramètre Pharmacocinétique

Médiastinite
Chargement en gentamicine

Implant	Dose de gentamicine chargée	H1	H5	H24
Sternum *	320 mg	1500 mg/L > 175 x PP		395 mg/L > 50 x PP
Sternum *	160 mg	2100 mg/L > 260 x PP		36,9 mg/L > 4,6 x PP

Ostéite chronique à SAMR
Chargement en gentamicine

Implant	Dose de gentamicine chargée	H1	H5	H24
Volet osseux **	160 mg		184 mg/L > 50 x PP	13 mg/L > 4 x PP

* Pour une CMI de 1 mg/L
** MRSA MIC for gentamicin < 0.5 mg/L

Conclusion :

Ce mode de délivrance permet d'optimiser l'administration en maximisant les doses locales tout en réduisant les effets secondaires et la toxicité, mais aussi possiblement l'impact sur le microbiote digestif (ce qu'il faudra démontrer). Les caractéristiques de la céramique permettent en plus le remplacement de l'os (résistance > 3 fois celle de l'os spongieux et ostéointégration) et donc de réaliser comme pour le patient avec l'ostéite une chirurgie en 1 temps au lieu des 2 habituellement recommandés.