

## LA VERTEBROPLASTIE PERCUTANEE ACRYLIQUE

H. DERAMOND\*, P. GALIBERT\*\*, C. DEPRIESTER\*

\* Service de Radiologie A. Unité de neuroradiologie. CHU AMIENS.

\*\* Service de Neurochirurgie. CHU AMIENS

---

Le but de la vertébroplastie percutanée acrylique (VPA) est d'obtenir la consolidation de corps vertébraux fragilisés par une lésion entraînant des rachialgies intenses. Cette consolidation permet d'obtenir un effet antalgique.

Une expérimentation "in vitro" a permis de montrer que la mise en place de ciment acrylique dans un corps vertébral augmente sa résistance à la compression par un facteur de 2 à 3.

### 1°) MATERIEL, METHODE ET PATIENTS

La VPA est simple. On réalise un abord percutané de la lésion par voie antéro-latérale au niveau cervical, par voie postéro-latérale au niveau lombaire ou dorsal. Cet abord est effectué sous Neuroleptanalgie, anesthésie générale, ou simple anesthésie locale en fonction du patient, à l'aide d'aiguilles de longueur et de diamètre variable en fonction du niveau rachidien intéressé (10 gauge 15 ou 10 cm pour les niveaux lombaire et dorsal, 15 gauge 7 cm pour le niveau cervical).

Une fois le trocart placé dans la lésion, une biopsie peut être réalisée en co-axial à l'aide d'une trephine ou d'une aiguille de ponction-aspiration. Dans les lésions très vasculaires (hémangiome ...) une phlébographie trans-osseuse est réalisée afin de connaître la morphologie et la topographie du drainage veineux perivertébral. Le ciment est ensuite préparé. Il s'agit d'un mélange de poudre de poly-méthyl-méthacrylate (4 volumes soit 20 cc) avec un volume soit 5 cc de monomère liquide de méthyl-méthacrylate. On y adjoint 1 gramme de poudre de Tantale afin de rendre le mélange très radio-opaque. On obtient ainsi 6-7 cc d'une mixture d'abord liquide, qui progressivement passe par une phase visqueuse avant de devenir solide par un processus de polymérisation. C'est lors de la phase visqueuse qu'on injecte le ciment à l'aide d'une seringue de 2,5 ml " luer-lock et d'une manette de préhension. Cette injection se fait impérativement sous scopie télévisée de profil afin de suivre l'injection du ciment et sa répartition.

## **2°) INDICATIONS**

La VPA est indiquée dans les affections fragilisantes et dorigènes du corps vertébral. Trois grandes indications : l'hémangiome vertébral, l'ostéoporose vertébrale fracturaire et les tumeurs malignes.

**L'hémangiome vertébral** est une lésion dysplasique fréquente du rachis, le plus souvent asymptomatique, qui sur le plan radiologique est caractéristique avec en particulier une hypodensité lésionnelle en scanographie et un hypersignal (séquences pondérées en T1) en IRM, traduisant la dégénérescence graisseuse de la lésion. Rarement, l'hémangiome vertébral peut être considéré comme agressif. Cette agressivité est clinique et/ou radiologique. C'est alors que l'indication de la VPA peut être portée. L'agressivité clinique se manifeste par un syndrome douloureux intense. Elle peut être le fait d'un hémangiome dont les caractères radiologiques sont classiques (non agressifs). Ailleurs, l'agressivité clinique est le reflet d'une agressivité radiologique avec envahissement du canal rachidien et/ou du canal de conjugaison entraînant une compression médullaire et/ou radiculaire. L'agressivité radiologique se traduit par une lésion évolutive, dépassant les limites de la vertèbre, sans dégénérescence graisseuse. L'indication de la VPA dans l'hémangiome vertébral est réservée aux formes agressives chroniques et/ou radiologiques sans signe de compression médullaire et/ou radiculaires. Nous avons réalisé 69 VPA dans cette pathologie. La consolidation a été obtenue dans tous les cas sauf 1. Un effet antalgique a été obtenu dans 80 % des cas de patients présentant un syndrome douloureux.

**L'ostéoporose vertébrale fracturaire** est très fréquente. Dans cette indication, la VPA n'est indiquée que chez les patients présentant une douleur brutale, persistante, focalisée, en rapport avec le tassement d'une ou deux vertèbres ostéoporotiques et imposant un décubitus prolongé. L'efficacité de la VPA est alors remarquable puisque sur 27 patients ainsi traités, 25 ont vu disparaître ou diminuer la douleur avec reprise d'une activité normale en moins de 24 heures.

**Les tumeurs malignes du corps vertébral** peuvent être à l'origine, par l'ostéolyse entraînée, de douleurs résistant au traitement médical ou à la radiothérapie. La VPA est indiquée dans ces tumeurs malignes lorsque l'ostéolyse est à l'origine d'une fragilisation incontestable de la vertèbre, sans ostéolyse du mur vertébral postérieur. Il s'agit de métastases, de myélomes ou de lymphomes. Nous avons ainsi traité 54 patients. Chez tous sauf 1 une consolidation lésionnelle a pu être obtenue. Dans 65 % des cas, un effet antalgique significatif avec reprise d'une vie de qualité correcte a été obtenue.

## **3°) INCIDENTS ET ACCIDENT**

Sur 174 gestes, nous avons eu à déplorer 11 incidents, nécessitant la mise en oeuvre de thérapeutiques complémentaires.

**Hémangiomes vertébraux** : dans cette indication, la VPA a été suivie 2 fois d'une névralgie intercostale. Il s'agissait chez ces 2 patients de problèmes techniques dont l'analyse a permis le perfectionnement de la méthode. Ces deux névralgies intercostales ont guéri, la première après alcoolisation et la seconde après marcaïnisation.

**Ostéoporose vertébrale fracturaire** : il n'y a pas eu le moindre incident dans cette indication.

**Tumeurs malignes** : 2 fois (4 %). Nous avons constaté qu'une recrudescence de la rachialgie. Celle-ci a toujours été transitoire (48 h maximum) sous traitement antalgique majeure et anti-inflammatoire. 5 fois (9 %) nous avons constaté une recrudescence de radiculalgies préexistantes. Il faut être très prudent dans l'indication de la VPA chez des patients présentant déjà une radiculalgie. La VPA sera contre-indiquée s'il existe la moindre ostéolyse du canal radiculaire avec compression tumorale de la racine nerveuse. Une fois nous avons, au décours de la VPA, constaté une augmentation du syndrome de compression médullaire chez un patient devant être opéré au décours de la VPA dont l'objectif était la consolidation du corps vertébral avant chirurgie de décompression. C'est dire qu'une ostéolyse du mur vertébral postérieur avec envahissement épidural (ou non) contre-indique la VPA. Une fois nous avons eu à déplorer la survenue d'un syndrome infectieux avec spondylo-discite après VPA. Il s'agissait d'une patiente immuno-dépressive sous chimiothérapie. Une antibiothérapie de 3 mois a complètement guéri la patiente (recul de 1 an).

#### 4°) DISCUSSION :

**Sur le plan technique**, l'adjonction de poudre de Tantale est importante pour rendre le ciment radio-opaque et suivre sa répartition sous scopie télévisée, permettant d'éviter une injection périvertébrale et en particulier épidurale. Afin d'éviter des incidents par fuite de ciment le long du trajet de ponction, il faut préférer lorsque c'est possible une voie d'abord transpédiculaire au niveau dorsal et lombaire. L'utilisation de gros trocarts (10 gauge à 15 gauge) permet d'injecter un produit à l'état "pâteux" et d'éviter des fuites intempestives qui ne manqueraient pas de survenir avec un ciment plus fluide. Cependant, l'équipe Lyonnaise (Duquesnel et Coll) réalise les VPA à l'aide d'aiguille 18 Gauge en utilisant un ciment à l'état plus fluide avec d'excellents résultats. Cette alternative technique est intéressante dans les lésions tumorales malignes.

**Hémangiomes agressifs** : la consolidation vertébrale est vraisemblablement à l'origine de l'effet antalgique. La VPA ne supprime pas l'évolutivité d'un hémangiome à extension épidurale. Dans ce dernier cas, les associations thérapeutiques sont nécessaires.

**Ostéoporose vertébrale fracturaire** : les indications sont peu nombreuses si elles sont bien posées. Le risque potentiel d'un tassement vertébral adjacent à une vertèbre ayant fait l'objet d'une VPA existe. Il doit être évité par le traitement de fond de la maladie et des conseils de gymnastique de verrouillage rachidien.

**Tumeurs malignes** : la VPA ne traite pas le processus néoplasique. Ce n'est qu'un traitement palliatif. Elle doit donc être accompagnée des autres possibilités thérapeutiques anti-cancéreuses (radiothérapie et chimiothérapie).

**EN CONCLUSION** : la VPA est une technique intéressante dans le traitement de certaines affections d'origine douloureuse et fragilisant le rachis et en particulier l'hémangiome potentiel, l'ostéoporose vertébrale fracturaire et l'ostéolyse maligne des corps vertébraux, à condition d'en respecter les indications et contre-indications.

**REFERENCES :**

- 1 - DARRASON R. : Place de la vertébroplastie percutanée acrylique dans le traitement des hémangiomes vertébraux agressifs. Thèse pour le Doctorat en Médecine, Université de Picardie - 1988
- 2 - DEBUSSCHE-DEPRIESTER C, DERAMOND H, FARDELONNE P, HELEG A., SEBERT JL, CARTZ L, GALIBERT P : Percutaneous vertebroplasty with acrylic cement in the treatment of osteoporotic vertebral crush fracture syndrome. *Neuroradiology*, 1991-33(suppl) : 149-152
- 3 - DERAMOND H, DARRASON R, GALIBERT P : Percutaneous vertebroplasty with acrylic cement in the treatment of aggressive spinal angiomas. *Rachis*, 1989, 1:143-153
- 4 - DERAMOND H, C. DEBUSSCHE-DEPRIESTER, JP PRUVO, P. GALIBERT : La vertébroplastie. *Feuillets de Radiologie*, 1990,30,4:262-268
- 5 - DERAMOND H, GALIBERT P, DEBUSSCHE-DEPRIESTER C, PRUVO JP, HELEG A, HODES JE : Percutaneous vertebroplasty with methyl-methacrylate : technique, method, results. Scientific exhibits, RSNA CHICAGO, 1990, *Radiology* 1990,117 (Psuppl):352
- 6 - GALIBERT P, DERAMOND H, ROSAT P, LE GARS D : Note préliminaire sur le traitement des angiomes vertébraux par vertébroplastie percutanée. *Neurochirurgie*, 1987,33:166-168
- 7 - GALIBERT P, DERAMOND H : La vertébroplastie acrylique percutanée comme traitement des angiomes vertébraux et des affections d'origine douloureuse et fragilisantes du rachis. *Chirurgie*, 1990,116:326-335
- 8 - KAEMMERLEIN P, THIESSE P, BOUVARD H, BIRON P, MONEX F, JONAS P : Vertébroplastie percutanée dans le traitement des métastases. Technique et résultats. *J. Radiol.*, 1989,70:557-562
- 9 - NICOLA N, LINS E : Vertebral hemangioma retrograde embolization-stabilization with methyl methacrylate. *Surg. Neurol.* 1987,27:481-486

TRAITEMENT D'UNE OSTEONECROSE VERTEBRALE PAR  
VERTEBROPLASTIE PERCUTANEE.

C. Borget, C. Vallée, X. Puéchal, C. Job-Deslandre, C. J. Menkès.

Hôpital Cochin 75014 Paris.

La nécrose vertébrale complique parfois l'ostéoporose fracturaire avec rachialgies rebelles aux traitements usuels. Nous en rapportons un cas traité avec succès par vertébroplastie percutanée. Mme B., 77 ans, consulte en janvier 93 pour des dorsolombalgies mécaniques invalidantes évoluant depuis 6 mois. L'examen clinique retrouve un point douloureux exquis dorsolombaire, un syndrome rachidien franc sans signe d'atteinte radiculo-médullaire et la biologie est normale. Les radiographies révèlent une ostéoporose avec tassement de D12 et image gazeuse intrasomatique. Le scanner confirme ce diagnostic et élimine une rupture du mur vertébral postérieur. On réalise alors sous anesthésie locale une injection par voie percutanée de méthylméthacrylate au sein de D12. Ce geste, parfaitement supporté par la patiente la soulage de manière totale et immédiate. En mars 1993, l'amélioration persiste : absence de syndrome rachidien, examen neurologique normal.

L'injection intravertébrale par voie percutanée de ciment acrylique a été initialement proposée comme traitement symptomatique des métastases osseuses vertébrales et des angiomes vertébraux agressifs. Les indications se sont ensuite étendues aux tassements ostéoporotiques avec douleurs persistantes, en l'absence de rupture du mur vertébral postérieur. Notre observation montre que ce traitement est également très efficace en cas d'ostéonécrose vertébrale ; cette indication mérite donc d'être ajoutée aux précédentes.

## **METASTASES OSSEUSES ET CONSOLIDATION AU METHYLACRYLATE**

J. JALBY, J.P. LARBRE, P. PERRET, M. BOUVIER, J. DUQUESNEL, G. LLORCA

Les métastases osseuses peuvent poser des problèmes thérapeutiques du fait de douleurs rebelles ou du risque fracturaire. L'objectif fut d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'injections percutanées de ciment acrylique.

L'étude a porté sur 39 patients répartis en 20 femmes et 19 hommes, d'âge moyen 60 ans, atteints d'une ostéose métastatique dont le carcinome primitif était mammaire (16 cas) ou pulmonaire (8), prostatique (2), rectal (1), rénal (1), vésical (1), utérin (1) et ORL (1) ; un cas de rhabdo myosarcome et un cas d'hémangiopéricytome osseux ont été aussi inclus. 85 sites ont été injectés : vertèbres dorsales (43), lombaires (37) ou cervicales (1), le fémur (2), le cotyle (1) et la branche ischio-pubienne (1).

Un effet antalgique supérieur à 50 % a été obtenu dans 67 % des cas dans les 48 premières heures et s'est maintenu. Un cas d'hypercalcémie s'est normalisé. Dans 5 cas une radiothérapie complémentaire a été réalisée. Une complication grave n'est survenue que dans un cas à type de paraplégie par fuite de ciment, installée 12 heures après l'injection, et imposant un geste chirurgical de décompression. Les autres incidents ont eu une évolution rapidement favorable : radiculalgies (2 cas), pic fébrile (2), malaise vagal (2).

La consolidation osseuse au Méthylacrylate paraît être une technique rapidement efficace et peu traumatisante. Chez les patients atteints de métastases osseuses par un effet à la fois antalgique, de consolidation et peut-être antitumoral, elle pourrait contribuer à une meilleure préservation des capacités fonctionnelles.

# COMPLICATIONS DES VERTEBROPLASTIES PERCUTANÉES : EXPERIENCES ACTUELLES

**H. DERAMOND\*, C. DEPRIESTER\*, P. GALIBERT\*\***

**\* Service de Radiologie A**

**\*\* Service de Neurochirurgie**

**CHU AMIENS**

---

9 équipes représentant la majorité des centres effectuant des vertébroplasties percutanées (VP) ont répondu à un questionnaire concernant les complications des vertébroplasties.

311 patients ayant bénéficié d'une vertébroplastie ont été répertoriés. Les indications étaient les suivantes : 92 hémangiomes, 60 ostéoporoses vertébrales fracturaires, 149 tumeurs malignes, 10 diverses.

25 Complications (nouveau symptôme ou aggravation d'un symptôme existant ayant nécessité un traitement) ont été notées. 11 fois il s'agissait d'une recrudescence de radiculalgies existantes (toujours dans le cas de tumeur) avec guérison sous traitement symptomatique dans tous les cas.

4 fois il s'agissait de la survenue d'une radiculalgie avec guérison sous traitement symptomatique dans tous les cas.

Chez un patient, un syndrome de compression médullaire préexistant a été aggravé (il s'agissait d'un patient présentant une tumeur maligne).

Chez 2 patients (1 ostéoporose, 1 tumeur maligne), la VP a été à l'origine d'un syndrome de compression médullaire.

Chez 1 patiente immuno déprimée la survenue d'une ostéïte après la VP a nécessité 3 mois d'antibiothérapie avec guérison de la patiente. 5 patients ont par ailleurs présenté un tableau inflammatoire, à la suite de la VP, ayant nécessité un traitement symptomatique avec disparition des symptômes dans les 4 jours.

3 décès sont imputables au geste : 1 patient a fait un arrêt cardiaque durant l'injection (embolie pulmonaire ?) . Les deux autres patients, au stade terminal de leur maladie (tumeurs malignes) ont bénéficié d'une anesthésie générale pour la VP avec décompensation respiratoire et complications pulmonaires dans les suites.

Au total, les complications peuvent d'être d'ordre technique. Elles sont souvent en rapport avec des limites d'indication. C'est à dire l'importance qu'on doit attacher dans la pose de l'indication d'une méthode dont les résultats parfois spectaculaires ne doivent pas masquer les risques.

**PROPOSITION D'UN PROTOCOLE D'EVALUATION DE LA VERTEBROPLASTIE  
ACRYLIQUE DANS LE TRAITEMENT DES METASTASES LYTIQUES**

**H. DERAMOND<sup>1</sup>, B. DUQUESNOY<sup>2</sup>, P. HARDOUIN<sup>3</sup>, H. LECLET<sup>4</sup>**

1. Service de Radiologie A, CHU Amiens.
2. Service de Rhumatologie, Hôpital B, CHU Lille.
3. I.R.M.S., Institut Calot, Berck.
4. Service de Radiologie, Institut Calot, Berck.

**INTRODUCTION : POSITION DU PROBLEME**

Après le poumon et le foie, l'os est le site le plus fréquent des métastases. Dans le cancer du sein, des métastases osseuses existent dans 70 % des cas à un stade avancé et dans 8 à 20 % des cas tous stades confondus. Les métastases osseuses sont compatibles avec une survie prolongée. La médiane de survie dans les métastases osseuses de cancer du sein est de 24 mois alors qu'elle n'est que de 3 mois lors de localisations hépatiques.

La distribution anatomique des métastases osseuses dépend de la localisation de la moelle hématopoïétique, et le rachis est la localisation la plus fréquente (plus de 50 %) quel que soit le primitif. Compte tenu de la fréquence des cancers ostéophiles (sein notamment) l'importance quantitative des métastases vertébrales est donc très élevée.

Ces métastases se compliquent de douleurs, de tassements, de troubles statiques et éventuellement de signes neurologiques, perturbant gravement la qualité de vie de ces malades. Les moyens thérapeutiques spécifiques (en dehors du traitement carcinologique par voie générale) sont limités aux traitements symptomatiques (antalgiques, radiothérapie, décubitus) et depuis peu aux inhibiteurs ostéoclastiques (diphosphonates).

Confrontés à ce problème particulièrement fréquent, certains auteurs ont proposé d'agir localement sur la vertèbre métastasée par l'injection d'un ciment solidifiant in situ (ciment acrylique) : la vertébroplastie acrylique (VPA).

Ce geste de radiologie interventionnelle est utilisé empiriquement dans le traitement des métastases corporeales lytiques. Il consiste à injecter sous anesthésie locale quelques cm<sup>3</sup> de ciment acrylique chirurgical sous contrôle scopique ou tomodynamométrique, après ponction percutanée de la vertèbre métastatique. Cette technique, française (H. DERAMOND) est utilisée depuis 5 ans et environ 1000 malades en ont bénéficié. La vertébroplastie semble apporter des résultats rapides et très positifs sur le plan fonctionnel, et semble prévenir le tassement vertébral (ou son aggravation) et ses complications.

L'essor des techniques de radiologie interventionnelle et le développement des biomatériaux osseux a conduit à la constitution du Groupe de Recherche Interdisciplinaire sur les Biomatériaux Osseux

Injectables (GRIBOI, IRMS Institut Calot BERCK SUR MER). Lors de sa dernière réunion annuelle en octobre 92, le groupe a souhaité que soit mise en place une évaluation rigoureuse de la vertébroplastie acrylique, notamment dans sa principale indication, les métastases rachidiennes. En effet, la vertébroplastie n'est actuellement réalisée que dans un petit nombre de centres, en France uniquement. Ses indications ne sont pas standardisées et les résultats n'ont pas fait l'objet d'une évaluation rigoureuse.

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité de la vertébroplastie dans le traitement symptomatique des métastases vertébrales lytiques.

Si cette thérapeutique est validée, et compte tenu de la fréquence des métastases rachidiennes, de nombreux malades pourraient en bénéficier en France et à l'étranger.

Le coût de la prise en charge de ces patients serait vraisemblablement diminué par l'usage de cette technique qui ne nécessite qu'une hospitalisation de brève durée (de l'ordre de 48 à 72 heures) et peut redonner une autonomie rapide.

#### OBJECTIF DE L'ETUDE :

Evaluation de l'efficacité thérapeutique de la vertébroplastie acrylique dans le traitement symptomatique des métastases vertébrales lytiques.

#### CRITERES D'EVALUATION :

- Critère principal :
  - . évaluation de la douleur du rachis (DALLAS)
- Critères secondaires :
  - . appréciation de la qualité de vie par l'évaluation fonctionnelle de ROSSER.
  - . consommation d'antalgiques
  - . tassements vertébraux (index radiographiques, rapport de la hauteur du mur antérieur sur le mur postérieur).
  - . mesure angulaire de l'évolution de la cyphose.

#### MODALITES DE L'ETUDE, TRAITEMENT UTILISE, NOMBRE DE PATIENTS INCLUS :

- Deux groupes sont comparés :
  - . groupe A : vertébroplastie + radiothérapie
  - . groupe B : radiothérapie seule.
- Détermination du nombre de malade par groupe :

. établie à partir du travail de LAWLIS et Coll qui utilise le critère principal retenu dans la présente étude (index de Dallas) dans une population de rachialgiques.

A partir de la même variance moyenne (2,19) en estimant que la différence attendue entre les 2 groupes thérapeutiques est de 1,5. L'effectif nécessaire calculé est de 21 malades par groupe (pour un risque Alpha de 0,05 et un risque Béta de 0,10).

. il est donc prévu d'incorporer 25 malades par groupe.

**CRITERES D'INCLUSION :**

- malades des deux sexes, adultes, consentants.
- pathologie néoplasique certaine (anapath)
- métastases vertébrales radiologiquement lytiques, de siège lombaire ou dorsal (inférieur à D5).
- douleurs rebelles aux antalgiques de classe II.

**CRITERES D'EXCLUSION :**

- existence de signes neurologiques
- rupture du mur postérieur au scanner
- traitement carcinologique possible par exérèse d'une métastase unique.
- mauvais état général (KARNOFSKY inférieur à 30, ou métastases hépatiques ou pulmonaires ou cérébrales)
- myélome, lymphome
- métastases condensantes
- troubles de coagulation
- contre indication à la radiothérapie
- une chimiothérapie n'est pas un critère d'exclusion.

**TYPE D'ETUDE :**

randomisée, multicentrique.

**DUREE DU PROJET : 3 ans.**

- Inclusion : 24 mois.
- Suivi : 12 mois.

Un rapport d'avancement est prévu à 1 et 2 ans.

**PROTOCOLE ET CALENDRIER :**

- Métastases lytiques douloureuses ou avec risques mécaniques : recrutement.
- Après validation des critères d'inclusion : bilan initial.

- . rachis dorsal F P, rachis lombaire F P
  - . scanner avec évaluation du mur postérieur
  - . IRM
  - . VS, créatinine, calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, NF, TCA, TP, plaquettes.
  - . ROSSER, DALLAS, HUTCHINSON.
  - . consommation d'antalgiques
- Randomisation groupe A ou B
- Groupe A : vertébroplastie à JO selon la technique amiénoise. Ciment acrylique + poudre de tantale. Bilan post-vertébroplastie (identique au bilan de départ) dans les 48 heures qui suivent la vertébroplastie. Délai maximum entre la vertébroplastie et le début de la radiothérapie : 10 jours.
- Groupe A et Groupe B : radiothérapie (protocole standardisé).
- Bilan de contrôle identique au bilan de départ (sauf scanner) à une semaine, un mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois. Scanner à 6, et 12 mois. L'évaluation radiologique est faite par deux observateurs indépendants. L'évaluation clinique est faite par une personne qui n'a pas réalisé la vertébroplastie, et qui ignore s'il s'agit d'un groupe A ou B.

#### **EVALUATION STATISTIQUE :**

- Comparaison de moyennes, test de Student et tests non paramétriques
- logiciels ICSS et PCSM sur microordinateur PC

#### **REFERENCES :**

- \* Groupe de Recherche Interdisciplinaire sur les Biomatériaux Injectables.  
IVè réunion annuelle du GRIBOI. 9 octobre 1992.  
Institut de Recherche sur les Maladies du Squelette. Institut Calot BERCK SUR MER.
- \* Une nouvelle approche de la prise en charge des métastases ostéolytiques.  
Symposium Cambridge 1990.
- \* Os et Cancers secondaires : actualités 91.  
Journée 1991 du Centre René Huguenin.
- \* COLEMAN R.E., RUBENS R.D.  
The clinical cause of bone metastases from breast cancer.  
Br J. Cancer, 1987, 55, 61-66
- \* FAGNANI F., LAFUMA A., SEVERO C.  
La mesure de la qualité de vie et évaluation économique du médicament : présentation et discussion de l'échelle de Rosser.  
Journal d'économie médicale, 1992, 10, 237-251

\* HENDERSON I.C., CANELLOS G.P.  
Cancer of the breast : the past decade.  
N. Engl. J. Med., 1980, 302, 17-30

\* LAWLIS G.F., GUENDAS R.D., SELBY D., MC COY C.E.  
The developpement of the Dallas pain questionnaire : an assessment of  
the impact of spinal pain on behavior.  
Spine, 1989, 14, 511-517

# CIMENTOPLASTIE ACRYLIQUE DES OSTEOLYSES TUMORALES COTYLOIDIENNES

X. DEPREZ<sup>\*</sup>, A. COTTEN<sup>\*\*</sup>, B. CHABANNE<sup>\*\*</sup>, B. CORTET<sup>\*</sup>,  
P. CHASTANET<sup>\*\*</sup>, R-M. FLIPO<sup>\*</sup>, H. DERAMOND<sup>\*\*\*</sup>, B. DUQUESNOY<sup>\*</sup>,  
B. DELCAMBRE<sup>1</sup>

- \* - Clinique Rhumatologique, Centre A. Verhaeghe, (Pr B. DELCAMBRE)  
HOPITAL B, CHRU de LILLE.
- \*\* - Service de Radiologie Générale (Pr J. CLARISSE), Unité d'imagerie  
ostéo-articulaire, HOPITAL B, CHRU de LILLE.
- \*\*\* - Service de Radiologie A, HOPITAL NORD, CHRU d'AMIENS.

Depuis quelques années, nous assistons au développement des techniques de cimentoplastie qui consistent en l'injection percutanée d'un ciment acrylique utilisé par ailleurs depuis longtemps en chirurgie orthopédique pour le scellement des prothèses. Cette technique est plus particulièrement utilisée pour consolider les tassements vertébraux malins [1]. Les auteurs présentent leur expérience de cette technique dans la prise en charge des ostéolyses tumorales du cotyle.

## I - MALADES ET METHODES

### A - MALADES :

Notre expérience porte sur 12 malades (9 hommes, 3 femmes) âgés en moyenne de 61,5 ans (52-70 ans) dont 1 présentait une ostéolyse cotyloïdienne bilatérale. Du point de vue étiologique, il s'agissait 8 fois de métastases (66 %) dont l'origine était : un adénocarcinome rénal (3 cas), un épithélioma épidermoïde du col utérin (1 cas), un cancer de la thyroïde (1 cas), du poumon (1 cas) et inconnue (2 cas). 3 malades présentaient un myélome multiple et dans 1 cas il s'agissait d'un chondrosarcome.

### B - METHODE :

Tous les malades ont fait l'objet de radiographies standard et d'un examen tomодensitométrique (TDM) préalables. La cimentoplastie a été effectuée, après simple prémédication, sous contrôle radioscopique. Sous anesthésie locale, l'injection du ciment acrylique (poly-méthylméthacrylate SULFIX<sup>R</sup>) rendu radiologiquement plus opaque par l'adjonction de poudre de TUNGSTENE, a été réalisée après l'abord latéral du foyer d'ostéolyse par une aiguille d'ESCOFFIER 10 G. Ce premier abord a permis l'injection maximale de 8 cc de ciment. En fonction de la répartition initialement obtenue, 1 à 2 abords complémentaires ont été effectués (voie latérale et/ou postérieure) permettant l'injection totale d'en moyenne 15 cc (extrêmes : 7-23 cc) de ciment acrylique. Chez une malade, le traitement a été effectué en 2 temps à une semaine d'intervalle (ostéolyse massive). Après la cimentoplastie, tous les malades ont été mis sous anti-inflammatoires non stéroïdiens et ont justifié un contrôle TDM. Dans tous les cas, une radiothérapie complémentaire a été instituée.

Les malades étaient convoqués en consultation un mois, entre 3 et 6 mois et 1 an après la cimentoplastie, afin d'apprécier l'évolution clinique et radiographique. Cliniquement ont été appréciés les scores de MAC GYL MELLACK et les scores de qualité de marche.

## II - RESULTATS

### A - RESULTATS IMMEDIATS :

Tous les malades sauf un ont présenté au moins un effet secondaire immédiat toujours transitoire.

Dans un cas (myélome), il s'agissait d'une augmentation de la créatinine à 35 mg/l, spontanément régressive en 2 semaines.

Chez 6 malades (50 % des cas) nous avons constaté une fièvre n'excédant jamais 38°5 C et ne durant jamais plus de 72 heures. Aucune ne correspondait à une complication septique.

Une recrudescence des phénomènes douloureux était observée chez 10 de nos 12 malades (83 %). 9 fois cela n'a duré que 48 heures tandis que dans 1 cas pour lequel une fuite intra-articulaire de ciment a été mise en évidence, l'aggravation des douleurs a duré 10 jours.

Chez 2 malades, nous avons constaté une nette régression des phénomènes douloureux dès les premières heures. Pour 8 autres, l'effet antalgique n'est apparu qu'après la phase douloureuse initiale. Enfin, chez 2 malades, les douleurs initialement considérées comme discrètes n'ont pas été influencées par la cimentoplastie. Globalement, un effet antalgique précoce se manifeste dans 83 % des cas.

Tous les malades ont vu leur marche s'améliorer rapidement (1er au 5ème jour). 4 malades auparavant grabataires ont pu être reverticalisés.

En dépit des effets secondaires du traitement, l'hospitalisation n'a pas excédé une semaine dans 7 cas (58 %). Les 5 autres malades ont été hospitalisés entre 13 et 24 jours (3 fois pour hébergement dans le cadre de la radiothérapie complémentaire, 1 fois pour insuffisance rénale et 1 fois le traitement ayant été effectué en 2 temps).

## COMMENTAIRES

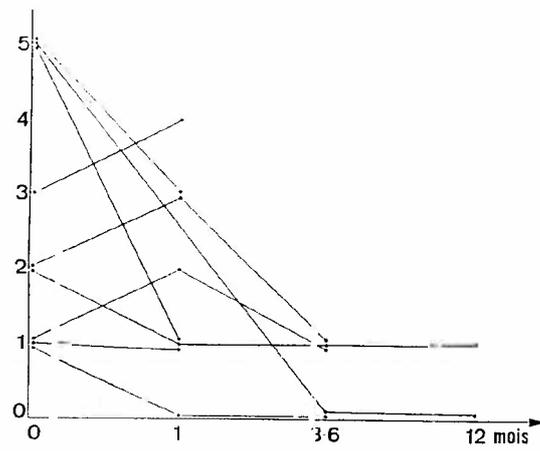
Le ciment acrylique (poly-méthylméthacrylate) est utilisé en orthopédie pour le scellement des pièces prothétiques. Ses qualités mécaniques permettent son utilisation pour la chirurgie des tumeurs osseuses notamment métastatiques [8]. En cas de fractures pathologiques des os longs ou de métastases vertébrales, il augmente la stabilité des montages chirurgicaux effectués [5, 7]. Récemment GLORION et coll. ont fait par de son intérêt dans le comblement de la perte de substance osseuse qu'imposait l'exérèse large d'un chondroblastome bénin de l'aile iliaque [4]. Pour toutes ces raisons, depuis quelques années, s'est développée la technique d'injection percutanée de Méthylméthacrylate (cimentoplastie) au sein des vertèbres métastatiques [1], ce qui permet dans certains cas d'éviter un geste chirurgical. D'où l'idée d'étendre les indications de la cimentoplastie aux ostéolyses tumorales cotyloïdiennes dont la prise en charge chirurgicale apparaît complexe [6] et source de complications [3] d'autant qu'elle s'adresse souvent à des patients en mauvais état général.

Nos résultats sont encourageants. En effet, l'effet antalgique de ce traitement apparaît indiscutable et surtout très rapide. De même, la marche est améliorée chez au moins 75 % des malades. Enfin, de par sa réalisation sous simple prémédication, la bénignité des effets secondaires et la courte durée d'hospitalisation quelle permet, cette technique apparaît séduisante.

Cependant quelques réserves s'imposent. Tout d'abord notre suivi demeure encore trop bref pour apprécier l'efficacité à long terme notamment sur le plan mécanique. D'autre part, le risque de fuite intra-articulaire, aux conséquences fonctionnelles encore méconnues, incite à la prudence. Mais surtout, il ne s'agit que d'un traitement palliatif sans propriété anti-tumorale démontrée, les tumeurs primitives et métastases uniques accessibles à une chirurgie d'exérèse carcinologique devant être aussi exclues des indications. Dans les autres cas, la radiothérapie complémentaire nous apparaît indispensable ce d'autant qu'elle n'altère pas les qualités mécaniques du Méthylméthacrylate [2]. Pour toutes ces raisons, il nous paraît nécessaire de poursuivre ce travail afin, notamment d'apprécier au mieux les indications de ce type de traitement.

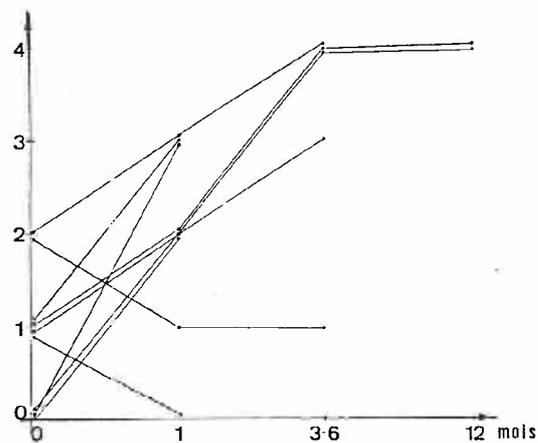
BIBLIOGRAPHIE

- 1 - DERAMOND H., DEBUSSCHE C., PRUVO J-P., GALIBERT P.  
La vertébroplastie.  
Feuillets de Radiologie, 1990, 30, 262-8.
- 2 - EFTEKHAR N.S., THURSTON C.W.  
Effect of irradiation on acrylic cement with special reference to fixation of pathological fractures.  
J Biomed, 1975, 8, 53.
- 3 - ENNEKING W.F., DUNHAM W.K.  
Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone.  
JBJS, 1978, 60-A, 731-46.
- 4 - GLORION Ch., DJIAN P., DELEPINE G., VOISIN M.C., GOUTALLIER D.  
Un cas de chondroblastome benin de l'aile iliaque traité par exérèse large et reconstruction avec du Méthylmétacrylate.  
Rev Rhum Mal Ostéoartic, 1992, 59, 439-42.
- 5 - HARRINGTON K.D.,  
The use of Methylnmethacrylate for vertebral-body replacement and anterior stabilization of pathological fracture-dislocations of the spine due to metastatic malignant disease.  
JBJS, 1981, 63-A, 36-46.
- 6 - HARRINGTON K.D.  
New trends in the management of lower extremity metastases.  
Clin Orthop, 1982, 169, 53-6.
- 7 - HARRINGTON K.D., SIM F.M., ENIS J.E., JOHNSTON J.O., DICK H.M., GRISTINA A.G.  
Methylmethacrylate as an adjunct in the interval fixation of pathological fractures.  
JBJS, 1976, 58-A, 1047-55.
- 8 - LEVY R.N., SHERRY H.S., SIFFERT R.S.  
Surgical management of metastatic disease of bone at the hip.  
Clin Orthop, 1982, 169, 62-9.



0 : absence de douleurs  
 1 : douleurs légères  
 2 : douleurs gênantes  
 3 : douleurs pénibles  
 4 : douleurs terribles  
 5 : douleurs atroces

Fig. 1 — Évolution de la douleur évaluée selon le score de MAC GYL MELZACK



SCORE	QUALITE DE MARCHÉ
0 :	marche impossible
1 :	nécessité de 2 cannes
2 :	nécessité de 1 canne
3 :	pas de canne mais boiterie
4 :	marche normale.

Fig. 2 — Évolution de la qualité de marche.

Figure 1 :

Evolution de la douleur évaluée  
selon le score de MAC GYL MELZACK

Figure 2 :

Evolution de la qualité de marche

**ESSAIS DE BIOMATERIAUX OSSEUX INJECTABLES  
AUTRES QUE LE CIMENT ACRYLIQUE**

Hervé LECLET

Institut de Recherche sur les Maladies du Squelette  
Unité d'Imagerie de l'Appareil Locomoteur  
Institut CALOT  
F-62608 BERCK-SUR-MER Cédex

La gamme des biomatériaux osseux injectables utilisés en pratique clinique est limitée. Elle est dominée par le polyméthacrylate de méthyl (PMMA) (1). L'ETHIBLOC\*, les colles biologiques tissulaires et quelques autres produits plus ou moins assimilables à des biomatériaux sont parfois utilisés. Nous ferons le point des rares expériences cliniques utilisant ces substances et nous exposerons les données expérimentales animales.

**1. SCLEROSE DE LESIONS OSSEUSES BENIGNES KYSTIQUES PAR L'ETHIBLOC\***

**1.1. EXPERIENCE CLINIQUE**

Les kystes osseux essentiels (KOE) et les kystes osseux anévrysmaux (KOA) sont des lésions ostéolytiques dystrophiques bénignes qui fragilisent l'os porteur et relèvent habituellement d'un traitement chirurgical. Certains sont cependant inopérables à cause de leur taille et/ou de leur siège. D'autres kystes résistent aux traitements classiques et récidivent. L'ETHIBLOC\* (Laboratoire PRINCEPS, 192 Avenue Charles de Gaulle, F-92523 Neuilly-sur-Seine) est utilisé dans le traitement de ces lésions par injection per-cutanée intra-tumorale directe. Il induit une réaction de sclérose avec épaissement endo-cortical et une ostéo-condensation diffuse. Il arrête la croissance tumorale et consolide l'os porteur.

La procédure consiste à ponctionner le kyste osseux à l'aide d'un trocard de gros calibre (14-16 G), à aspirer tout ou partie du liquide intra-kystique, à vérifier le volume de distribution par une injection de produit de contraste puis à injecter lentement 7 à 12 cc d'ETHIBLOC\* sous contrôle scopique (2).

Les contrôles radiographiques et TDM montrent une reconstruction osseuse lente et progressive en 12 à 18 mois avec épaissement des septas intra-kystiques et des corticales et rétrécissement ou comblement des kystes. Les séries publiées restent limitées, mais on n'a jamais constaté de récurrence (2,3).

**1.2. L'ETHIBLOC\* : QU'EST-CE-QUE C'EST ?**

L'ETHIBLOC\* est une émulsion composée d'un acide aminé extrait du maïs, la zéïn, mise en solution dans un milieu alcoolique, l'éthanol, auquel sont ajoutés de l'huile d'oeuillette et un produit de contraste iodé. La zéïn n'est soluble que dans l'alcool et les graisses. Mise au contact de l'eau, elle subit un changement de phase et précipite. En milieu aqueux, l'ETHIBLOC\* s'épaissit immédiatement et durcit progressivement en passant par une consistance transitoire voisine de celle du chewing-gum.

Il est biodégradable en 10 à 30 jours en étant transformé en acides aminés par clivage enzymatique.

Il est thrombogène et induit une nécrose locale avec réaction inflammatoire et fibrose (4).

L'ETHIBLOC\* a été commercialisé pour l'embolisation vasculaire, en particulier de l'artère rénale avant néphrectomie pour cancer du rein. Par extension, il est utilisé en radiologie interventionnelle pour l'embolisation de malformations artério-veineuses cérébrales ou médullaires ou des tissus mous (4,5).

L'ETHIBLOC\* a été utilisé dans l'os de façon empirique, sans connaissance réelle de son comportement intra-osseux ni étude histologique ou animale préalable. Antérieurement, il n'avait eu qu'une seule application en pathologie osseuse. Il avait été associé à des antibiotiques dans le traitement chirurgical d'ostéomyélites chroniques (6).

### 1.3. EVALUATION EXPERIMENTALE ANIMALE DES PROPRIETES OSSEUSES DE L'ETHIBLOC\*

Les propriétés osseuses de l'ETHIBLOC\* ont été évaluées grâce à un modèle chirurgical de perte de substance osseuse chez le lapin, abordable par voie percutanée (7).

#### 1.3.1. MATERIELS ET METHODES

La technique consistait à créer chirurgicalement, sous anesthésie générale, des cavités calibrées (10mm de longueur x 6 mm de diamètre) dans l'os spongieux des condyles fémoraux de lapines de race New Zealand.

L'ETHIBLOC\* était injecté dans la cavité par ponction percutanée contro-latérale à la voie d'abord, après repositionnement étanche du couvercle cortical. Un tirage au sort avant injection permettait la randomisation et la répartition en 3 groupes : un groupe témoin (n=13) sans injection, un groupe ETHIBLOC\* (n=18) et un groupe alcool (n=17) injecté avec de l'éthanol à 38,5 %.

Les animaux étaient sacrifiés 2, 4 et 8 semaines après l'intervention. Après radiographies des pièces, l'étude histologique qualitative était effectuée sur des coupes non décalcifiées après coloration au MAY-GRUNWALD-GIEMSA. L'étude quantitative de la néo-ostéogénèse se faisait sur des microradiographies de 100 microns d'épaisseur grâce à un analyseur d'images (VIDAS KONTRON).

#### 1.3.2. RESULTATS

La néoformation osseuse était quantifiée en pourcentage de la surface de la section du défaut osseux. Les résultats sont rapportés dans l'histogramme ci-après. Une faible néo-ostéogénèse (10 à 12 %) apparut dans le groupe témoin. Il n'y a pas eu de néoformation osseuse significative dans le groupe ETHIBLOC\* ni dans le groupe alcool. Au contraire, une ostéogénèse significativement plus faible ( $p < 0,05$  test de DUNN) fut constatée dans le groupe ETHIBLOC\* à 4 semaines. L'étude histologique prouva que les cavités étaient occupées par un tissu cicatriciel de fibrose conjonctive dense dans ce groupe (8).

#### 1.3.3. DISCUSSION

Les résultats de ce travail montrent que l'ETHIBLOC\* n'est ni ostéoinducteur ni ostéoconducteur. L'absence de néo-ostéogénèse significative à 8 semaines le prouve. C'est un agent thrombogène et fibrogène. Face aux résultats cliniques satisfaisants, ces données peuvent surprendre. En fait, dans les premiers temps après son injection, l'ETHIBLOC\* freine les mécanismes de reconstruction osseuse comme le prouve l'ostéof ormation significativement moindre à 4 semaines dans ce groupe. Puis une ostéogénèse réactionnelle due au processus spontané de reconstruction osseuse semble s'amorcer (5,9 % à 8 sem. versus 3,15 % à 4 sem., différence statistiquement non significative). Un délai de 8 semaines après injection est certainement trop court pour la prouver de façon formelle, même chez le lapin qui a un métabolisme osseux rapide.

## NEOFORMATION OSSEUSE %

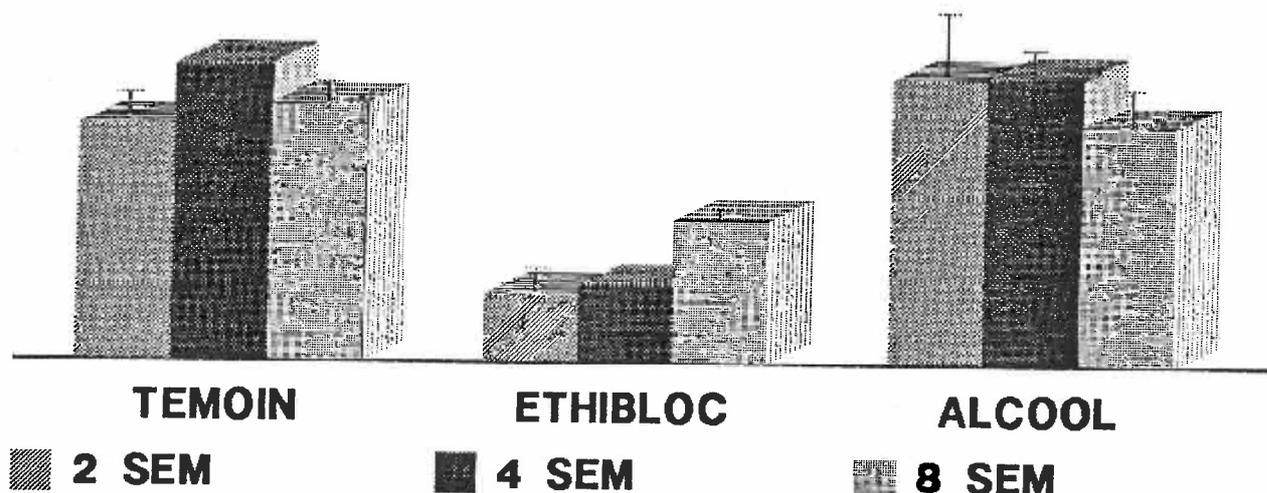
20

15

10

5

0



Les fistules artério-veineuses ont un rôle présumé important dans la génèse et la croissance des KOA. Il est probable que l'ETHIBLOC\* les thrombose. De la même manière, l'ETHIBLOC\* stérilise certainement la membrane interne des KOE grâce à ses propriétés fibrosantes. Par ces mécanismes il stoppe la croissance tumorale. Après une "période réfractaire" induite par le produit, un phénomène d'échappement permet la reconstruction osseuse de la charpente lésionnelle. Cette hypothèse est en accord avec l'expérience clinique. L'amélioration radiographique est lente et progressive, encore évolutive sur les bilans de surveillance à 12 et 18 mois.

Il semble donc que, malgré l'absence de propriété osseuse propre, et faute de ne pas (encore!) disposer d'un biomatériau osseux injectable dédié spécifiquement à ces pathologies, l'injection percutanée intra-tumorale directe d'ETHIBLOC\* garde sa place dans l'arsenal thérapeutique des kystes osseux.

## 2. UTILISATION DES COLLES TISSULAIRES

### 2.1. EXPERIENCE CLINIQUE

Alors qu'elles sont d'usage courant en radio-intervention vasculaire pour l'embolisation thérapeutique de malformations artério-veineuses, les colles tissulaires ont été très peu utilisées en imagerie interventionnelle osseuse. Nous n'en connaissons qu'un exemple.

Il s'agit du traitement percutané d'angiomes vertébraux agressifs intéressant à la fois la vertèbre et l'espace épidual antérieur. Il a associé une vertébroplastie acrylique pour la composante osseuse corporéale et une injection de colle biologique (HISTOACRYL\*) dans chaque lame vertébrale et pour la composante épidual (9).

## 2.2. LES COLLES BIOLOGIQUES

Les colles tissulaires à base de cyanoacrylates présentent beaucoup d'avantages théoriques. Elles sont modelables et très biocompatibles. Leur viscosité est importante. Elles ont une bonne diffusion et elles polymérisent rapidement.

Les cyanoacrylates ont été découverts en 1949. Plusieurs formes ont été développées pour réduire ou éliminer leur toxicité tissulaire. L'HISTOACRYL\* (2-N-butyl-cyanoacrylate) est réputé être le moins toxique, n'induisant que peu de réaction inflammatoire.

Histologiquement, les cyanoacrylates provoquent une vascularite aigue puis chronique et une réaction à corps étranger avec des granulomes à cellules géantes (10).

Un travail récent semble toutefois montrer chez le rat que le N-butyl-2-cyanoacrylate inhibait la néoformation osseuse et entraînait une réaction inflammatoire intra-osseuse importante (11).

## 3.UTILISATION D'AUTRES PRODUITS PLUS OU MOINS ASSIMILABLES A DES BIOMATERIAUX

### 3.1. TRAITEMENT DE METASTASES OSSEUSES PAR INJECTION IN SITU D'ETHANOL

Des douleurs dues à des métastases osseuses qui résistent aux antalgiques majeurs, à la radiothérapie ou la chimiothérapie peuvent être soulagées par injection locale percutanée d'éthanol à 96%. L'effet antalgique est obtenu en 24 à 48 heures. L'injection n'a pas d'action anti-tumorale (12).

Cette technique, qui n'a qu'une action symptomatique, est à rapprocher de l'alcoolisation de nerfs périphériques ou des sympathectomies chimiques.

### 3.2. TRAITEMENT DES TUMEURS A CELLULES GEANTES PAR LA CALCITONINE

Une équipe tunisienne a proposé de traiter les tumeurs à cellules géantes par injections itératives intra-tumorales de calcitonine. L'évolution radiologique semble intéressante, avec une reconstruction osseuse centripète lente et progressive en 18 mois (13). A notre connaissance, cette expérience reste aujourd'hui isolée, malgré des résultats séduisants.

## BIBLIOGRAPHIE

1. LECLLET H , PASQUIER G et le GRIBOI : Les biomatériaux osseux injectables à usage percutané. Rev Rhum (Ed. Fr.) 1993, 60 : 299-304  
Rev Rhum (Engl. Ed.) 1993, 60 : 261-265
2. ADAMSBAUM C , KALIFA G , SERINGE R , DUBOUSSET J : Direct Ethibloc injection in benign bone cysts : preliminary report on four patients. Skeletal Radiol 1993, 22 : 317-320
3. PRUVO JP , GRESELLE JK , LECLERCQ X , LAMBERT I , DERAMOND H , MARACHE P , CLARISSE J : Lacunes osseuses bénignes de l'enfant. Traitement par injection d'Ethibloc. A propos de 8 observations (résumé). In 38es Journées Françaises de Radiologie, PARIS, novembre 1990. Rev Im Med 1990, 2 : 63

4. DUBOIS JM , SEBAG GH , DE PROST Y , TEILLAC D , CHRETIEN B , BRUNELLE FO : Soft-tissue venous malformation in children : percutaneous sclerotherapy with Ethibloc. Radiology 1991, 180 : 195-198
5. RICHE MC , HADJEAN E , TRAN BA HUY P , MERLAND JJ : The treatment of capillary venous malformations using a new fibrosing agent. Plast Reconstr Surg 1983, 71 : 607-612
6. SCHULTHEIS KH , SCHULZ A , SCHIEFER HG : Fast hardening aminoacid-solution as potential carrier of chemotherapeutic agents in the treatment of chronic osteomyelitis. Unfallchirurg 1981, 7 : 324-333
7. PASQUIER G , FLAUTRE B , ANSELME K , LECLLET H , HARDOUIN P : Experimental surgical bone defect model intended to test filling biomaterials introduced by percutaneous way in rabbit (abstr). In 4th World Biomaterials Congress, BERLIN, avril 1992, abstract book
8. PASQUIER G , FLAUTRE B , LECLLET H , HARDOUIN P : Bone properties of Ethibloc. An experimental evaluation (abstr). In 3th European Orthopaedic Research Society, PARIS, avril 1993, abstract book
9. CORTET B , DEPREZ X , COTTEN A , DERAMOND H , LEJEUNE JP , LECLERCQ X , DUQUESNOY B , DELCAMBRE B : Nouvelle approche thérapeutique des angiomes vertébraux agressifs : à propos de 3 cas (résumé F27). Rev Rhum 1992, 59 : 665
10. WEBER SC , CHAPMAN MW : Adhesives in orthopaedic surgery. Clin Orthop 1984, 191 : 249-261
11. EKELUND A , NILSSON OS : Tissue adhesives inhibit experimental new bone formation. Intern Orthop 1991, 15 : 331-334
12. GANGI A , KASTLER BA , KLINKERT A , MORTAZAVI R : Percutaneous injection of ethanol : a new method for pain therapy in bone metastases (abstr). In 78th Radiological Society of North America, CHICAGO, novembre 1992, abstract book
13. ABDELKAFI MM , MEDDEB TK , SIALA M , KASSAB MT : Traitement non invasif des tumeurs à cellules géantes des os : à propos de 10 cas. Encycl Méd Chir (Paris-France) Appareil Locomoteur, 1992, 14999 : 21-26

## BIOMATERIAUX OSSEUX INJECTABLES : ASPECTS LEGAUX ET ETHIQUES

D. GOSSET, J. CLARISSE

- L'expérimentation des biomatériaux osseux injectables ne constitue qu'un cas particulier de l'application de la loi de 1988, dite loi HURIET, relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale et du décret du 27.09.1990,

Pour mémoire les procédures préalables à l'expérimentation sont les suivantes :

- demande d'avis auprès de l'un des Comités Consultatifs de Protection des Personnes (CHRU LILLE, CH VALENCIENNES et CH LENS).
- Consentement éclairé et écrit du patient.
- Gratuité des produits ou examen inclus dans le protocole.

La recherche peut être à finalité thérapeutique directe pour le patient. Dans le cas contraire, une autorisation particulière doit être demandée. Celle-ci n'est accordée qu'en fonction du lieu de la recherche biomédicale qui doit être équipé des moyens matériels et techniques adaptés.

Toutefois, bulletin du Collège de Radiologie Interventionnelle n°2 Mars 1992, il est écrit ce qui suit " A la question de savoir si les techniques chirurgicales et les techniques d'Imagerie d'Interventions entrent dans le champ d'application de la loi ", le Sénateur HURIET a répondu au Professeur HOUDART lors de la réunion à P/HP du 31 janvier 1991 que " lorsqu'une technique nouvelle est utilisée dans l'intérêt d'un malade, elle n'entre pas dans le champ d'application de la loi mais lorsqu'une technique nouvelle est comparée à une autre technique et ce, dans un essai organisé, elle entre dans le champ de la loi. Dans la conception de la loi, la notion d'organisation pour la protection de la personne a toujours prévalu sur la notion de risque ou de nouveauté ". La prudence doit donc être de règle car même si la recherche est effectuée avec bénéfice individuel direct pour le patient, la loi prévoit qu'il existe une présomption de responsabilité pour le promoteur en cas d'incident. Celui-ci doit prouver le fait négatif, c'est à dire qu'il n'a pas fait de faute, ceci étant quasiment impossible. La loi confère donc une protection quasiment automatique de la personne à l'égard du promoteur (Mme ESPER, Agence Juridique Assistance Publique, réunion AP/HP du 31 Janvier 1991). Il est certain que si la recherche est effectuée sans bénéfice individuel direct " la responsabilité du promoteur est totale même en l'absence de faute ".

Enfin, il est rappelé que tout contrat doit faire l'objet d'une police d'assurance spécifique dont les modalités apparaissent dans le Journal Officiel, décret 91.440 du 14 mai 1991.

Cette police d'assurance spécifique établie par le Directeur de l'Hôpital peut être, ou doit être, complétée par une assurance personnelle de chacun des investigateurs.

Hôpital B, C.H.R. U.Lille

## BIOMATERIAUX MODELABLES A USAGE CHIRURGICAL

H. MESTDAGH, C. MAYNOU  
Service d'Orthopédie-traumatologie D  
CHRU de Lille

### DEFINITION

En pratique orthopédique, le chirurgien est souvent amené à combler une cavité osseuse pathologique, à créer un relief osseux destiné à limiter une amplitude articulaire excessive ou à sceller des pièces prothétiques dans une cavité articulaire ; pour ce faire, un biomatériau, dont la préparation extemporanée en salle d'opération le fait passer par une phase plastique au cours de laquelle on peut lui donner la forme désirée, est hautement souhaitable.

Dans l'état actuel des connaissances, ceci exclut donc les céramiques et le corail, disponibles sous forme de poudre, de cubes, de bâtonnets immédiatement utilisables après découpage éventuel à la taille du site à combler.

### HISTORIQUE

Nous ne rappellerons que les techniques anciennes de moulage au plâtre de Paris (Dressman, 1892), à la colle (Neuber, 1896), au mastic de vitrier (Santino, 1903), à l'eugénol (Johnson), aux alliages au Pb (Tredelenbourg), au Cu (Mayer 1893).

### LES MATERIAUX ACTUELS

I - Parmi les plastiques, polymères de Carbone, seuls certains entrent dans le cadre des matériaux modelables. Le seul utilisé depuis 25 ans est le Polymétacrylate de méthyl.

a - Le métacrylate de méthyl liquide incolore se polymérise en polymétacrylate de méthyl, rigide

b - Il est hydrophobe et stable mais dans l'organisme, il peut devenir hydrophile avec le temps et perdre ses caractères mécaniques. De même, l'adjonction d'antibiotiques augmente l'hydrophilie et diminue la résistance.

c - Les formes à basse viscosité favorisent une polymérisation sans contrainte pour une température maximale atteinte lors de la polymérisation modérée, une bonne élimination des bulles d'air, une répartition homogène des substances radio-opaques et des antibiotiques. Elles pénètrent plus loin dans les cavités anfractueuses (canal médullaire des os longs).

L'absence de contrainte interne confère à ce type de ciment :

- une résistance à la rupture en compression élevée,
- une faible déformabilité sous charge,
- une forte cohésion interne,
- l'absence de phénomène de concentration de contraintes dues aux bulles d'air, à l'origine de microinfections.

d - Le polymétacrylate de méthyle peut être responsable de phénomènes irritatifs et allergiques.

Le produit est irritant pour la peau (dermite de contact malgré le port des gants), les muqueuses oculaires et respiratoires.

Il peut aussi provoquer des troubles digestifs et nerveux, des désordres neurovégétatifs, voire l'arrêt cardiaque par embolie graisseuse à l'injection du ciment.

A l'inverse, certaines substances voisines ne peuvent être utilisées.

- Les polyesters ; les polymères d'acide lactique ou glycolique, sont déjà polymérisés. Leur solvant serait toxique pour l'organisme (phusilines).

- Les silicones dont l'atome central n'est plus le Carbone, mais le Silicone et dont la dégradation d'un  $\text{CH}_3$  permet d'anastomoser 2 chaînes pour faire un élastomère. Mais cette opération ne se fait qu'à haute température et donne des produits toxiques. Ils ont été abandonnés.

## II - Les autres matériaux à l'essai

a - Le collagène en éponge se résorbe rapidement et ne donne aucune ostéof ormation expérimentalement.

b - La cellulose hydrophile est en cours d'expérimentation.

## INDICATIONS

En raison de son inertie et de ses qualités mécaniques, le ciment sera utilisé pour solidariser les pièces prothétiques à l'os et/ou pour combler les cavités osseuses. Dans ce cas, dans les os "portants", il est associé à un matériel d'ostéosynthèse (plaque vissée) ; dans les petites cavités, sur os non portants, il peut être utilisé isolément.

### A - EN TRAUMATOLOGIE

1 - L'ostéosynthèse blindée au ciment des fractures du fémur, du tibia, de l'humérus, se justifie chez le sujet âgé dont la qualité osseuse est médiocre ou dans les fractures pathologiques. Elle permet la mobilisation immédiate et la verticalisation rapide.

2 - La prothèse articulaire cimentée totale ou partielle, est utilisée dans les fractures du col du vieillard, voire dans les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (VIDAL - Montpellier) ; de même dans la fracture à 4 fragments de l'extrémité supérieure de l'humérus. (NEER)

### B - EN ORTHOPEDIE

1 - Ostéosyntheses et prothèses cimentées. L'ostéosynthèse blindée préventive est utile dans les lacunes osseuses malignes uniques des os longs (métastase, plasmocytome). Les géodes pathologiques bénignes et uniques (kyste, fibrome osseux, tumeur à cellules géantes stade I...) pourraient être comblées au ciment mais la préférence va à la greffe osseuse ou au bourrage par substituts osseux colonisables.

2 - Le remplacement total de segments osseux courts est représenté par la vertébrorectomie totale suivie de comblement au ciment et d'ostéosynthèse antérieure et postérieure, dans les tumeurs vertébrales malignes, primitives ou métastatiques.

3 - Les prothèses articulaires scellées avec comblement de géodes arthrosiques (cotyle, genou).

4 - Les cales plastiques ont été préconisées comme :

\* butée armée dans les luxations récidivantes de PTH chez le sujet âgé (ZUCMAN).

\* coin correcteur dans les ostéotomies d'addition du tibia (GOUTALLIER).

### ALTERNATIVES

I - Les ciments plastiques seuls matériaux modelables actuellement disponibles ne résolvent pas tous les problèmes posés par les pertes de substances osseuses. D'autre part, l'utilisation de ciment a diminué avec l'avènement des prothèses sans ciment.

Les alternatives actuelles sont représentées par :

1 - Les autogreffes mais elles peuvent être mutilantes si le comblement est étendu ; les allogreffes mais elles peuvent transmettre des agents pathogènes (hépatite, SIDA, voire cellules néoplasiques).

2 - Les transplantations ostéo-articulaires préconisées par certains dans les défauts étendus, nécessitent l'ostéosynthèse associée et peuvent poser de délicats problèmes de nécrose ou d'absence de fusion.

3 - Les prothèses articulaires sont d'autant plus coûteuses qu'elles sont massives.

II - En dehors de ces cas limites, il serait souhaitable dans les interventions de reconstruction osseuse, de disposer d'un matériau modelable, compatible, ostéo-conducteur ou ostéo-inducteur, mécaniquement résistant, contenant éventuellement des antibiotiques.

Ce souhait qui n'est nullement utopique, ouvre la voie à de nombreuses recherches.

TRAITEMENT DES FOYERS DE PSEUDARTHROSES  
POST-TRAUMATIQUES  
PAR INJECTION IN-SITU DE MOELLE OSSEUSE ROUGE  
MELANGEE A DE LA POUDRE DE CORAIL

J.Y. de la CAFFINIÈRE

On connaît les vertus ostéogéniques de l'injection de moelle osseuse depuis les travaux de E. GOUJON en 1868, mais l'injection in-situ de moelle pure dans un foyer de non consolidation, n'a été pratiquée en clinique que très rarement.

Notre expérience d'injection de moelle pure porte sur 11 cas : 3 succès certains ont seulement été obtenus. Les 3 cas étaient des retards de consolidation mais aucune vraie pseudarthrose.

De mai 1990 à mai 1993, nous avons pratiqué 10 injections de moelle osseuse mélangée à de la poudre de corail (carbonate de calcium) dans des foyers de pseudarthrose post-traumatiques.

Le but recherché était d'associer les précurseurs des ostéoclastes avec la composante cristalline de l'ostéogénèse.

Les foyers de pseudarthroses étaient authentiques puisqu'ils allaient de 4 mois à 5 ans après l'accident initial et son traitement. Il y avait 1 fémur, 5 tibias, 3 humérus et 1 radius. Les foyers de pseudarthrose étaient en os compact 6 fois, en os métaphysaire 2 fois et en os épiphysaire 1 fois.

Tous les cas, sauf 1, ont abouti à une consolidation osseuse primaire. L'échec primaire a reçu une 2ème injection qui a finalement obtenu la consolidation.

La continuité osseuse a été obtenue dans tous les cas en moins de 3 mois, certains en moins de 6 semaines.

La présence de matériel d'ostéosynthèse, et sa nature ne semblent pas influencer le résultat. Tous les cas étaient des foyers de pseudarthrose très actifs, c'est à dire bien vascularisés comme le montraient les scintigraphies au technetium 99 réalisées chaque fois avant l'injection.

Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique  
HOPITAL DELAFONTAINE - SAINT DENIS

## BIOMATERIAUX DE SUBSTITUTION D'OS DANS LA RECONSTITUTION MAXILLO-MANDIBULAIRE ET DANS L'IMPLANTOLOGIE ORALE ET MAXILLO-FACIALE

Manuel CHANAVAZ<sup>1,3</sup>, Michel DONAZZAN<sup>2</sup>

Les chirurgiens maxillo-faciaux et les implantologues ont toujours été confrontés aux problèmes liés à la pénurie d'os, spécialement lorsque les régions anatomiques vulnérables se trouvent exposées au protocole chirurgical ou à l'insertion implantaire.

Dans le domaine de la chirurgie tumorale, qu'il s'agisse d'un processus bénin ou d'une néoformation maligne, la chirurgie d'exérèse laisse invariablement de grosses pertes tissulaires osseuses, muqueuses et cutanées, qui non seulement gênent le patient sur le plan morphologique et esthétique, mais parfois occasionnent de véritables états d'invalidité.

De nombreuses techniques de chirurgie reconstructrice, y compris celles comportant l'utilisation de l'os autogène, n'ont produit que des résultats très partiels à long terme. Ces résultats sont davantage compromis lorsque les patients sont soumis à un traitement radiothérapique parallèle. Dans ces cas, la nature très sclérosée des tissus mous adjacents au foyer de l'exérèse rend l'introduction d'un greffon rigide et parfois volumineux quelque peu hasardeux.

Dans la réparation des blessures traumatiques et balistiques, comme dans la correction orthognatique, un besoin réel pour les matériaux biocompatibles de substitution d'os se fait de plus en plus sentir. Sans ces biomatériaux, un certain nombre de nos actes de chirurgie serait actuellement inconcevable.

Cette communication se limitera, néanmoins, aux reconstitutions maxillo-mandibulaires et aux comblements sinusaux, en vue exclusivement, de la création d'un volume osseux adéquat afin de pouvoir insérer des implants endo-osseux compatibles avec le milieu reconstitué (anglais "augmented site"), le but final étant toujours la réhabilitation occluso-prothétique fonctionnelle et esthétique du patient.

Un nombre total de 147 cas de reconstitution osseuse maxillo-mandibulaire, et 738 cas de comblements sinusaux, ont été réalisés depuis 1979 sur des patients français et étrangers venant de 12 pays; 749 patients reconstitués ont bénéficié de l'implantologie endo-osseuse et 182 de l'implantologie sous-périostée complète ou partielle; 27 patients ont été appareillés par des prothèses mobiles classiques après la restauration des crêtes dentaires. 25 patients n'ont pas été implantés après la chirurgie de reconstitution ou ont changé de région de résidence et 4 cas de complication ont nécessité l'aspiration-drainage des biomatériaux injectés.

Onze types de biomatériaux ont été utilisés. Les différents mécanismes d'action des biomatériaux, et leurs vocations tels que: *ostéo-inductivité* (liée à l'activité des protéines osseuses en générale et des protéines morphogènes de la substance fondamentale en particulier...), *ostéo-conductivité* (liée à l'activité matricielle minérale...) ou *ostéogénèse* (liée aux phénomènes de modelage et remodelage) ont considérablement pesé dans le choix des biomatériaux.

Ce choix a cependant été fait essentiellement en fonction de la biorésorbabilité ou de la biostabilité des matériaux. Dans le cas d'implantologie endostée, il est important que l'os néoformé soit totalement débarrassé des biomatériaux injectés afin d'offrir un maximum de surface de contact os-implant. Il est donc nécessaire d'utiliser les biomatériaux résorbables tels que l'os autogène, les différents os de banque (déméralisé, irradié ou lyophilisé...), les béta-phosphates tricalciques (Augmen...), particules d'hydroxyapatite poreuse de faible dimensions (Osteogen...), certaines formes de carbonate de calcium traité (Interpore...), les coraux purifiés (Biocoral...) ou polymères biorésorbables (copolymères lactoglycoliques...). En revanche, dans l'implantologie sous-périostée et dans la prothèse classique, il n'y a pas de pénétration implantaire au sein-même de l'os: le but du réhaussement est surtout de créer un volume stable d'appui osseux. Dans ces conditions les biomatériaux non-résorbables sont indiqués, tels que les particules d'hydroxyapatite non poreuse (Calcite...), certains coraux et les polymères non-résorbables (HTR..).

Dans plus de 50% des cas le biomatériau de choix a été l'os autogène issu de la crête iliaque, soit seul, soit mélangé à un biomatériau phosphocalcique. Dans ces cas, les particules d'os prélevées ont été réduites de taille dans un moulin à os et ensuite chargées dans des seringues spéciales, le plus souvent, après avoir été mélangées avec d'autres biomatériaux. L'utilisation des différentes formes d'os déminéralisé et d'os irradié est cependant de plus en plus répandue chez l'implantologue et remplace celle de l'os autogène en raison des difficultés rencontrées pour disposer facilement des structures de prélèvement d'os autogène.

Deux autres types de biomatériaux injectables présentent d'importantes indications en implantologie orale et maxillo-faciale. Le premier est représenté par les colles biologiques (Tissucol...) qui permettent de réduire la phase de fermeture du temps opératoire en implantologie sous-périostée et de faciliter la fermeture des perforations membranaires de la cavité sinusale. Le deuxième est représenté par les produits sclérosants injectables utilisés dans des malformations artério-veineuses de l'os mandibulaire (Ethibloc...). Ce dernier joue un rôle important dans l'endo-ostéogénèse à point de départ vasculaire.

---

(1) Département d'Implantologie Orale et Maxillo-Faciale, Faculté de Médecine, Hôpital B, CHR, 59037 Lille Cedex.

(2) Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie, Hôpital B, CHR, 59037 Lille Cedex.

(3) Clinique Implantaire de Rouen, 57 Avenue de Bretagne, 76100 Rouen.

**DONNEES ACTUELLES DES EVALUATIONS EXPERIMENTALES  
DES PRODUITS INJECTABLES UTILISES  
POUR LE COMBLEMENT DE DEFECTS OSSEUX  
G. PASQUIER**

De nouvelles techniques de comblement osseux par voie per-cutanée moins agressives qu'un abord chirurgical direct, se sont développées ces dernières années. La mise au point de ces techniques de comblement osseux per-cutané a profité de l'essor de certaines technologies comme celles de la radiologie interventionnelle et a utilisé des produits conçus pour d'autres utilisations (ciment orthopédique, agent sclérosant). Ces techniques de comblement osseux par voie per-cutanée posent pourtant plusieurs problèmes spécifiques d'un point de vue expérimental: Le choix du modèle animal, le choix du biomatériau avec la définition d'un cahier des charges.

Les matériaux utilisés devront être injectables donc liquides ou semi-liquides. Le défaut osseux "test" devra être accessible à une injection per-cutanée et fermé de façon plus ou moins étanche pour contenir le liquide injecté. Les comparaisons entre matériaux demanderont un modèle expérimental animal reproductible. L'injection et le remplissage du défaut par le matériau auront un caractère aléatoire par rapport à la mise en place d'un corps solide dans une cavité "ajustée". Le matériau injecté sera susceptible de changement de phase (passage d'un état liquide à un état solide) dans la cavité injectée, cette réaction se fera au contact des liquides biologiques dont la composition n'est pas contrôlable.

L'analyse de la littérature ne permet pas de retrouver un modèle créé pour répondre à ces critères, les modèles s'en approchant le plus sont ceux utilisés pour tester "in vivo" des ciments osseux. L'animal le plus fréquemment utilisé est le lapin, plus rarement les auteurs utilisent le chien. 2 types de modèle sont retrouvés: un modèle de défaut osseux métaphysaire fémoral, le plus souvent intercondylien fait en os spongieux, un modèle de remplissage intra-médullaire fémoral a aussi été décrit chez le lapin et chez le chien: ce modèle est utilisé pour tester des ciments injectés dans la cavité médullaire après alésage de celle-ci.

L'usage de biomatériaux en per-cutané est un phénomène récent qui explique le faible nombre d'évaluations expérimentales des produits injectables utilisés en pathologie humaine. Plusieurs types de matériaux peuvent être distingués: matériaux de remplissage inertes ou matériaux bio-actifs.

Un matériau de remplissage inerte comme le ciment orthopédique acrylique peut être utilisé pour ses propriétés mécaniques ou pour servir de vecteur à un produit actif: antibiotique pour une action antibactérienne, antimétabolique pour une action anti-tumorale. Le matériau de remplissage peut aussi avoir une action propre comme un effet sclérosant sur les vaisseaux, effet exploité avec les dérivés de la zéine.

Les matériaux bioactifs comme les ciments phospho-calciques ou les associations collagène-phosphates de calcium en microgranules veulent en plus avoir un effet ostéogène local. Soit il s'agit d'une interaction entre l'os receveur et le matériau injecté, c'est l'effet recherché par les mélanges de phosphates de calcium (naturel ou synthétique) et le collagène. Soit le matériau injecté essaie de combiner une bio-activité à un effet mécanique, c'est le cas des ciments phospho-calciques.

Nous avons développé un modèle de défaut intercondylien fémoral chez le lapin en créant le défaut par voie externe et en injectant le produit à tester par voie interne. Le défaut créé est obturé par une fenêtre osseuse externe taillée avant la création du défaut et reposée après la création de celui-ci. Le matériau testé est injecté dans le défaut obturé dans le même temps opératoire que la création du défaut.

A partir de ce modèle, nous avons testé plusieurs situations et plusieurs produits: ciment orthopédique acrylique utilisé dans les vertébroplasties, Ethibloc\* utilisé pour le remplissage et le comblement de kystes osseux, mélange injectable de collagène et d'hydroxyapatite.

## Caractérisation Physico-Chimique et Mécanique de Ciment Orthopédique Palacos R Additionné de Gentamicine

Y. HE<sup>(1) (2)</sup>, J-P. TROTIGNON<sup>(1)</sup>, A. TCHARKHTCHI<sup>(1)</sup>, B. LOTY<sup>(2)</sup>, J. VERDU<sup>(1)</sup>

La bonne libération d'antibiotique "in situ" assure au ciment osseux **Palacos R** (polyméthylméthacrylate) additionné de **Gentamicine** un rôle de prévention et de traitement de l'infection après arthroplastie. Le présent travail porte plus spécialement sur les points suivants: 1, Quelle teneur en gentamicine dans le ciment peut être utilisée sans entraîner de profonds changements des propriétés mécaniques? 2, Quels changements physico-chimiques de ces matériaux sont occasionnés par l'addition de gentamicine? 3, Quels changements structuraux de ces matériaux sont observés après addition de gentamicine? 4, Quelles modifications peuvent résulter du relargage de gentamicine?

Nous avons mélangé différentes doses de gentamicine (0g, 1g, 2g, 4g, et 6g) avec une dose de ciment palacos R. A partir des résultats de l'essai en compression, de gravimétrie, d'analyse enthalpique différentielle, de spectrophotométrie infra-rouge, et d'observation morphologique, nous avons dégagé les conclusions suivantes: 1, La gentamicine peut être mélangée manuellement de façon assez homogène avec le ciment Palacos R. 2, La gentamicine peut être extraite facilement à partir du ciment par l'eau. La vitesse et le taux d'extraction sont en rapport avec les teneurs initiales de gentamicine dans les échantillons. 3, La porosité de l'échantillon est fonction des teneurs de gentamicine. Après extraction, une certaine porosité peut être observée dans l'échantillon à l'endroit où la gentamicine était distribuée. 4, Le ciment Palacos R additionné de gentamicine possède une résistance à la compression supérieure à l'exigence de la norme, tant que la teneur ne dépasse pas 4 g (7,61%) par dose de ciment. Cette propriété mécanique est diminuée quand les teneurs de gentamicine augmentent et après extraction dans l'eau. Ce changement correspond au changement de porosité. 5, La polymérisation du ciment Palacos R est plus complète après addition de gentamicine. 6, Les caractéristiques physico-chimiques et mécaniques du ciment Palacos R sont largement modifiées avec 11% de gentamicine (6 g / dose de ciment).

**Implications cliniques:** il n'est pas souhaitable de dépasser une dose de 4 g de gentamicine par dose de ciment Palacos R (40g de polymère + 20ml de monomère).

(1) LTVP/ENSAM de Paris.

(2) LROC/Hôpital COCHIN, Paris.

ETUDE IN VIVO D'UN MATERIAU MULTIPHASE INJECTABLE  
EN SITUATIONS OSSEUSE ET DISCALE

MILLOT F., PASSUTI N., DACULSI G.

Laboratoire de Recherche sur les Tissus Calcifiés et les Biomatériaux.  
Faculté d'Odontologie, 44042 NANTES Cédex.

INTRODUCTION

Le but du projet est de développer des biomatériaux composés d'une phase minérale et d'un polymère synthétique, qui puissent être injectable en différentes situations. L'objet de cette étude est d'apprécier la biocompatibilité et la bioactivité sur un modèle développé chez le lapin en implantations osseuse et cartilagineuse, et dans le cadre d'une application plus spécifique en chirurgie rachidienne. Nous avons donc réalisé un modèle animal (chez le chien Beagle) d'instabilité discale et nous avons injecté le produit composite dans les espaces intervertébraux dans le but de produire une arthrodèse intersomatique.

MATERIELS ET METHODES

Matériels : La phase vectrice est un polymère synthétique, hydrosoluble à l'état colloïdal, et la phase minérale est une poudre de céramique bioactive et résorbable.

En référence aux normes AFNOR, nous avons réalisé des implantations en 4 sites différents (sous-cutané, musculaire, cartilagineux et osseux) chez 20 lapines. Elles sont sacrifiées à J7, J14, J30 et J90.

L'instabilité du rachis lombaire est réalisée par une double approche postérieure et antéro-latérale chez 8 chiens. Une fixation vertébrale par vissage pédiculaire sur 3 niveaux est nécessaire pour obtenir une fusion intervertébrale. L'euthanasie a lieu au 6ème mois.

Méthodes : Chaque moitié d'échantillon est incluse en méthylméthacrylate, débitée avec un Leitz 1600 en coupe de 30 um d'épaisseur, et sont colorées au Movat's pentachrome. L'autre partie est préparée en techniques décalcifiées et colorée au trichrome de Masson. Une étude en MEB avec électrons rétrodiffusés et microanalyse est réalisée.

Les segments lombaires (L2-L3-L4) sont testés de manière réversible selon 4 modes (flexion, extension et inclinaisons droite et gauche) sur une machine MTS.

RESULTATS

Résultats histologiques : Dans toutes les implantations, la phase vectrice est remaniée d'une manière centripète. Dans le site osseux, une matrice ostéoïde apparaît entre les particules de céramique bioactive et réalisent un nouvel os à mailles serrées, mature en 3 mois.

Résultats mécaniques : Nous avons eu 2 complications neurologiques (paraparésie) dues à une erreur de visée pédiculaire, et le faible nombre de chiens n'autorise pas d'analyse statistique.

DISCUSSION

Les premiers résultats nous conduisent à développer un nouveau protocole de chirurgie discale chez des animaux plus gros, permettant de se rapprocher de chirurgie rachidienne humaine.

# LE DÉVELOPPEMENT DE BIOMATÉRIAUX INJECTABLES : DE LA TECHNOLOGIE DES POUDRES À L'APPLICATION CLINIQUE.

J. Lemaître

Laboratoire de Technologie des Poudres, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, MX-D Ecublens, CH-1015 Lausanne (Suisse)

## 1 INTRODUCTION

Les matériaux particuliers injectables à usage biomédical présentent des caractères communs (composition et propriétés physiques) avec des matériaux industriels tels que les pâtes de ciment, les barbotines et les pâtes céramiques. Ces similitudes suggèrent d'utiliser les concepts et technologies déjà bien établis dans les industries cimentières et céramiques pour développer de nouveaux biomatériaux. L'objectif de ce texte est de définir les caractères généraux des matériaux injectables, de montrer comment ces caractères sont influencés par la nature et les caractéristiques de leurs constituants, et d'indiquer enfin les voies ouvertes par les manipulations de ces caractéristiques pour la conception et le développement de nouveaux biomatériaux injectables.

## 2 FONCTIONS ET CARACTÈRES D'UN BIOMATÉRIAU OSSEUX INJECTABLE

La conception d'un nouveau biomatériau injectable nécessite d'abord la définition précise de ses fonctions. Celles-ci devront être traduites en termes de propriétés physiques, chimiques et biologiques (caractères) souhaitées pour le matériau. La définition de ces propriétés déterminera l'éventail des matières de base qui pourront être mises en oeuvre. La tâche de l'ingénieur sera alors de chercher les meilleures combinaisons possibles de ces matières et d'optimiser leurs conditions de mise en oeuvre.

Un biomatériau osseux injectable peut répondre à divers besoins cliniques, tels que le comblement temporaire ou définitif d'un défaut osseux, le renforcement de l'os, la reconstitution du tissu osseux, ou encore l'introduction de substances médicamenteuses. Il peut être souhaitable que plusieurs de ces fonctions soient remplies par un seul matériau.

Les fonctions médicales du matériau (renforcement osseux, ostéogénicité, lutte contre l'infection ou le cancer) sont assurées par un ensemble de caractères physiques et chimiques du matériau en place, dont voici une liste non exhaustive :

- Densité (fraction volumique des particules solides)
- Porosité (fraction volumique des vides)
- Propriétés mécaniques (contrainte de rupture, élasticité, ténacité)
- Réactivité chimique (solubilité, dégradation dans le liquide physiologique)
- Ostéogénicité (aptitude à favoriser la repousse osseuse)

Outre cela, le matériau doit être injectable, c'est-à-dire posséder, temporairement au moins, une consistance (liquide ou plastique) qui permette sa mise en place dans le site d'implantation.

## 3 CONSTITUANTS DES (BIO)MATÉRIAUX INJECTABLES

Les matériaux injectables particuliers sont en général composés d'une charge minérale (particules solides) dispersée dans un solvant (eau ou solvant organique) ; on y ajoute diverses substances, le plus souvent organiques (surfactants, liant et plastifiant), afin contrôler la stabilité, la consistance et les propriétés mécaniques finales du mélange.<sup>1</sup>

### 3.1 Nature et fonctions des constituants

#### 3.1.1 Charge minérale

C'est le constituant principal du matériau. Il doit lui conférer, en association avec le liant

(voir plus bas) ses qualités mécaniques et biologiques après l'élimination du solvant. Sa nature chimique dépend de l'application envisagée : si la repousse osseuse est souhaitée, un sel de calcium (orthophosphates, carbonate, sulfate) sera généralement indiqué. La charge minérale est caractérisée par sa microstructure, qui comprend la morphologie des grains et leur granulométrie : celle-ci pourra affecter de manière déterminante l'injectabilité et les propriétés finales du matériau (densité, porosité, propriétés mécaniques et réactivité vis à vis de l'environnement physiologique).

### **3.1.2 Solvant**

Le solvant sert de véhicule à la charge minérale pendant l'injection, et confère au matériau la fluidité nécessaire. La technologie céramique fait largement usage de solvants organiques (p. ex. alcools, méthyl-éthyl cétone...), choisis en fonctions des impératifs techniques de la mise en forme ; s'agissant de biomatériaux, l'eau sera très probablement le choix le plus fréquent.

### **3.1.3 Dispersants**

Le rôle de ces additifs est de maintenir la charge minérale dispersée dans le solvant, en empêchant l'agglomération des particules. Ils peuvent être de nature minérale (p. ex. polyphosphate de sodium) ou organique ; parmi ces derniers, on peut trouver des surfactants cationiques (p. ex. chlorure de dodécyltriméthyl ammonium), anioniques (p. ex. stéarate de sodium) ou non ioniques (p. ex. polyoxyéthylène sorbitane). Le choix sera fait en fonction de la nature du solvant et de la charge, en tenant compte bien sûr de la biocompatibilité.

### **3.1.4 Liant**

Cet additif joue le rôle de lien entre les particules solides, assurant ainsi la cohésion finale du matériau. Il s'agit le plus souvent de polymères organiques à haut poids moléculaire. Ils doivent être solubles ou au moins dispersables dans le solvant, tout en ayant une forte affinité pour la charge minérale une fois le solvant éliminé. Les caractéristiques du liant (nature chimique, poids moléculaire, concentration) affectent énormément la consistance du matériau injectable, comme nous le verrons plus loin. Il existe un grand choix de polymères naturels (polysaccharides : dérivés de la cellulose, de la chitine, alginates...) et synthétiques (acide poly(acrylique), poly(méthyl métacrylate), poly(éthylène imine)...)<sup>2</sup>. Dans le cas des ciments hydrauliques, le liant est en fait un composé minéral qui se forme à la suite de réactions avec l'eau (biociments phospho-calciques)<sup>3</sup>.

### **3.1.5 Plastifiant**

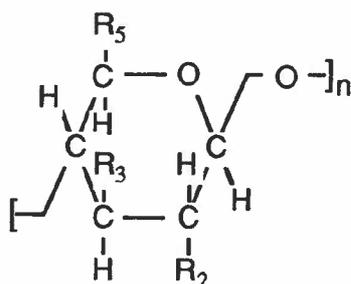
Beaucoup de liants tendent à devenir cassant après élimination complète du solvant. Le rôle du plastifiant est de conférer au liant une certaine souplesse pour en diminuer la fragilité. Il s'agit le plus souvent de molécules organiques à faible tension de vapeur, qui restent dissoutes dans le liant. L'eau peut jouer ce rôle dans le cas de polymères organiques naturels tel que les polysaccharides ; les propriétés mécaniques du matériau dépendront alors de son degré d'humidité résiduelle.

### **3.1.6 Substances médicamenteuses**

L'idée d'incorporer des substances médicamenteuses dans un biomatériau injectable est bien connue. Il peut s'agir d'antibiotiques, de substances anti-cancéreuses, ou de facteurs favorisant la repousse osseuse ("Bone Morphogenic Protein"). Si l'incorporation de telles substances est envisagée, il faudra s'assurer que leur action n'est pas contrariée par la présence des autres constituants du matériau.

**Tableau 1. Quelques types de liants organiques hydrosolubles (la structure des polysaccharides est présentée à la fig. 1.)**

Dénomination	Formule chimique	Origine
Alcool poly(vinyle)	$[-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-]_n$	synthèse
Acide poly(acrylique)	$[-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-]_n$	synthèse
Acide poly(méthyl métacrylique)	$[-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{COOH})-\text{CH}_2-]_n$	synthèse
Poly(éthylèneimine)	$[-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}]_n$	synthèse
Hydroxyéthylcellulose	polysaccharide, avec $\text{R}_2 = \text{R}_5 = -\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}$ $\text{R}_3 = -\text{OH}$	naturel, modifié
Amidon	polysaccharide, avec $\text{R}_5 = -\text{CH}_2-\text{OH}$ $\text{R}_2 = \text{R}_3 = -\text{OH}$	naturel
Chitosane	polysaccharide, avec $\text{R}_5 = -\text{CH}_2-\text{OH}$ $\text{R}_2 = -\text{NH}_2, \text{R}_3 = -\text{OH}$	naturel, modifié
Alginate de sodium	polysaccharide, avec $\text{R}_5 = -\text{COONa}$ $\text{R}_2 = \text{R}_3 = -\text{OH}$	naturel

**Figure 1. Structure des polysaccharides (monomère de  $\alpha$ -glucose modifié)**

### 3.2 Interactions entre les constituants des matériaux injectables

Une fois mélangés, les constituants du matériau injectable peuvent interagir de diverses manières comme l'illustre la figure 2. Ces interactions dépendent de la nature chimique des substances dissoutes, du solvant, et des caractéristiques physico-chimiques de la surface des particules solides.

#### 3.2.1 Interaction solide-solvant

La dispersion de particules dans un solvant est optimale lorsque leur surface est *parfaitement mouillée* par ce dernier : on parle alors de *surface lyophile* (hydrophile si le solvant est l'eau). Si la mouillabilité n'est pas suffisante, les particules *lyophobes* (hydrophobes) tendent à s'agglutiner pour minimiser leur contact avec le solvant : il y a *flocculation*.

Les particules peuvent réagir superficiellement avec le solvant en se *solvant*. La plupart des oxydes ont ainsi tendance à s'hydrater en surface et à se couvrir de groupes  $-\text{OH}$  (hydroxyles, voir figure 3). Ces groupes confèrent à la surface un caractère *acido-basique* : en

milieu acide, les hydroxyles basiques fixent des protons, conférant à la surface une charge nette positive ; en milieu alcalin, la dissociation des hydroxyles acides charge la surface négativement. Les particules ainsi chargées se repoussent mutuellement, ce qui empêche leur flocculation : on parle de *stabilisation électrostatique* (voir figure 3). Il existe un pH, appelé *point isoélectrique*, pour lequel la charge nette des particules est nulle : leur tendance à la flocculation est alors maximale.

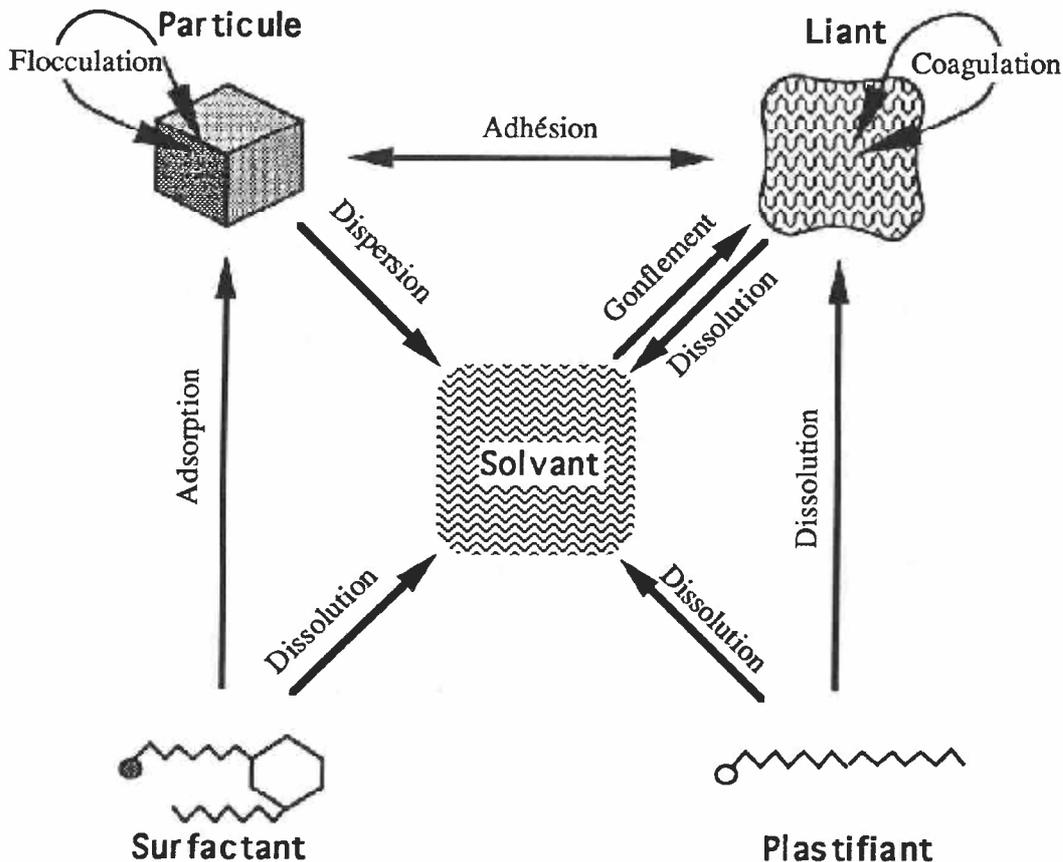
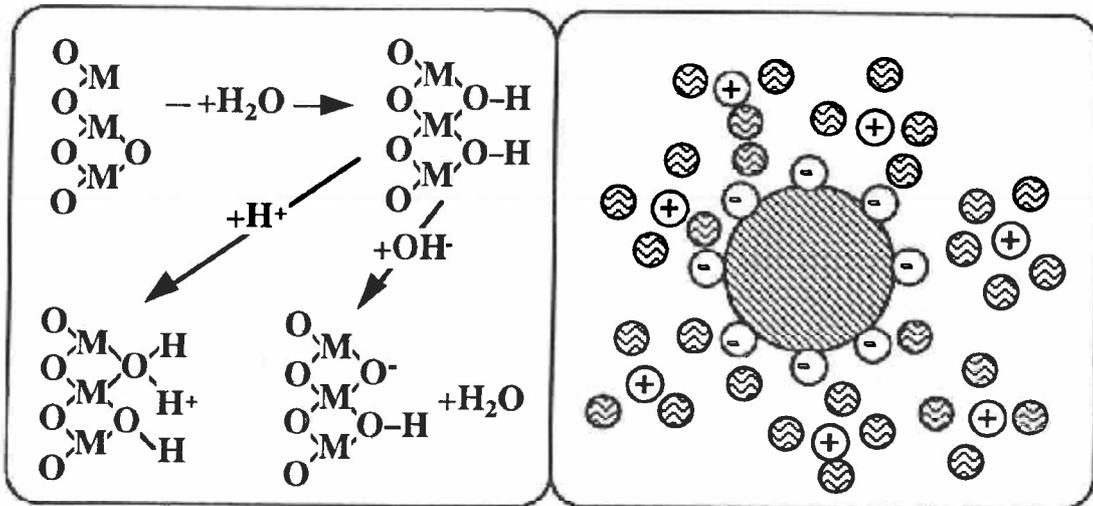


Figure 2. Les acteurs de la technologie des poudres et leurs interactions.

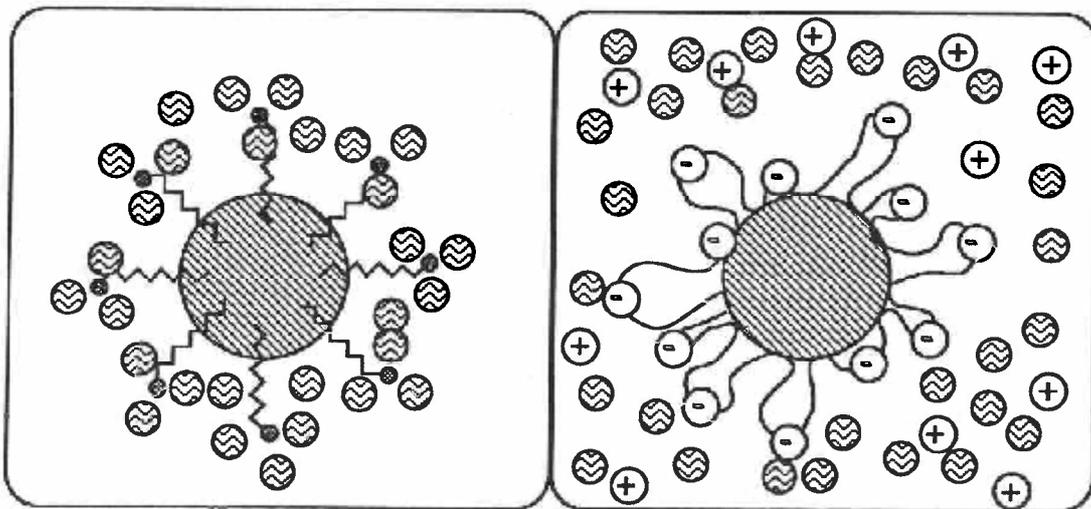
### 3.2.2 Interaction liant-solvant

Il est en général souhaitable que le liant soit soluble dans le liquide dispersant. Lorsque ce dernier est l'eau, on doit recourir à des polymères hydrosolubles. La solubilité des polymères diminue en général lorsque le poids moléculaire augmente. Dans l'eau, la solubilité est favorisée par la présence de groupes polaires (-OH, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -OSO<sub>3</sub>H). La solubilité d'un polymère peut dépendre du pH du milieu, en fonction du caractère acido-basique de ses groupes fonctionnels : ainsi, l'acide poly(acrylique), qui porte des groupes -COOH faiblement acides, sera plus soluble en milieu basique.



Réactions de surface

Stabilisation électrostatique



Stabilisation stérique

Stabilisation électrostérique

⊕ Cation

⊖ Anion

⊕ Molécule d'eau

● Tête hydrophile

Surfactant

⌞ Queue hydrophobe

Figure 3. Réactions de surface et stabilisation des particules solides.

### 3.2.3 Interaction solide-surfactant

La surface des particules peut être rendue hydrophile en la recouvrant de molécules *amphiphiles*, appelées aussi surfactants. Les surfactants sont souvent des molécules organiques comportant une extrémité hydrophobe, et une extrémité polaire fortement hydrophile : la partie hydrophobe a tendance à se fixer sur la surface hydrophobe des particules, tandis que l'extrémité hydrophile s'entoure de solvant, empêchant le rapprochement des particules (stabilisation stérique, figure 3). On peut également obtenir la stabilisation par l'adsorption d'un polyélectrolyte (figure 3) : l'ionisation des groupes fonctionnels portés par le polymère confère aux particules une charge électrique (stabilisation électrosterique, figure 3).

### 3.2.4 Interaction solide-liant

La fonction du liant étant d'assurer la consolidation finale du matériau, il doit être capable de se lier fortement aux particules solides. Lorsque l'affinité solvant-particule et/ou solvant-liant est plus forte que l'affinité particule-liant, la consolidation du matériau n'a lieu qu'après disparition complète du solvant. Si l'on souhaite la consolidation du matériau sans élimination complète du solvant, il faut qu'une liaison particule-liant de type chimique s'établisse. Un tel lien peut résulter par exemple d'un couplage acido-basique entre la surface des particules et certains groupes fonctionnels du polymère utilisé comme liant.

## 3.3 Prédiction des interactions

Du point de vue thermodynamique, toute substance condensée possède la faculté d'interagir avec elle-même (cohésion) ou avec d'autres substances (adhésion). Des travaux déjà anciens<sup>4, 5</sup> ont montré que l'énergie de cohésion pouvait se décomposer en trois contributions :  $\delta_d$  (dispersive),  $\delta_p$  (polaire) et  $\delta_h$  (liaison hydrogène) ; celles-ci sont connues sous le nom de *paramètres de cohésion*. Depuis lors, cette approche a permis de rationaliser l'étude de nombreux phénomènes tels que mouillabilité, solubilité, adhésion, adsorption, et a donné lieu à deux compilations importantes<sup>6, 7</sup>.

Ainsi, l'énergie de vaporisation  $\Delta E$  d'une substance se calcule en appliquant la formule :

$$\Delta E = V(\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2) \quad [1]$$

où  $V$  est le volume molaire de la substance,  $\delta_d$  son paramètre dispersif,  $\delta_p$  son paramètre polaire et  $\delta_h$  son paramètre pont hydrogène.

Les paramètres  $\delta_d$  (dispersif),  $\delta_p$  (polaire), qui décrivent les forces cohésives, peuvent être utilisés tels quels dans la description des phénomènes d'adhésion ; par contre le paramètre  $\delta_h$  (liaison hydrogène), qui décrit en réalité la capacité d'interaction chimique, sera remplacé par deux paramètres notés  $E$  et  $C$ ,  $E$  décrivant la composante électrostatique et  $C$  la composante covalente de la contribution chimique aux forces d'adhésion<sup>8</sup>. Dans ce cas, l'énergie d'interaction entre une substance  $i$  et un solide  $s$  s'écrit :

$$\Delta E_{is} = V_i(\delta_{di}\delta_{ds} + \delta_{pi}\delta_{ps}) + E_i \cdot E_s + C_i \cdot C_s \quad [2]$$

où  $V_i$  est le volume molaire de la substance  $i$ ,  $\delta_{di}$  son paramètre dispersif,  $\delta_{pi}$  son paramètre polaire,  $E_i$  et  $C_i$  ses paramètres d'interaction électrostatique et covalente (l'indice  $s$  est utilisé pour le solide).

Les énergies d'interaction entre les substances susceptibles d'entrer dans la formulation

d'un matériau injectable peuvent donc être calculées à partir de paramètres intrinsèques ; il est ainsi possible de prévoir comment ces substances interagissent une fois mises en présence. Les paramètres de cohésion de nombreuses substances organiques ont été tabulés récemment<sup>9</sup>, et des méthodes existent pour déterminer les paramètres de cohésion et d'interaction de substances inconnues<sup>10</sup>, qui pourront être adaptées aux poudres céramiques.

#### 4 RHÉOLOGIE DES MATÉRIAUX INJECTABLES

La rhéologie est la science qui s'intéresse aux déformations de la matière sous l'effet de contraintes mécaniques. Des caractères tels que la fluidité, la viscosité, la plasticité et le seuil de déformation plastique des matériaux relèvent de la rhéologie.

Pour pouvoir être injecté ou moulé, un matériau doit présenter un comportement rhéologique adéquat, qui dépendra de nombreux facteurs tels que le rapport solide/liquide, la composition du liquide (nature du solvant, concentration en liants et surfactants), mais aussi des caractéristiques géométriques des particules en suspension (morphologie, granulométrie).

##### 4.1 Principaux comportements rhéologiques

Pour se déformer, un fluide doit être soumis à une contrainte de cisaillement (figure 4). La viscosité  $\eta$  (exprimée en Poises) d'un fluide est le rapport qui existe entre  $\gamma$ , sa vitesse de déformation et  $\tau$ , la contrainte de cisaillement appliquée :

$$\tau = \eta \cdot \gamma \quad [3]$$

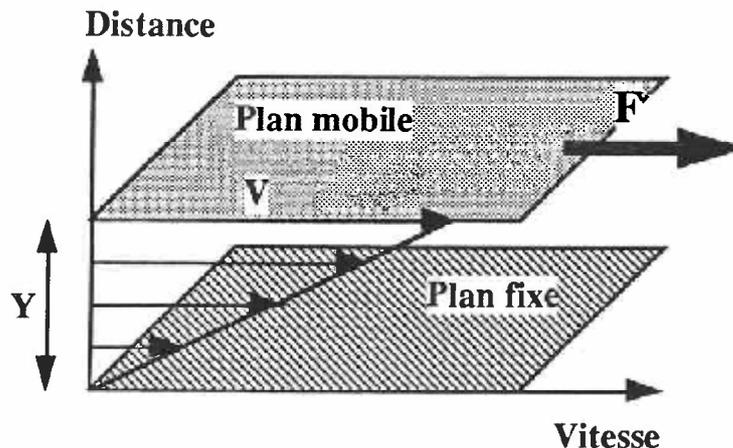


Figure 4. Ecoulement laminaire entre deux plans parallèles :  $F$  est la force nécessaire à maintenir le plan mobile d'aire  $A$  en mouvement à vitesse constante  $V$  par rapport au plan fixe distant de  $Y$ . Vitesse de déformation :  $\gamma = V/Y$  (1/sec) ; contrainte de cisaillement :  $\tau = F/A$  (dyne/cm<sup>2</sup>).

Dans le cas le plus simple, un matériau possède une viscosité constante, indépendante de la contrainte et du temps ; si la contrainte nécessaire à amorcer la déformation (seuil de contrainte) est nulle, on parle de *liquide de Newton* et, dans le cas contraire, de *liquide de Bingham* (figure 5). La plupart des substances liquides simples à faible poids moléculaire ont un comportement newtonien. Les dispersions concentrées de particules solides présenteront souvent un comportement binghamien.

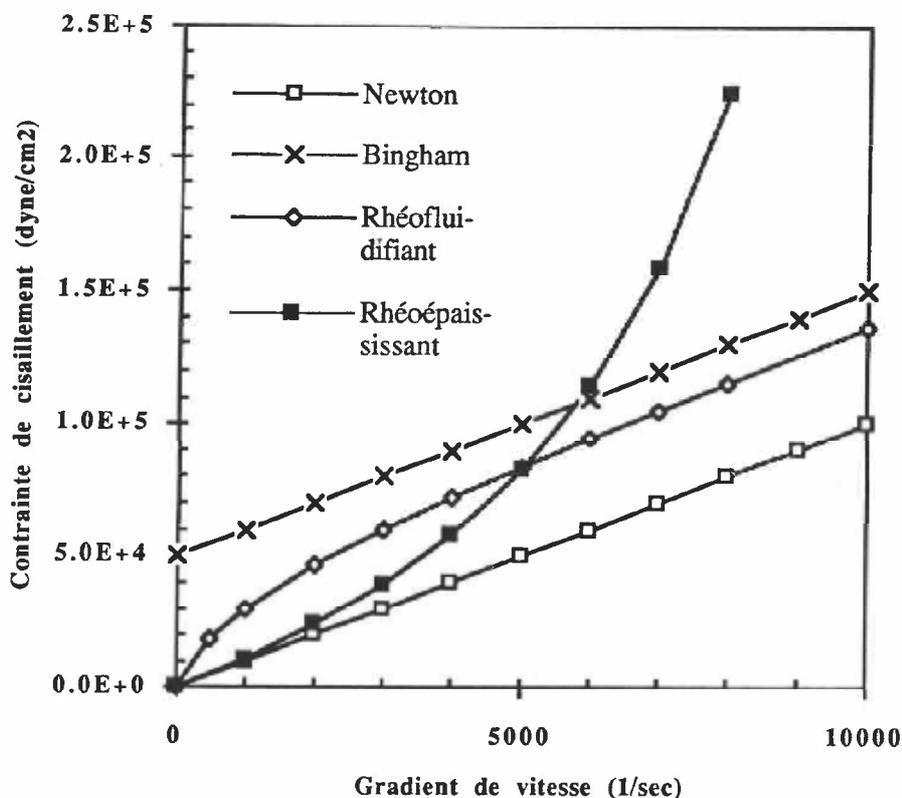


Figure 5. Les différents types de comportement rhéologique.

La viscosité d'un matériau complexe peut dépendre de l'intensité de la contrainte de cisaillement. Un matériau est *rhéofluidifiant* (pseudoplastique) lorsque la viscosité *diminue* à contrainte croissante, *rhéoépaississant* (dilatant) lorsqu'elle *augmente* (figure 5). Les solutions de polymères organiques présentent souvent un comportement rhéofluidifiant, de même que les dispersions concentrées de particules anisotropes (plaquettes).

De nombreux matériaux complexes possèdent une viscosité variable en fonction de la *durée* pendant laquelle ils ont été soumis à une contrainte de cisaillement : on parlera de comportement *thixotrope* lorsque la viscosité *diminue* avec le temps sous contrainte, *rhéopectique* lorsqu'elle *augmente*. Le comportement rhéofluidifiant de solutions de polymères est illustré à la figure 8 ; un tel comportement est observé dans des suspensions de particules faiblement associées (yaourt).

#### 4.2 Contrôle du comportement rhéologique

D'une manière générale, le comportement rhéologique d'un mélange poudre-liquide varie en fonction de la quantité de liquide ajouté. Pour des volumes de liquide faibles, le mélange ne présente aucune cohésion ; à partir d'un certain volume, appelé *limite plastique*, le mélange devient cohérent, et se déforme plastiquement au delà d'un certain seuil de contrainte (consistance de la pâte à modeler) ; au delà de cette limite, l'augmentation du volume de liquide

assoupli progressivement la pâte, jusqu'à ce qu'elle prenne une consistance fluide (consistance du lait ou de la crème non fouettée) : on atteint alors la *limite liquide* du matériau. L'étendue du domaine situé entre les limites plastique et liquide s'appelle l'*intervalle de plasticité*<sup>11</sup>.

Les limites plastique et liquide, ainsi que l'intervalle de plasticité sont des caractéristiques importantes d'un système poudre-liquide. Elles sont très sensibles aux caractéristiques géométriques de la poudre et à son interaction avec le milieu dispersant.

#### 4.2.1 Caractéristiques des particules solides

Un caractère important des poudres mises en oeuvre dans les matériaux injectables est leur *densité d'empilement*, notée  $D$ , définie par la relation :

$$D = \frac{100V_S}{V_S + V_P} \quad [4]$$

où  $V_S$  est le volume occupé par les particules, et  $V_P$  celui occupé par les vides interparticulaires. Leur somme,  $V = V_S + V_P$ , est le volume total du matériau. Tout ce qui favorise une valeur élevée de  $D$  contribue à abaisser la limite plastique du matériau.

L'utilisation de particules équiaxes (symétries sphérique, cubique ou octaédrique) bien désagglomérées contribue à abaisser la viscosité ; de telles particules donnent un intervalle de plasticité étroit. L'agglomération des particules augmente le seuil de liquidité, l'intervalle de plasticité, et généralement la viscosité du mélange. L'anisotropie des particules favorise un comportement rhéofluidifiant.

L'étalement de la granulométrie peut abaisser le seuil de plasticité, en augmentant la densité d'empilement ; mais une forte proportion de fines peut aussi augmenter l'intervalle de plasticité, surtout lorsqu'elles ont tendance à s'agglomérer.

#### 4.2.2 Caractéristiques du liquide dispersant

Comme on l'a vu plus haut, la composition du liquide dispersant détermine la tendance des particules solides à rester dispersées ou à s'agglomérer. La formation d'agglomérats contribue en général à augmenter la limite liquide des suspensions en diminuant la densité d'empilement. Elle augmente la viscosité des suspensions, et leur confère souvent un caractère rhéofluidifiant et thixotrope.

La présence de polymères influence fortement la rhéologie du liquide dispersant. Sa viscosité dépend de la concentration et du poids moléculaire du polymère. Aux faibles concentrations,  $\eta$ , la viscosité d'une solution de polymère est donnée approximativement par :

$$\log \eta = k.c \quad [5]$$

où  $c$  est la concentration en liant, exprimée en % pondéral, et  $k$  une constante, appelée indice de viscosité ;  $k$  dépend de la nature et du poids moléculaire du polymère. Les valeurs caractéristiques de  $k$  pour différents degrés de viscosité des liants sont présentés à la figure 6.

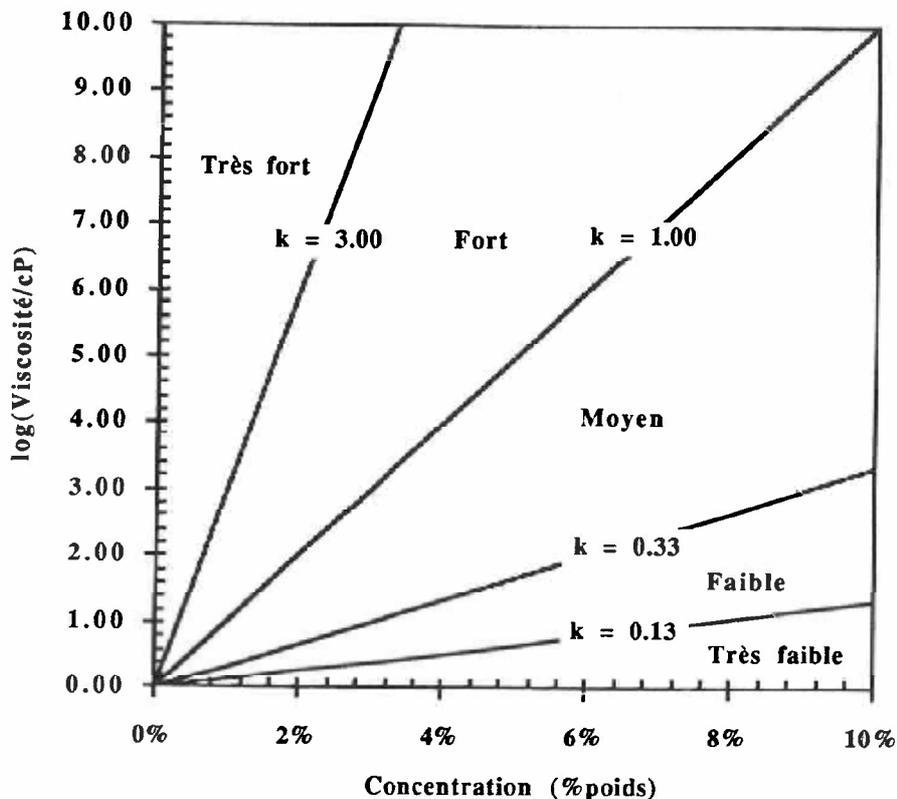


Figure 6. Degrés de viscosité et domaines de valeurs de k pour l'équation [5].

L'influence de la concentration en polymère sur la viscosité en fonction du poids moléculaire est illustrée à la figure 7.

#### 4.2.3 Composition du matériau

Une caractéristique importante de cette composition est la fraction de l'espace interparticulaire occupé par le liquide, notée y :

$$y = \frac{V_L}{V_P} \quad [6]$$

La limite plastique est atteinte lorsque  $V_L$ , le volume du liquide ajouté au mélange, atteint approximativement  $V_P$  ( $y = 1$ ). La limite liquide est atteinte pour  $y > 1$ , variable en fonction du degré d'agglomération des particules en suspension.

#### 4.3 Formulation d'un matériau injectable

Bien que la fonction du liant soit d'abord d'assurer la cohésion finale du matériau, son

choix doit tenir compte de la viscosité qu'il confère au au solvant. Celle-ci doit être adaptée au procédé de mise en forme utilisé. Pour l'injection, on recherchera une viscosité faible (environ  $10^1$  cPois), tandis que pour le moulage, une viscosité plus élevée ( $10^4$  à  $10^6$  cPois) sera souhaitable : un solvant trop fluide pourrait filtrer hors de la masse du solide sous l'effet de la pression d'injection.

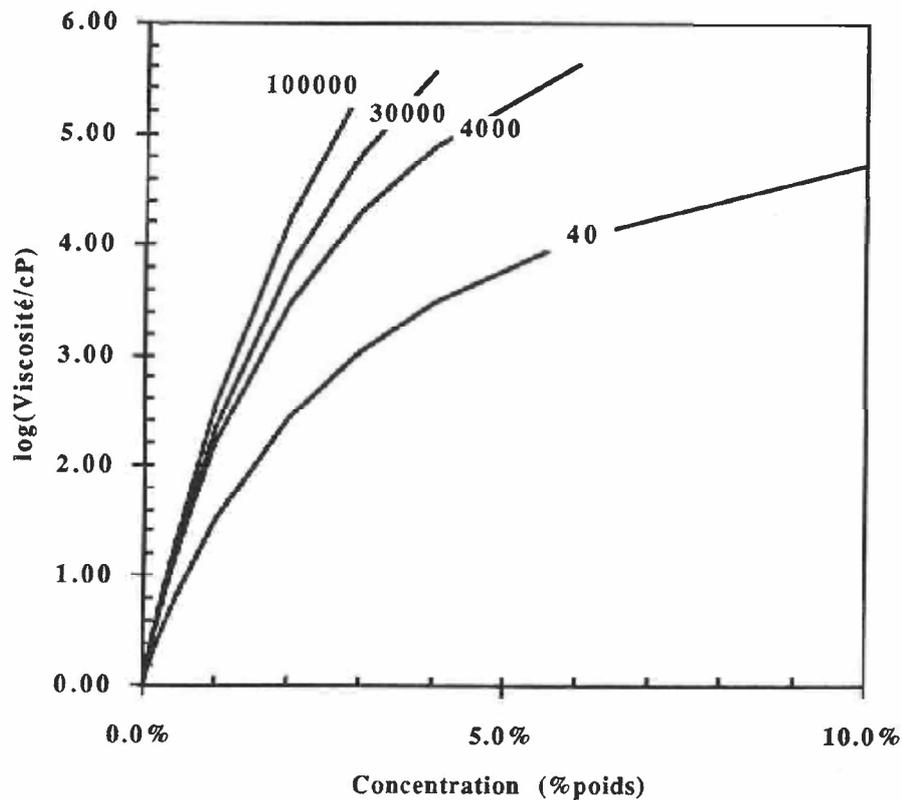


Figure 7. Variation de la viscosité en fonction de la concentration de solutions aqueuses d'hydroxyéthylcelluloses de différents poids moléculaires ( $25^{\circ}\text{C}$ ,  $\gamma = 14 \text{ sec}^{-1}$ ) (d'après 1).

Il existe une relation utile pour estimer l'indice de viscosité souhaitable pour le liant d'un matériau modelable ou injectable. La concentration  $c$  en liant, exprimée en % pondéral est donnée par :

$$c = \frac{100\rho_B V_B}{\rho_L V_L} \quad [7]$$

où  $\rho_B$  ( $\rho_L$ ) est la densité du liant (du solvant),  $V_B$  ( $V_L$ ) le volume de liant (solvant)

présent dans la pâte. En introduisant cette relation dans l'équation [5], on obtient aisément la valeur de  $k$ , l'indice de viscosité du liant, en fonction des autres caractéristiques du matériau :

$$k = \left( \frac{100 - D}{D} \right) \left( \frac{\rho_L}{\rho_B} \right) \frac{y \log \eta}{100(V_B/V_S)} \quad [8]$$

Donc  $k$ , l'indice de viscosité le plus adapté à un procédé de mise en forme, peut être calculé à l'aide de la formule [7], une fois connus la densité d'empilement des particules ( $D$ ), la viscosité souhaitée pour la pâte ( $\eta$ ), le rapport  $y$  (1 pour le modelage, 1.5 à 2 pour l'injection) et la proportion de liant nécessaire pour assurer les propriétés finales ( $V_B/V_S$ ).

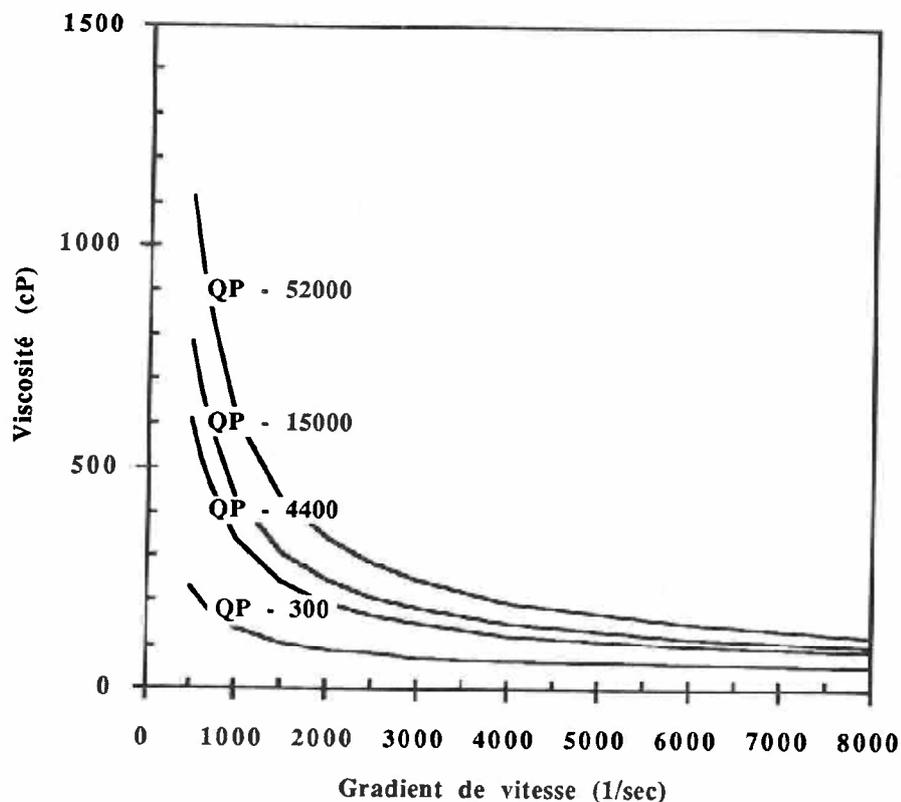


Figure 8. Comportement rhéofluidifiant de solutions à 2% poids de polymère (hydroxyéthylcellulose) (d'après 2).

### 5 CONSOLIDATION D'UN MATÉRIAU INJECTABLE

La consolidation d'un matériau injectable peut résulter de processus divers. Le plus simple est l'élimination du solvant, suite à laquelle le matériau devient rigide : seules les forces d'adhésion entre particules, ou entre particules et liant, assurent alors la cohérence du matériau.

La consolidation peut également résulter de la création de ponts chimiques entre les particules. Ces ponts peuvent s'établir à l'occasion de réaction de précipitation sous forme de fins cristaux de phases peu solubles, comme lors de la prise d'un ciment hydraulique : de tels phénomènes ont été mis en évidence dans des mélanges d'orthophosphates de calcium<sup>12</sup>. La formation de ponts chimiques entre les molécules du polymère utilisé comme liant (gélification), ou entre les particules et le liant peut également contribuer à la consolidation finale du matériau.

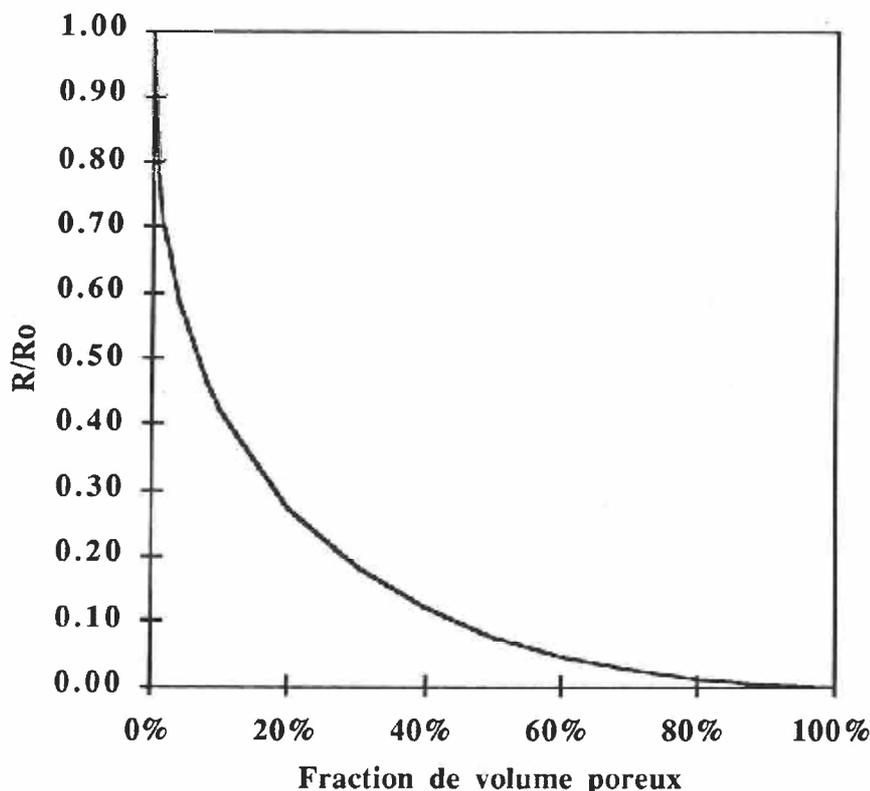


Figure 9. Influence de la porosité sur la résistance mécanique d'un matériau poreux (d'après 13)

La résistance mécanique du matériau dépend donc de l'intensité des liaisons développées entre ses constituants. Elle dépend également de sa microstructure, c'est-à-dire de la distribution dans l'espace de ses constituants et de la porosité. L'effet de la microstructure sur les propriétés mécaniques est trop complexe pour être discuté ici en détails ; mentionnons seulement ici l'influence de la porosité, dont l'effet sur la résistance mécanique peut être décrit par la relation<sup>13</sup> :

$$\frac{R}{R_0} = (1 - p^{1/3})(1 - p^{2/3}) \quad [9]$$

où  $p$  est la fraction volumique des vides,  $R$  la résistance observée pour le matériau réel, et  $R_0$  la résistance théorique du matériau sans pores. L'augmentation de la porosité provoque une rapide décroissance de la résistance, comme le montre la figure 9.

Un moyen de réduire cette porosité est de maximiser la densité d'empilement de la poudre en jouant sur sa granulométrie et sa désagglomération, et d'utiliser un volume de liquide juste suffisant à remplir les vides interstitiels.

### 5.2 Effet de l'interaction poudre-liant

L'intensité de l'interaction poudre-liant influence notablement les propriétés mécaniques d'un matériau composite, comme le montre la figure 10. Cet exemple montre que l'association de composants aux caractères acido-basiques complémentaires (alumine-PVB) produit un matériau moins fragile : bien que sa charge limite de rupture soit plus faible, le composite d'alumine est plus élastique et son énergie de rupture (représentée par l'aire comprise entre la courbe et l'axe des abscisse) et notamment plus élevée que celle du composite à la poudre de verre<sup>14</sup>.

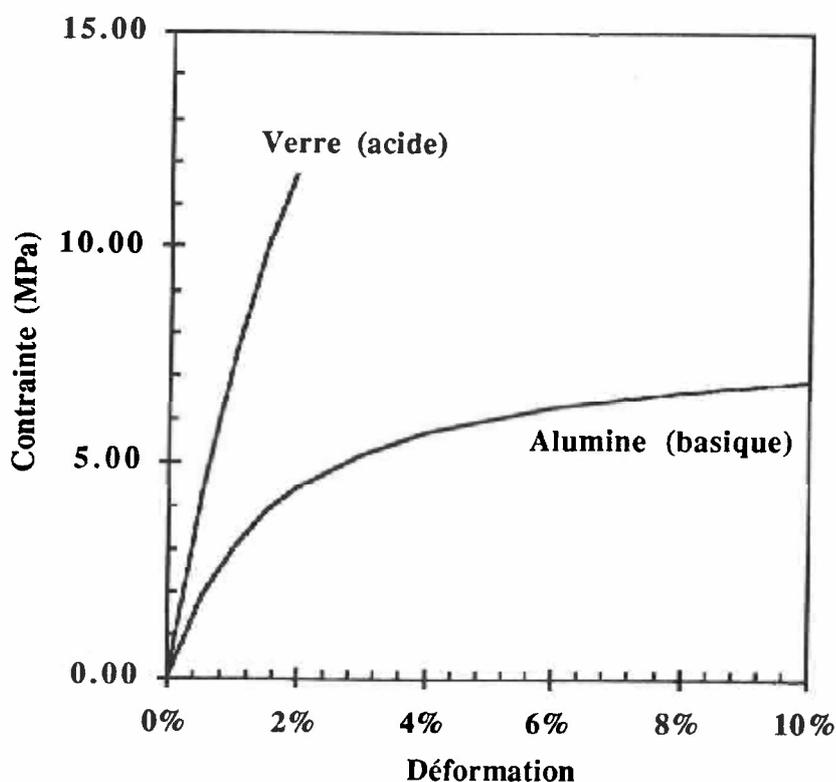


Figure 10. Influence de l'acidité de la poudre sur le comportement mécanique d'un matériau consolidé à l'aide d'un liant acide (polyvinylbutyral, PVB ; teneur en poudre : 88% poids) (d'après 14).

## 6 CONCLUSIONS

Ce qui précède montre que le développement de nouveaux biomatériaux injectables est un processus complexe. Le comportement et les propriétés finales d'un tel matériau résultent de l'interaction de nombreux facteurs physiques et chimiques : il est difficile, voire impossible, de les optimiser sans une connaissance profonde des phénomènes mis en jeu, et sans mise en oeuvre méthodique de ces connaissances.

Cependant, les fils conducteurs d'un tel développement existent : les matériaux injectables présentent une grande variété de comportements, modifiables en jouant sur les caractéristiques physiques et chimiques de leurs constituants de base, sur leurs proportions et sur les conditions de leur mise en oeuvre. La mise au point de biomatériaux injectables répondant à un cahier des charges précis paraît donc faisable sur base des connaissances et des techniques disponibles, même si la réalisation de cet objectif exige un effort de longue haleine.

---

## RÉFÉRENCES

- <sup>1</sup> Reed J. S., *Introduction to the Principles of Ceramic Processing*. Part IV. Processing Additives, Wiley, New York, 1988. pp 123-182.
- <sup>2</sup> Onoda G. Y. Jr, The rheology of organic binder solutions. Chap 19 in *Ceramic Processing Before Firing*. (Onoda G. Y. Jr et Hench L. L. eds.), Wiley, New York, 1978, pp 235-251.
- <sup>3</sup> Lemaître J., Munting E. et Mirtchi A., *Rev. Stomatol. Chir. maxillofac.* 93(3)163-165 (1992).
- <sup>4</sup> Hildebrand J. H., *J. Am. Chem.* 38, 1452, (1916).
- <sup>5</sup> Hansen C. M., *Ind. Chem., Prod. Res. Develop.* 8, 2 (1969).
- <sup>6</sup> Barton A. F. M., *CRC Handbook of Polymer-Liquid Interaction Parameters and Solubility Parameters*, CRC Press, Boca Raton, 1990.
- <sup>7</sup> Barton A. F. M., *CRC Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters*, (2nd Ed.), CRC Press, Boca Raton, 1991.
- <sup>8</sup> Mark A. P. et Drago R. S., *J. Am. Chem. Soc.* 97, 3324 (1975).
- <sup>9</sup> voir références 6 et 7.
- <sup>10</sup> Nguyen Huu Phuoc, Hô Nam-Tran, Buchmann M. et Kesselring U. W., *Int. J. Pharm.* 34, 217-223 (1987).
- <sup>11</sup> Standard Test Method for Liquid Limit, Plastic Limit and Plasticity index of Soils, ASTM Publication D4318-83, pp750-765.
- <sup>12</sup> Mirtchi A. A., Lemaître J. et Terao N., *Biomaterials* 10, 475-480 (1989).
- <sup>13</sup> de Wijn J. R., résultat non publié.
- <sup>14</sup> F. M. Fowkes, *Adv. Ceram.* 21, 411-421 (1987).

UNIVERSITE PAUL SABATIER

LABORATOIRE de CHIMIE INORGANIQUE

118, Route de Narbonne - 31062 TOULOUSE  
FRANCE

Tel. 61-55-61-20 - Fax. (33) 61-55-61-18 - Telnet: dartigue@iris.ups-tlse.fr

Véronique Midy, Marc Brunel et Patrick Sharrock

COMPOSITES MINERAL-ORGANIQUE BIODEGRADABLE SOUPLES

Les formulations biodégradables à usage implantaire font l'objet d'études physico-chimiques, biologiques et cliniques. Certains produits sont connus depuis longtemps, par exemple les polymères polyglycoliques ou polylactiques ainsi que le collagène, la gélatine, le dextran, les chitines, le corail et les phosphates de calcium. Néanmoins les recherches se poursuivent pour trouver un matériau de synthèse qui puisse servir en particulier au comblement osseux sans avoir recours à une homo ou hétérogreffe.

C'est dans cet esprit que nous avons étudié des combinaisons entre l'apatite, l'acide lactique, le glycérol, le collagène hydrolysé et l'eau. Nos travaux nous ont conduit à des formulations inédites qui ont abouti au dépôt d'un brevet (9114685 du 22 nov. 1991).

La réaction de base que nous utilisons correspond à la transformation suivante:



Autrement dit, l'acide lactique réagit sur l'apatite pour former du lactate de calcium et du phosphate de calcium résorbable. Cette réaction n'est pas nouvelle puisqu'on sait que l'acide lactique participe à la dissolution de l'émail des dents. Cependant, elle n'a pas été décrite sur de l'apatite de synthèse qui est non réactive si elle est pure et frittée à haute température.

Il est à noter que l'apatite n'est pas utilisée comme réactif dans les ciments hydrauliques phosphocalciques mais tout au plus présent comme charge minérale. Ainsi, les réactions classiques font intervenir des sels de calcium avec un rapport Ca/P < 1,5, tel le phosphate bicalcique et des sels de calcium avec un rapport Ca/P > 2, tels le phosphate octocalcique, la chaux ou le carbonate de calcium. En présence d'eau et d'acide utilisé comme durcisseur (acide minéral fort ou organique faible tel l'acide citrique, tartrique ou même lactique) une

transformation a lieu qui produit des sels intermédiaires et généralement de l'apatite avec un rapport Ca/P= 1,67 qui est le phosphate le moins soluble à pH physiologique.

Nous avons trouvé que l'hydroxylapatite pure calcinée à basse température ( $T < 850^\circ$ ), broyée dans de l'eau à une granulométrie inférieure à 63 micromètres pour obtenir une poudre avec une surface spécifique supérieure à 80 m<sup>2</sup>/g, devient réactive vis à vis l'acide lactique. La réaction, lente à température ambiante, s'accélère à 37°C si bien qu'un mélange contenant de l'hydroxylapatite, de l'acide lactique et de l'eau passe de l'état pâteux à l'état solide en moins de dix minutes. Cette réaction a été étudiée dans le but de produire des biomatériaux implantables.

D'une part une formulation bicomposante a été mise au point. La phase liquide contient l'eau et l'acide lactique, la phase solide contient l'apatite réactive mélangée à des grains d'apatite frittée et des traces de chaux pour catalyser la réaction à température ambiante et produire, après mélange, un composite comprenant des grains d'apatite dispersés dans une matrice organominérale résorbable.

D'autre part une formulation monocomposante a été étudiée. Cette formulation fait intervenir de petites quantités d'acide lactique et d'apatite réactive pour figer une suspension de grains d'apatite dans une phase organique aqueuse (hydrolysat de collagène dans du glycérol). Ainsi, un composite stable est formé qui, selon la formulation, est soit dur, malléable ou pâteux. Une seringue à composite est en cours d'étude pour délivrer la pâte de façon stérile et homogène. Le composite malléable est stérilisé par rayons gamma et subit une légère coloration brune sans effet notable sur la consistance. Une formulation contenant peu d'apatite initiale a été expérimentée comme obturateur temporaire dans le canal fémoral du lapin. Après 30 heures on constate une bonne digestion de la phase organique et une dispersion des particules minérales dans la diaphyse.

Une autre formulation contenant majoritairement de l'apatite est utilisée chez l'homme depuis dix mois en comblement de sinus, d'os alvéolaire et en parodontologie avec d'excellents résultats concernant l'absence de migration des grains et l'absence de réaction antigénique envers le collagène hydrolysé. Les résultats montrent qu'une formulation minéral-organique est très pratique d'emploi et les recherches se poursuivent dans le but de greffer d'autres protéines à la phase minérale modifiée.

## BIOMATERIAUX INJECTABLES D'ORIGINE NATURELLE

P. HARDOUIN

Institut de Recherche sur les Maladies du Squelette,  
Institut Calot - 62608 BERCK SUR MER

L'origine naturelle de certains biomatériaux les oppose à ceux obtenus par synthèse.

Ce sont ces matériaux d'origine naturelle qui ont été utilisés lors de premiers essais historiques plus ou moins heureux (os animal, ivoire, bois...). Actuellement le matériel d'ostéosynthèse ou les prothèses articulaires font exclusivement appel à des matériaux de synthèse (métaux, polymères, céramiques...), en revanche les techniques de comblement osseux laissent une large place aux produits naturels, les greffes osseuses demeurant la référence chirurgicale. Ces produits de comblement osseux sont habituellement proposés sous forme de blocs, mais certains d'entre eux peuvent aussi être préparés sous une forme les rendant injectables.

En fait deux applications pratiques doivent être distinguées :

- Sphère oro-maxillaire : En chirurgie maxillofaciale et en implantologie dentaire, des matériaux naturels ont déjà été utilisés il y a quelques années (poudre d'os, corail...), et le conditionnement en seringues prêtes à l'emploi commence à se banaliser. Ce domaine spécifique est abordé dans un autre chapitre.  
(M. Chanavaz et M. Donazzan).

- Appareil locomoteur : L'injection à la seringue de biomatériaux reste un domaine d'avant-garde, que ce soit en chirurgie orthopédique ou en radiologie interventionnelle. Dans ce cadre l'utilisation de produits naturels est tout à fait restreinte voire exceptionnelle. Aussi l'inventaire des produits est en grande partie théorique, la plupart d'entre eux n'ayant jamais été utilisés sous cette forme en dehors de travaux de recherche.

Cet inventaire des biomatériaux naturels potentiellement utilisables par voie injectable amène à envisager les trois grandes classes de produits naturels.

### Origine humaine ou animale :

- Os : l'os est une structure solide, mais il peut être réduit en poudre (os cortical, os trabéculaire) ou être déminéralisé.

- Collagène : Le collagène est l'élément structural majeur des tissus animaux. Il existe de nombreuses formes de biomatériaux collagéniques se présentant sous forme malléable ou potentiellement injectable : gels, fibres, fils, éponges, sphères microscopiques. Hémostatique, faiblement immunogène, dégradable il serait également doté de propriétés sur le plan osseux, ce qui reste à préciser. Il peut en revanche servir de phase aqueuse vectrice.

- Dure-mère : est utilisée comme agent d'embolisation vasculaire.

- Corail : Le corail naturel (carbonate de calcium) est élaboré par différentes espèces animales (porites, lobophylla...) qui lui confèrent une structure et une porosité spécifiques permettant l'ostéoconduction. Sous forme de granules, associés à une phase vectrice, le corail est un des principaux candidats naturels à une utilisation injectable. Par ailleurs des produits chimiques permettent de transformer le corail en hydroxyapatite.

- Nacre : Il s'agit également de carbonate de calcium. La nacre est élaborée par des coquillages et peut être transformée en poudre. Selon l'expérience actuelle cette poudre est mélangée à du sang veineux ce qui constitue un mélange pâteux injectable. Les résultats in vitro apparaissent intéressants et une étude in vivo de la nacre injectable est en cours.

- Moelle osseuse : La moelle osseuse possède des propriétés ostéoinductrices. Elle est proposée comme "additif" à certains matériaux solides, mais est elle-même injectable. Elle a ainsi été utilisée par voie percutanée, isolée ou associée notamment à de la matrice d'os déminéralisé dans le traitement des pseudarthroses.

- Facteurs de croissance, cellules. L'intérêt théorique de ces produits (associés à un vecteur) est le même que pour les biomatériaux classiques, mais l'emploi par voie injectable n'a pas été rapporté.

- Des dérivés du sang, tel que la fibrine ont été proposés comme colles biologiques, éventuellement associés à de la poudre d'os.

- L'acide lactique est un produit naturel du catabolisme musculaire. Cependant les dérivés d'acide lactique expérimentés comme biomatériaux injectables sont d'origine synthétique.

#### Origine végétale :

- Un acide aminé du maïs, la zeine, est employé par voie injectable pour le traitement de tumeurs osseuses vasculaires avec un bon résultat. Cependant cet acide aminé végétal n'est pas utilisé seul mais dans le cadre d'un mélange (Ethibloc) ; de plus une propriété osseuse spécifique de la zeine n'est pas certaine.

- Cellulose. Des dérivés de la cellulose commencent à être évalués en recherche.

#### Origine minérale :

- Le gypse (sulfate de calcium) est utilisé sous forme de plâtre de Paris, notamment comme vecteur d'antibiotiques. Une utilisation injectable est possible, mais d'intérêt plus limité dans ce cas particulier où un abord chirurgical reste indispensable.

- Hydroxyapatite (HAP). L'apatite est une structure minérale naturelle et ce sont les minéralogistes qui l'ont ainsi dénommée. L'HAP est le principal constituant inorganique (minéral) du tissu osseux. L'HAP peut être utilisée par voie injectable (granules d'HAP, véhiculés par un vecteur de type collagène) mais il s'agit alors d'un produit de synthèse, différent de l'HAP naturelle par son origine mais également par sa stochiométrie.

Au total, et en dehors de la chirurgie maxillo-faciale, les biomatériaux naturels constituent sous leur forme injectable un champ prometteur mais encore peu défriché. Les exemples cités plus hauts ne sont pas exhaustifs et apparaissent en partie théoriques. Ils n'ont qu'une valeur indicative, car restent mal connus, mais ils illustrent la variété de ces biomatériaux, tant dans leur nature que leurs applications.

Plusieurs d'entre eux apparaissent potentiellement intéressants, et ils devraient faire l'objet de tests rigoureux et comparatifs sur modèles expérimentaux.

---

**Laboratoire de Pharmacodynamie Clinique  
Centre Oscar Lambret - LILLE**

***Bernard HECQUET, Charles FOURNIER***

---

MICROSPHERES ET IMPLANTS A USAGE THERAPEUTIQUE.  
L'EXPERIENCE DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE  
CLINIQUE.

L'un des axes de recherche du Laboratoire concerne l'**administration loco-régionale contrôlée des médicaments antitumoraux**. Le principe consiste à incorporer l'agent actif antitumoral dans un matériau polymérique vecteur conditionné sous forme de microsphères pour une administration endovasculaire, ou sous forme d'implants pour une administration extravasculaire. La cinétique de libération du principe actif à partir du vecteur polymérique dépend des propriétés physicochimiques du principe actif et du polymère, mais aussi de la méthode de préparation des microsphères ou des implants.

Les travaux réalisés au Laboratoire sur ce sujet sont résumés de manière chronologique dans les paragraphes suivants.

**1) Vectorisation des agents antitumoraux administrés par voie endovasculaire**

Les travaux sur les vecteurs ont débuté par l'incorporation de cisplatine, un agent anticancéreux de la famille des dérivés du platine, dans des microcapsules d'éthylcellulose.

Les microcapsules étaient préparées selon une technique de coacervation [1]. En fonction des paramètres de préparation, la charge des microcapsules en principe actif pouvait varier de 30 à 80% en poids. Pour les microcapsules de charge élevée, 80 à 100% du principe actif étaient libérés progressivement en 24 heures in vitro, selon un processus d'ordre 1.

Ces microcapsules d'éthylcellulose chargées en cisplatine ont ensuite été testées chez le chien, par administration intra-artérielle dans l'artère rénale [2]. Une augmentation très significative des concentrations dans le tissu rénal a été obtenue avec les microcapsules par rapport à l'administration intra-artérielle de la même dose de cisplatine non encapsulé. Par ailleurs, l'exposition systémique au cisplatine était fortement diminuée dans le cas des microcapsules.

Enfin, les microcapsules chargées en cisplatine ont été testées *in vivo* chez l'animal pour leur activité antitumorale [6]. Le modèle tumoral utilisé était le carcinome P22 du rat, qui présente la particularité de se développer en tumeur isolée irriguée par la seule artère épigastrique quand il est implanté dans le bourrelet graisseux inguinal. Globalement, la taille de la tumeur évoluait très rapidement chez les animaux non traités. Chez les animaux traités par les microcapsules de cisplatine, deux types de réponses ont été observés. Dans le premier cas, la croissance tumorale était seulement retardée d'environ 20 jours, puis évoluait de manière parallèle à celle des témoins non traités. Dans le second cas, la taille tumorale n'évoluait pas pendant au moins 120 jours, et environ 50% des animaux ne présentaient plus de tumeur palpable à cette date. Par contre, les animaux traités par la même dose de cisplatine non encapsulé décédaient très rapidement de toxicité systémique aigüe.

## 2) Vectorisation des agents antitumoraux administrés par voie extravasculaire

Les travaux sur les implants polymériques pour administration intratumorale extravasculaire ont été centrés sur un polymère particulier, le poly(lactide-co-glycolide) (PLAGA). Les caractéristiques physico-chimiques du PLAGA en font un matériau "polyvalent", tant au niveau de la diversité des principes actifs qu'il peut incorporer que de ses possibilités d'adaptation à différents profils cinétiques de libération. Par rapport à l'éthylcellulose non biodégradable, le PLAGA présente l'avantage d'avoir une biodégradabilité modulable en fonction des quantités relatives de monomères lactique et glycolique entrant dans sa composition.

Dans une première étape [3], c'est encore le cisplatine qui a été utilisé comme principe actif. L'une des raisons de ce choix était que la radio-opacité de l'atome de platine permettait une détection aisée des implants *in situ* chez l'animal. Des implants ayant différentes vitesses de dégradation étaient déposés dans la capsule rénale chez la souris, et leur devenir était suivi à la fois par visualisation radiographique sur l'animal anesthésié et par dosages de platine résiduel lors du sacrifice des animaux. Il a été montré qu'il était possible d'obtenir avec ces implants une libération continue de cisplatine pendant au moins 3 semaines. D'autre part, comme avec les microcapsules, des taux très élevés de platine étaient détectés dans le tissu rénal par rapport à une administration systémique de cisplatine libre, et les concentrations plasmatiques de cisplatine circulant étaient très faibles.

Dans une seconde étape, nous avons évalué l'intérêt thérapeutique des implants en choisissant comme principe actif non plus le cisplatine mais la vinorelbine, un

agent antitumoral de la famille des vinca-alcaloïdes [4,5]. En effet, le cisplatine, du fait de sa radio-opacité, nous avait semblé très utile comme outil de mise au point des implants, mais sa sensibilité à l'hydrolyse en faisait un mauvais candidat pour des traitements à long terme par implant.

Les implants de PLAGA ont été préparés sous forme de cylindres de 1,2 mm de diamètre et de longueur variable. La charge pondérale en vinorelbine était de 1, 5 ou 20% (p/p). In vitro, la libération de la vinorelbine était d'environ 50% en 6 jours. Chez le rat (en intramusculaire), la libération était plus longue (50% en 14 jours). Sur le modèle de la tumeur leucémique solide P388 chez la souris, les implants se sont révélés plus efficaces que l'administration systémique, permettant la guérison des animaux quand l'implant était administré peu après l'inoculation de la tumeur. Chez le chien, les études pré-cliniques de toxicité ont révélé qu'il était contre-indiqué de placer les implants au niveau d'organes vitaux. En revanche, la nécrose observée au voisinage d'implants déposés dans les tissus cutanés était transitoire et ne provoquait pas de séquelles à long terme. Le terme de ce travail a été un essai clinique d'effet local chez des patients atteints de tumeurs cancéreuses de la sphère ORL. L'administration des implants à l'intérieur de la masse tumorale a pu être réalisée avec succès chez 8 des 9 patients de l'essai, à l'aide d'un simple trocard. A l'exception d'une réaction inflammatoire locale transitoire et aisément traitable, aucune autre toxicité n'a été détectée. Quatorze jours après l'implantation, les patients ont été opérés de leur tumeur et la pièce opératoire analysée. Dans tous les cas, on pouvait observer une zone tumorale nécrotique parfaitement délimitée autour de l'implant, d'un diamètre variant de 0,5 à 3,5 cm. Toutefois, l'action de la vinorelbine administrée localement à dose massive par les implants n'était pas spécifique car, dans les cas de petites tumeurs, son effet nécrotique pouvait atteindre les tissus sains environnants.

### 3) Amélioration des techniques de cathétérisme sélectif par le biais de microsphères très rapidement dégradables

L'un des problèmes majeurs soulevés par les techniques d'embolisation ou de chimioembolisation est la difficulté d'estimer avec suffisamment de précision le territoire qui sera effectivement embolisé par les microparticules injectées. Dans le but de tenter de résoudre ce problème, nous avons préparé des microsphères de dérivé d'hydroxyéthylamidon dont la principale caractéristique est que leur vitesse de délitement in vitro et in vivo peut être ajustée de manière précise (5, 10, 15, 20, 30, ou 45 min.) en fonction des paramètres de préparation. Ces microsphères étant constituées uniquement de matériaux biocompatibles, elles peuvent être administrées avant l'administration de particules réalisant une embolisation définitive, de façon à évaluer sans risque le territoire effectivement embolisé.

Les microsphères ont été testées chez le lapin, par cathétérisme sélectif et embolisation de l'artère rénale sous contrôle angioscopique. Ces travaux sont actuellement soumis pour publication [7].

#### 4) Travaux en cours

Les résultats précédemment obtenus nous ont montré que l'administration par vecteur polymérique exigeait l'emploi de médicaments adaptés. Nous avons donc orienté le choix du principe actif vers des agents non purement cytotoxiques, ayant des mécanismes d'action différents de ceux des médicaments anticancéreux actuellement utilisés: modificateurs de la réponse biologique, anti-facteurs de croissance, anti-hormones, etc... Deux études sont actuellement en cours sur ce sujet:

- La première étude concerne la **suramine**, un agent aux mécanismes potentiels d'action multiple, qui possède entre autres la propriété d'inhiber la fixation de nombreux facteurs de croissance sur leurs récepteurs (FGF, IGF, PDGF, EGF,...). Cet agent s'est révélé efficace dans le traitement de certains cancers, en particulier le cancer de la prostate. Il est par contre très toxique quand il est administré par voie systémique, ce qui risque de compromettre son développement en cancérologie. On peut donc penser qu'une administration locale pourrait améliorer son index thérapeutique. Nous avons à l'heure actuelle préparé des implants de PLAGA contenant de la suramine, et les évaluations pré-cliniques sont en cours sur deux modèles animaux. Le premier modèle est la leucémie P388 solide chez la souris; le second modèle est la resténose artérielle chez le lapin, qui met en jeu une prolifération cellulaire sensible à des mécanismes faisant intervenir les mêmes facteurs de croissance que dans le cas des tumeurs cancéreuses.

- La seconde étude porte sur les **stéroïdes antiangiogéniques**. Des microsphères de PLAGA contenant un corticostéroïde ont été préparées et sont testées sur le modèle de resténose artérielle chez le lapin.

#### 5) Bibliographie (chronologique)

1. Hecquet B., Fournier C., Depadt G., Cappelaere P. Preparation and release kinetics of microencapsulated cisplatin with ethylcellulose. *J. Pharm. Pharmacol.*, 36, 803-807, 1984.
2. Hecquet B., Depadt G., Fournier C., Meynadier J. Uptake enhancement of platinum in the dog kidney by microencapsulation of cisplatin and local injection. *Anticancer Res.*, 6, 65-70, 1986.
3. Hecquet B., Chabot F., Delatorre Gonzales J.C., Fournier C., Hilali S., Cambier L., Depadt G., Vert M. In vivo sustained release of cisplatin from bioresorbable implants in mice. *Anticancer Res.*, 6, 1251-1256, 1986.
4. Hecquet B., Bouffard P., Fournier C., Vert M., Vilain M.O., Vanseymortier L., Caty A., Lefebvre J.L., Adenis L. Local treatment of tumors by Navelbine administered by bioresorbable implants. Preclinical studies. *Symposium Navelbine, Biarritz, Novembre 1989.*

- 
5. Fournier C., Hecquet B., Bouffard P., Vert M., Caty A., Vilain M.O., Vanseymortier L., Merle S., Krikorian A., Lefebvre J.L., Delobelle A., Adenis L. Experimental studies and preliminary clinical trial of Vinorelbine-loaded polymeric bioresorbable implants for the local treatment of solid tumors. *Cancer Res.*, 51, 5384-5391, 1991.
  6. Lambin P., Fournier C., Sensky P.L., Prise V.E., Hecquet B., Roche A., Hirst D.G. Mise au point d'un modèle de tumeur isolée chez le rat pour l'étude de l'intensification de dose par administration locale et libération contrôlée. *4èmes Journées de Pharmacologie Clinique Oncologique, Toulouse, Novembre 1992.*
  7. Fournier C., Hamon M., Wannebroucq J., Hamon M., Petiprez S., Mondo K., Petyt L., Pruvo J.P., Hecquet B. Preparation and preclinical evaluation of bioresorbable hydroxyethylstarch microspheres for transient arterial embolization. (*Soumise à Int. J. Pharmaceut.*).
-

## RESORPTION ET OSTEOGENESE DE DEUX SORTES DE NOUVEAUX CIMENTS PHOSPHOCALCIQUES HYDRAULIQUES UTILISES COMME COMPLEMENT OSSEUX CHEZ LE LAPIN

K.OHURA, G.PASQUIER, B.FLAUTRE, M.C.BLARY, P.HARDOUIN,  
\*M.BOHNER, \*J.LEMAITRE

IRMS, Institut Calot, 62608 Berck-sur Mer

\*Laboratoire de Technologie des Poudres, EPFL, CH-1015 Lausanne

### BUT DE L'ETUDE

Un substitut osseux composé phosphocalcique est ostéoconducteur et peut être remplacé par du tissu osseux. Si ce matériau se présentait sous forme de ciment injectable, il pourrait combler un déficit osseux facilement et parfaitement. Donc il semble que le ciment phosphocalcique représente le substitut osseux idéal.

Le but de cette étude est, de développer le meilleur ciment osseux résorbable, de comparer la rapidité de résorption et le pouvoir d'ostéogénèse de deux sortes de ciments phosphocalciques hydrauliques avec et sans granules de  $\beta$ -TCP.

### MATERIELS ET METHODES

Deux sortes de ciments ( Ciment A:  $\beta$ -TCP( <250  $\mu$ m) 41.7, Sulfate de calcium hémihydraté(CSH) 10.4, Phosphate monocalcique monohydraté(MCPM) 13.0, Eau 34.9, Ciment B:  $\beta$ -TCP( <250  $\mu$ m) 34.9,  $\beta$ -TCP (500-1000  $\mu$ m) 16.3, CSH 8.7, MCPM 10.9, Eau 29.2 (wt%) ) stérilisés par irradiations gamma ont été façonnés en forme de cylindre (  $\varnothing$ 4.75 x 10 mm ) juste avant l'intervention.

Ces deux sortes de cylindres solides ont été comblés dans une cavité distale épiphysaire femorale chez le lapin blanc, race New Zealand, adulte femelle. Une cavité témoin a été utilisée comme contrôle.

Les animaux ont été sacrifiés à 4, 8 et 16 semaines, après l'intervention. Après inclusion dans le PMMA, des coupes longitudinales de 100  $\mu$ m d'épaisseur ont été réalisées à la scie Isomet. Les coupes situées au niveau du diamètre maximal de la cavité ont été microradiographiées et leur repousse osseuse a été évaluée à l'analyseur d'images VIDAS 3D KONTRON par la mesure des surfaces.

### RESULTATS ET DISCUSSIONS

A 4 semaines, la résorption des 2 ciments est assez avancée et les implants sont déjà entourés par de l'os néoformé. Il n'y a pas de différence de résorption entre ces 2 ciments.

A 8 semaines, les deux ciments sont presque résorbés sauf les granules de  $\beta$ -TCP et sont remplacés par de l'os néoformé. Mais la cavité contrôle est devenue plus grande, parce que l'os néoformé dans la cavité a disparu.

A 16 semaines, la repousse osseuse dans les cavités du ciment B est plus abondante que celle du ciment A. Les granules de  $\beta$ -TCP sont absorbés très lentement et favorisent, de ce fait, la stimulation de l'ostéogénèse qui assure son comblement.

### CONCLUSIONS

1) Les deux sortes de nouveaux ciments phosphocalciques hydrauliques ont été résorbées rapidement et ont généré beaucoup d'os dans la cavité créée.

2) En ajoutant des granules de  $\beta$ -TCP au ciment, il a montré une meilleure ostéogénèse pendant une période plus longue.