



# CIMENTS BIOACTIFS EN CHIRURGIE DE RECONSTRUCTION OSSEUSE



*Elise VERRON, Pharm D, PhD*  
*MCU Faculté de Pharmacie, Nantes*



# Etat des lieux en reconstruction osseuse

2

## Composés inorganiques : phosphates de calcium (PCa)

### Céramiques

Composition chimique

HA, TCP, BCP

Formulation

Granules, blocs  
revêtements prothétiques  
suspensions injectables



### Ciments

Composition chimique

Apatitiques, brushitiques

Avantages

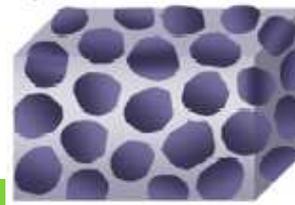
Moulable / Injectable  
Durcissement du matériau *in vivo*  
Faible exothermie lors de la prise  
Pas de contraction de prise  
Résistance mécanique initiale



**CHIRURGIE  
MINI-INVASIVE**

# LIMITES DES SUBSTITUTS OSSEUX

Potentiel ostéogénique



Sites osseux sains

3

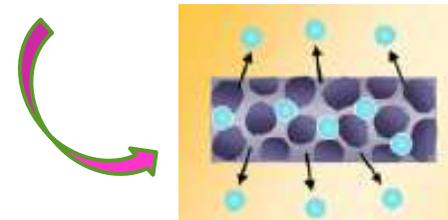
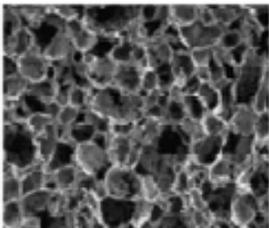
## SUBSTITUTS OSSEUX BIOACTIFS « Drug Combined Device »



CaPs + Agent thérapeutique

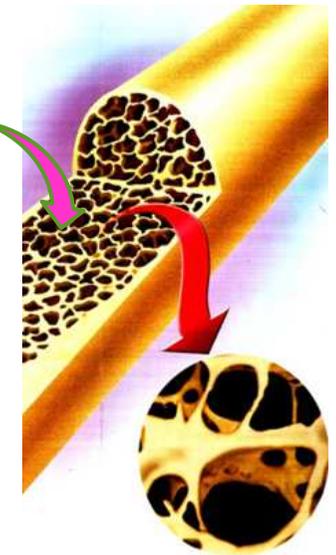


- Propriétés mécaniques initiales
- Remodelage osseux



Libération *in situ*

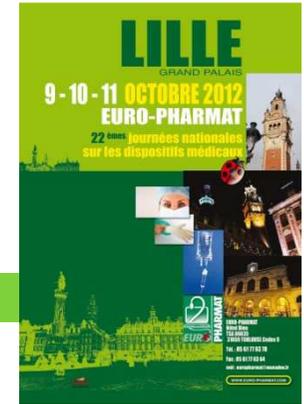
- Amélioration de la biodisponibilité
- Réduction des doses
- Limiter le passage systémique



Os ostéoporotique

# Les substituts osseux bioactifs

4



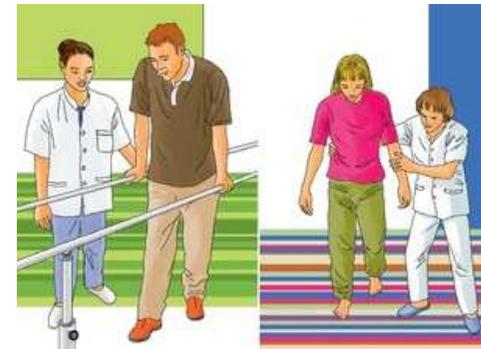
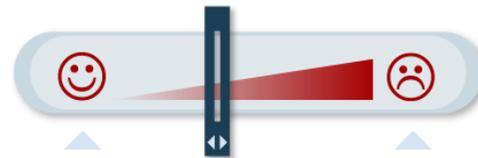
- Apport en chirurgie de reconstruction osseuse
  - La fragilité osseuse liée à l'ostéoporose
  - La stabilisation à long terme de prothèses orthopédiques
  - Les infections osseuses
  - Les tumeurs ostéolytiques
  - La douleur osseuse postopératoire

# La douleur osseuse post-opératoire

5

## Douleur aigüe

J0 à J3 +++  
Excès de nociception



- Douleur au repos & à la mobilisation

Diminution de la mobilité

Reprise fonctionnelle tardive

Kinésithérapie retardée

- Durée d'hospitalisation

Risque d'infections nosocomiales

Coût +++

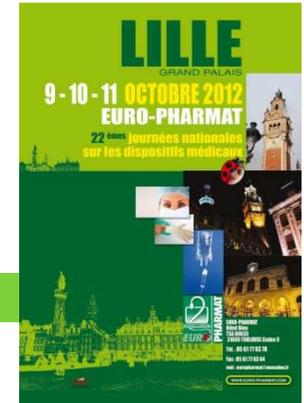
- Chronicité

Retentissements physique  
psychique et social

## GESTION DE LA DOULEUR POST-OPERATOIRE

# Prise en charge thérapeutique

6



## Approche multimodale

### SYSTEMIQUE

➤ **Morphiniques**

Efficacité +++

Tolérance - - -

➤ **Nombreuses associations**

AINS, paracétamol,  
néfopam, kétamine

+

### ANALGESIE LOCO-REGIONALE

➤ **Blocs péricervicaux périphériques**

➤ **Infiltrations**



Score de douleur ↘

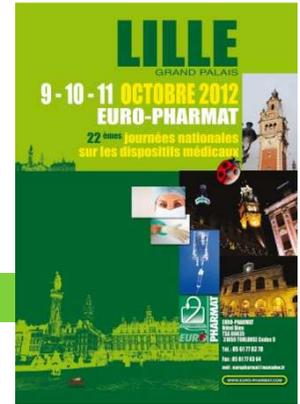
Consommation de morphine ↘

Durée de séjour ↘

Rééducation précoce ...

**EFFICACITE DE L'APPROCHE LOCO-REGIONALE**

# Substituts osseux bioactifs



7

## Phosphate de calcium + bupivacaïne

### **CDA** (calcium déficiente apatite)

Biocompatibilité  
Ostéoconductive

Puissance d'action  
Durée d'action

### Libération *in situ*

#### Granules

Surface spécifique élevée  
Propriétés de compaction



-Efficacité probablement proche  
des infiltrations d'anesthésiques locaux

#### Ciment apatitique

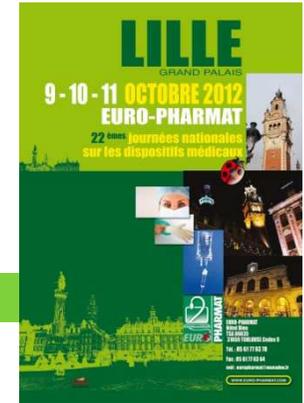
Perspectives d'optimisation  
du vecteur phosphocalcique



-Toxicité limitée

# Substituts osseux bioactifs

8



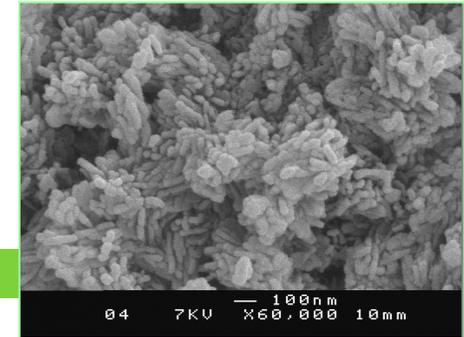
## Phosphate de calcium + bupivacaïne

- Prise en charge de la douleur en chirurgie de reconstruction osseuse après prélèvement osseux
  
- Double approche
  - Reconstituer le capital osseux du patient
    - Application à la prise de greffon d'os iliaque
  
  - Prise en charge de la douleur liée au prélèvement
    - Douleur au site donneur >>> site receveur



# Méthode d'association

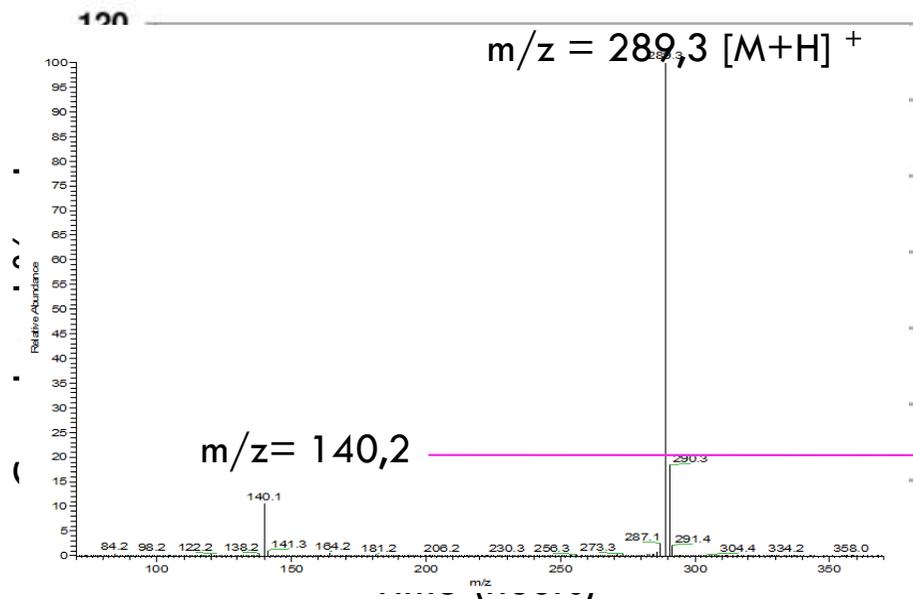
9



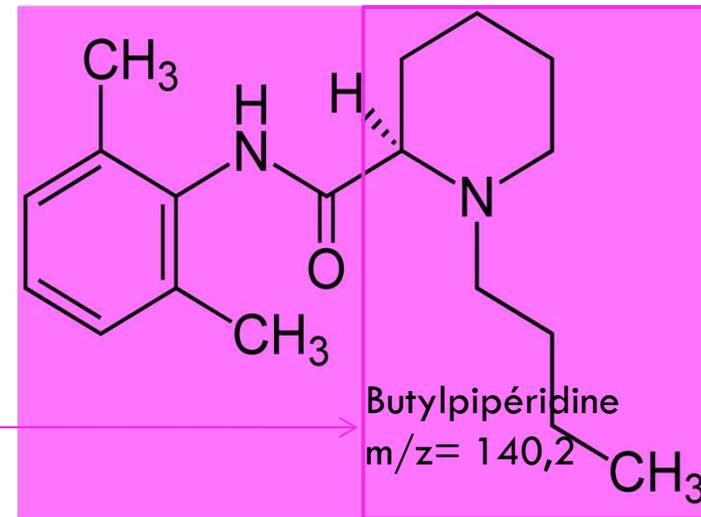
Granules de CDA (MEB)

Adsorption physique de la bupivacaïne

Profil de libération



Analyse par SM



Libération FLASH

- 80% à H5
- 100% à H24

Absence de dégradation

# Evaluation de l'effet analgésique

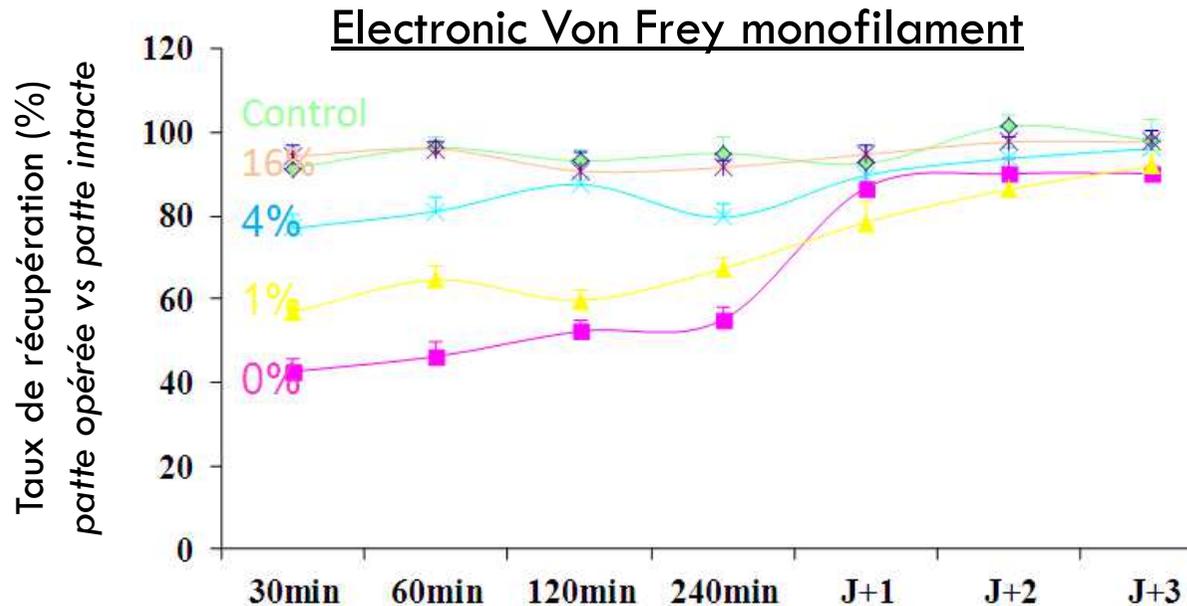
10

## Modèle in vivo d'évaluation de la douleur post-opératoire



Rats Wistar (N=50)  
Défaut osseux unilatéral (3mm)  
Fémur distal (site cortico-spongieux)  
50mg CDA +/- bupivacaine (0-1-4-16% w/w)

Monofilament de Von Frey  
Réponse inflammatoire  
Score neurologique



Seuil de douleur

Effet dose-dépendant

Récupération complète et rapide (30') pour le groupe implanté avec CDA-Bupi 16%

# Preuve de concept « granules de CDA-bupivacaine »

11

## Effet analgésique à court terme sur la douleur liée à un prélèvement fémoral chez le rat

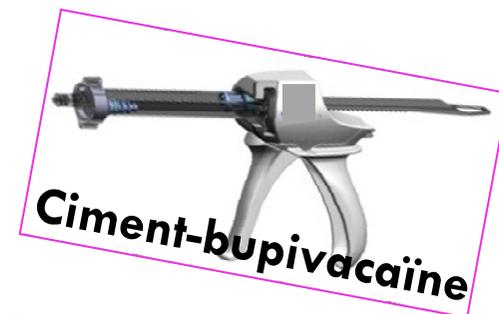
### Limites liées au modèle rat

- Résistance & capacité de récupération
- Modèle non adapté pour l'évaluation de la douleur post-opératoire (> 48h)



### Limites liées à la formulation

- Chirurgicale: Microgranules non adaptés
- Thérapeutique: Retarder la libération





# Ciment bioactif à visée analgésique

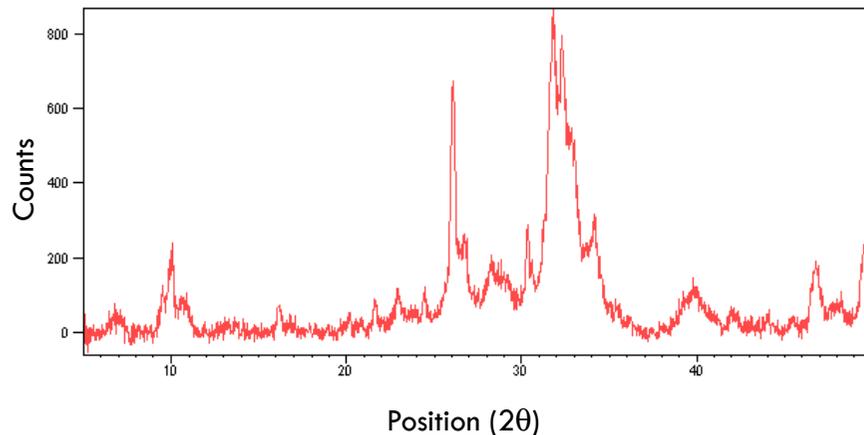
13

## Quelle est l'influence de la bupivacaïne ?

### Réactivité chimique

Obtention de CDA (IR, DRX)

Pas de modification de la phase minérale



### Propriétés intrinsèques

Résistance mécanique

Injectabilité

Viscosité

	CPC	CPC-8%	CPC-16%
Force de compression MPa à 72H	24 (+/- 0.5)	11.92 (+/- 0.5)	4.57 (+/- 0.27)
Temps de prise (min) à 37°C	12 (+/- 1)	15 (+/- 1)	35 (+/- 3)

Modifications dose-dépendantes

## Quid de la dose de bupivacaïne ?

- Potentiel analgésique du ciment
- Propriétés finales du ciment

8%

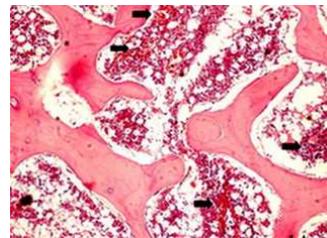
# Ciment bioactif à visée analgésique

14

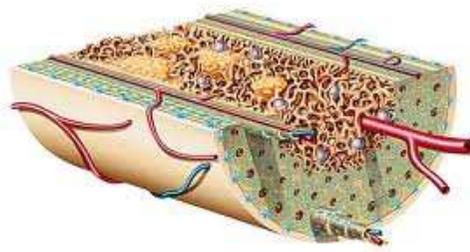
## Caractérisations physico-chimiques

### SECURITE

1. Tolérance locale



2. Toxicité systémique

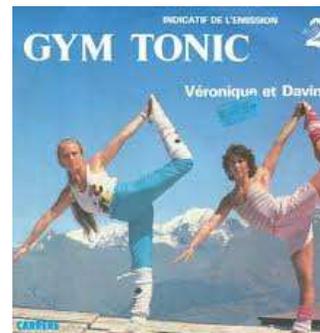


### EFFICACITE THERAPEUTIQUE

1. Reconstruction osseuse



2. Effet analgésique



# Etude de sécurité

15

## 1. Tolérance locale

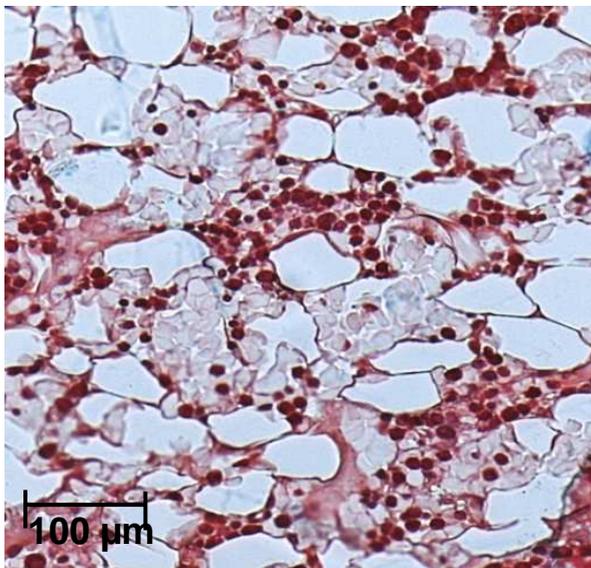
### Modèle *in vivo*

Site d'implantation : fémur proximal de lapin (N=12)

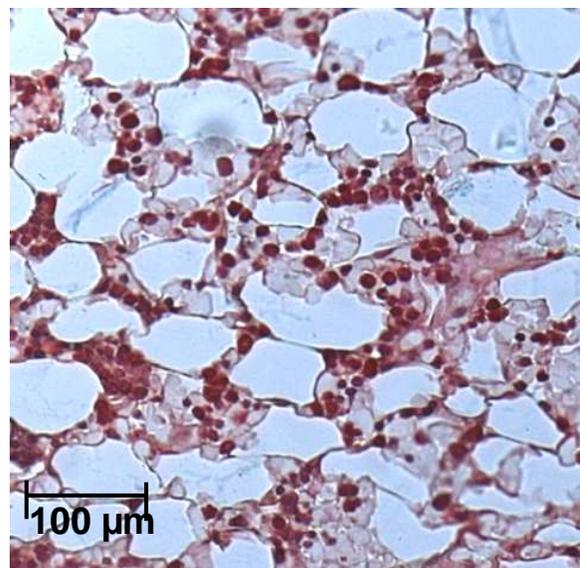
Conditions :

- Fémur traité (CPC-8% ou CPC 16%)
- vs fémur controlatéral (CPC contrôle)

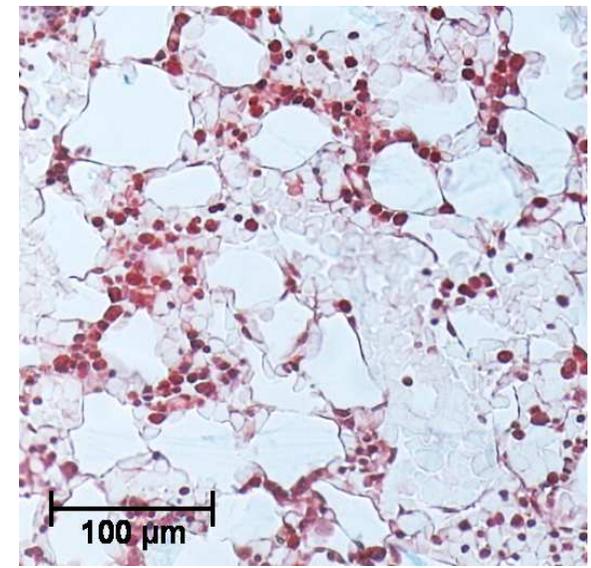
Délai d'implantation : 8 semaines



**Contrôle**



**8%**



**16%**

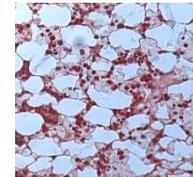
# Etude de sécurité

16

## 1. Tolérance locale = analyse histologique

Absence de fibrose  
Réaction normale de mo  
Excellente biocompatibilité

**Absence de toxicité tissulaire**  
après implantation du ciment bioactif



## 2. Toxicité systémique

Dosages plasmatiques de bupivacaïne

H0-H4-H12-H24-H36-H48-H60 post-implantation

HPLC couplée avec détecteur à barrette de diodes (LLOQ = 62.5 ng/mL)

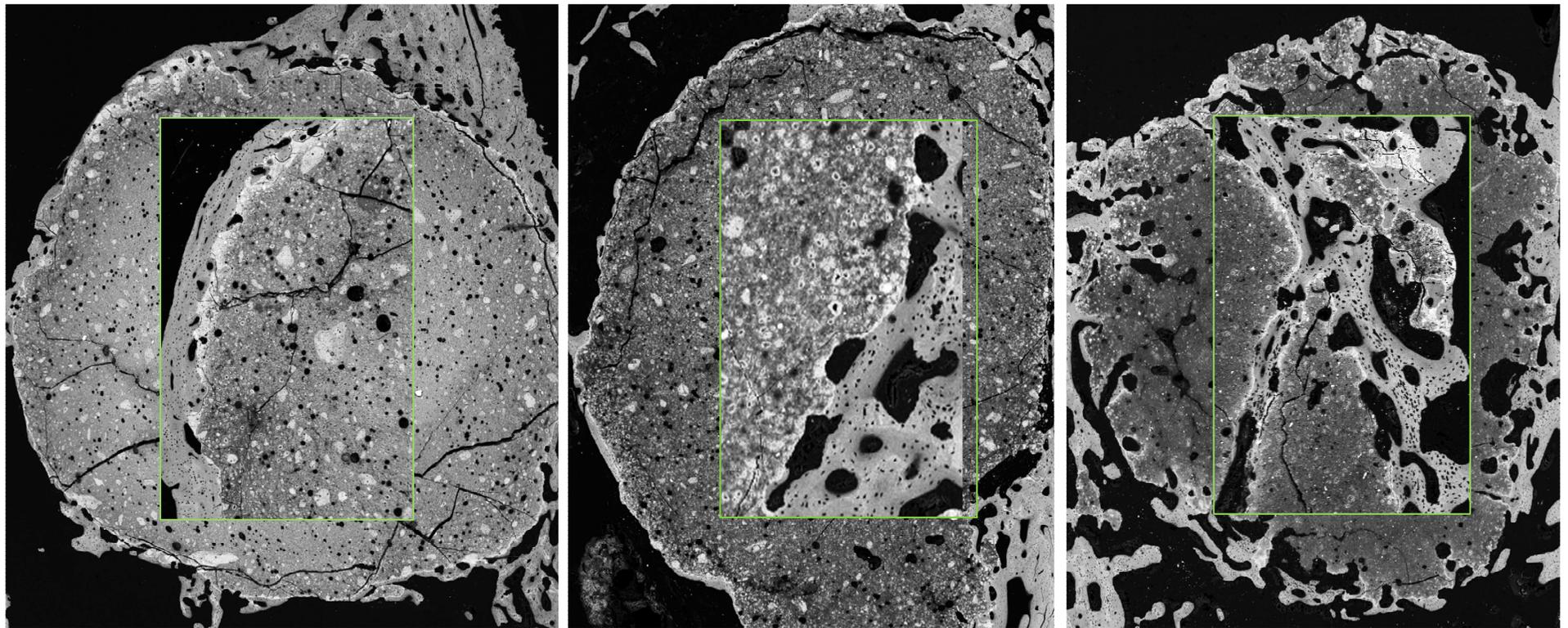
Observation de l'animal : pas de manifestations cardio-vasculaires

**Absence de toxicité systémique** après implantation du ciment bioactif

# Etude d'efficacité thérapeutique

17

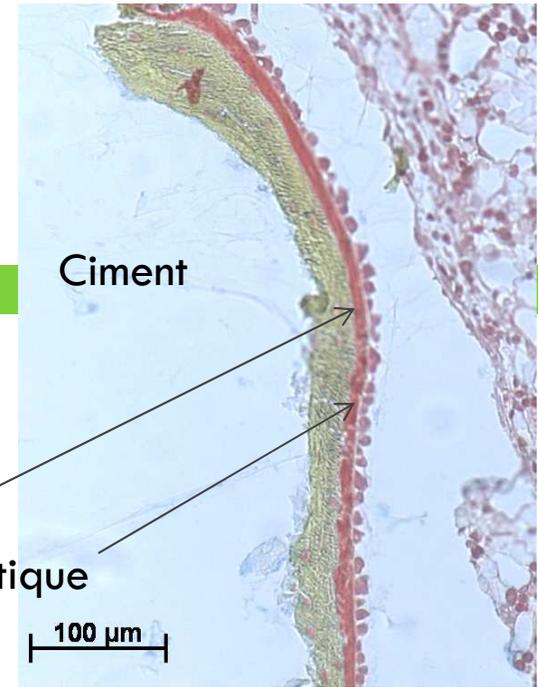
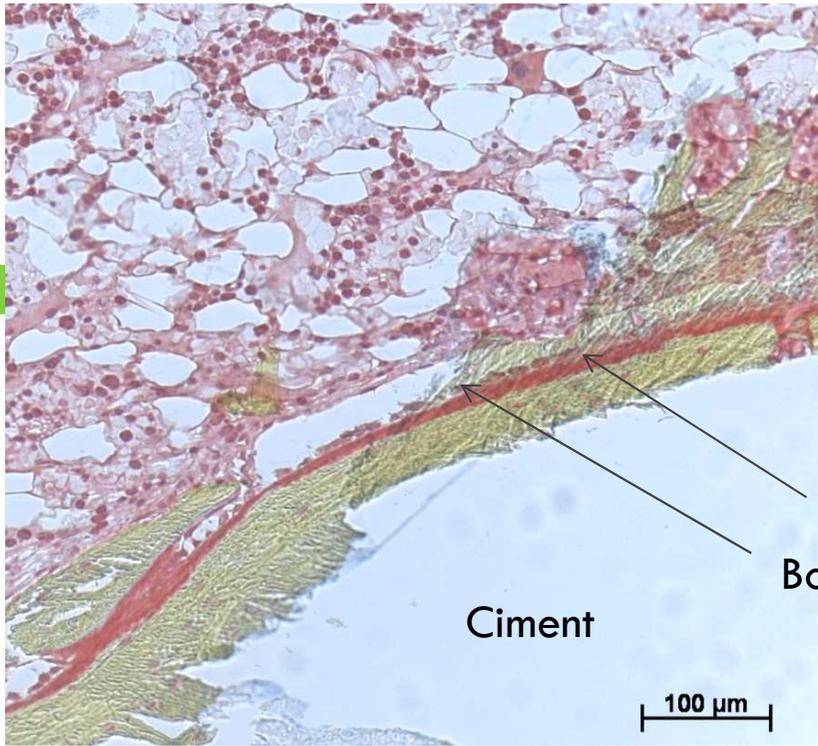
## 1. Ostéointégration du ciment



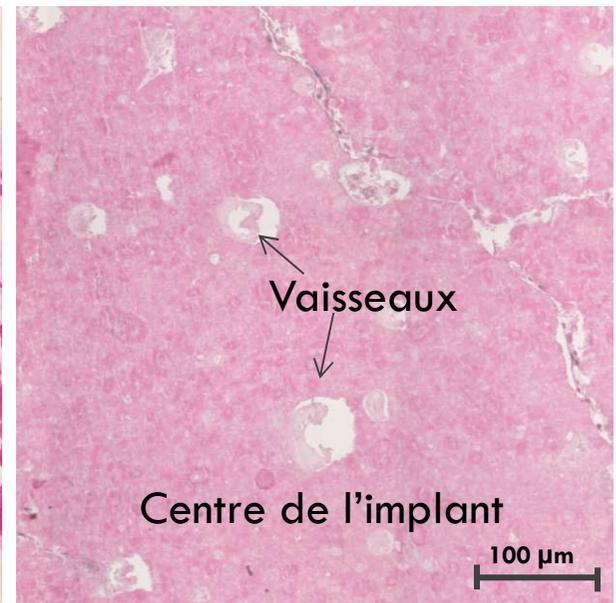
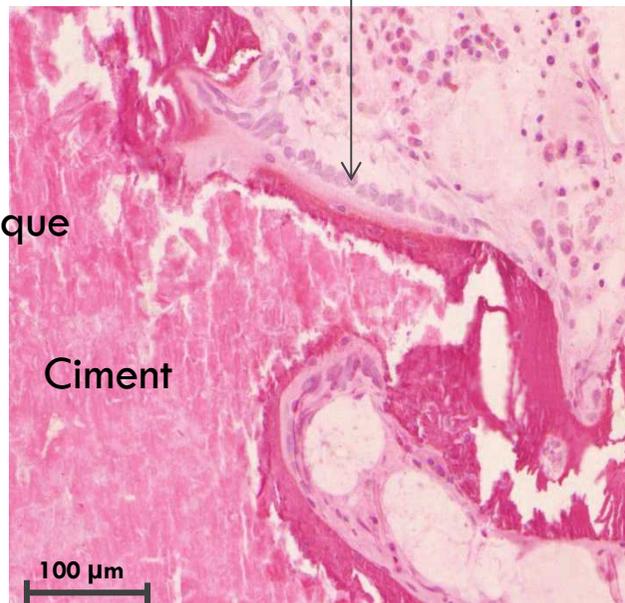
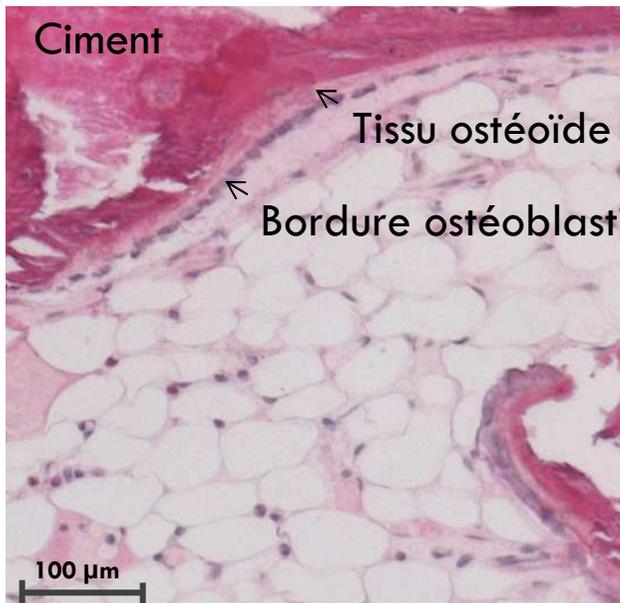
**CPC contrôle**

**CPC-8%**

**CPC-16%**



### Bordure ostéoblastique

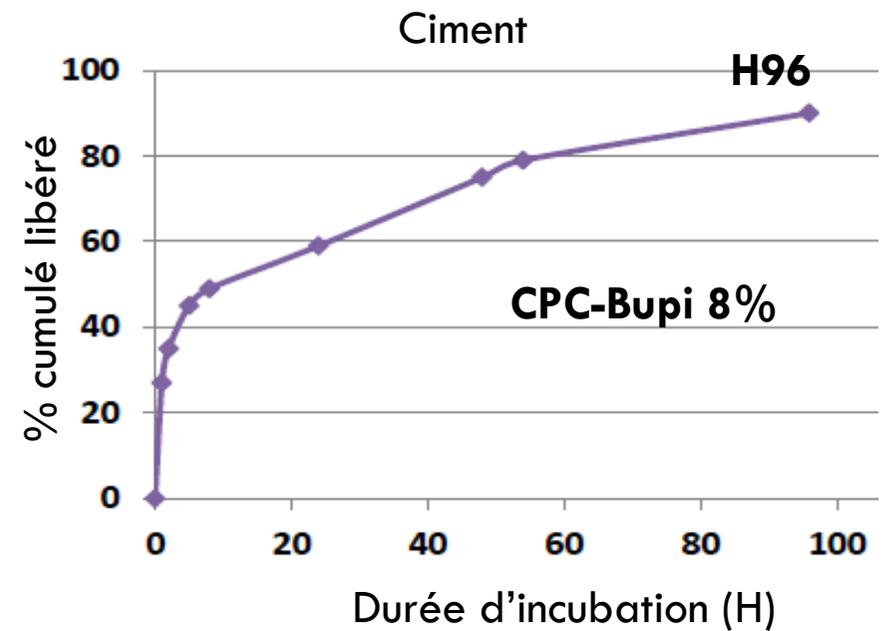
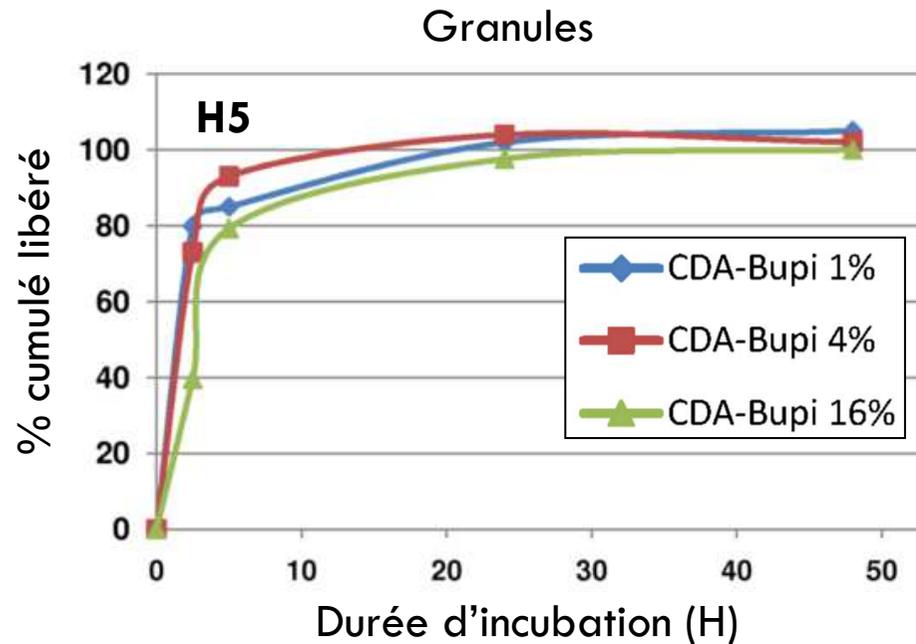


# Etude d'efficacité thérapeutique

19

## 2. Effet analgésique

✓ Etude *in vitro* : profil de libération de la bupivacaïne



**Influence de la formulation de la CDA sur le profil de libération de la bupivacaïne**

# Etude d'efficacité thérapeutique

20

## 2. Effet analgésique

✓ Etude *in vivo* : modèle lapin

Score locomoteur

Inflammation

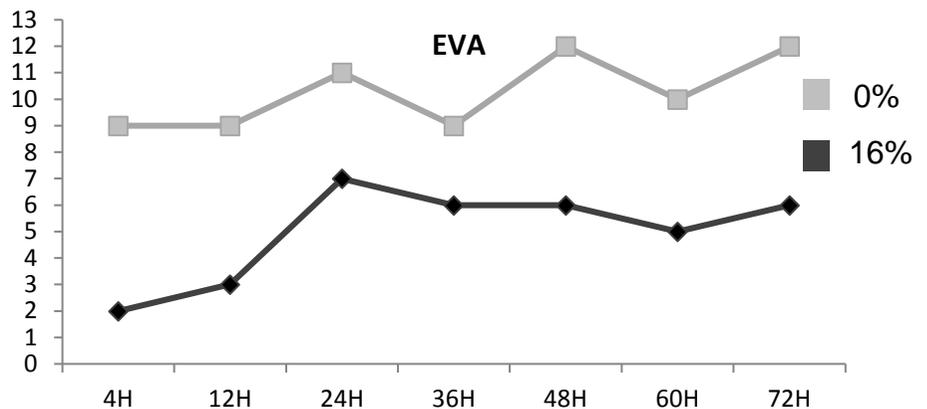
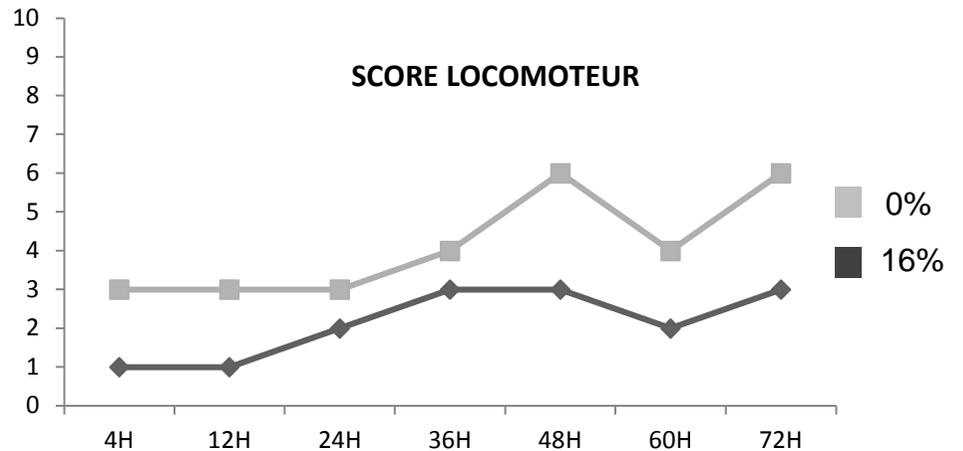
Echelle Visuelle Analogique

Hyperalgésie mécanique

Résultats : une tendance !

Limite : sensibilité du modèle

Modèle non validé

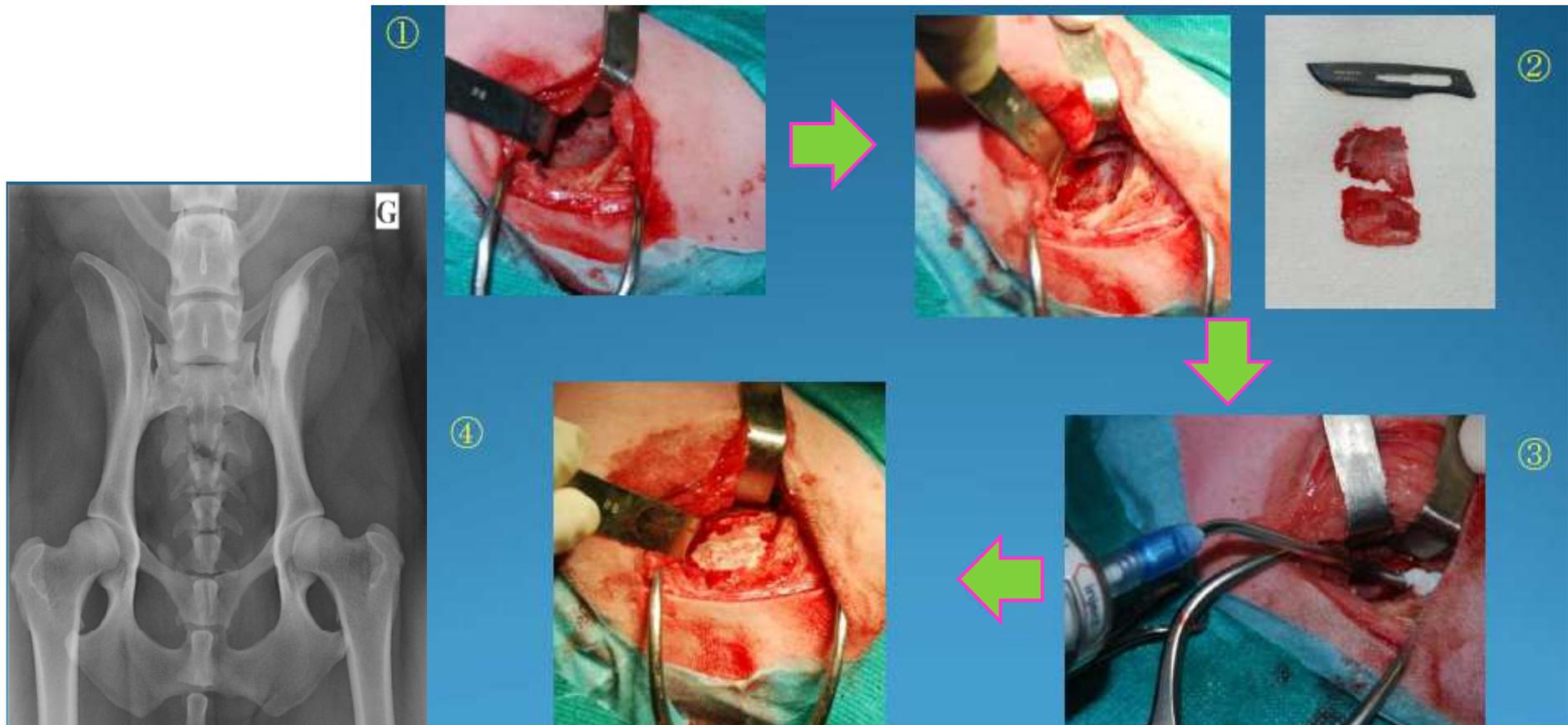


# Etude d'efficacité thérapeutique

21

## 2. Effet analgésique

✓ Etude *in vivo* : modèle chien « Comblement après prise de crête iliaque »



Radiographie postopératoire  
immédiat (Oniris)

# Etude d'efficacité thérapeutique

22

## 2. Effet analgésique

✓ Etude *in vivo* : modèle chien

Comblement après prise de crête iliaque

Score de boiterie

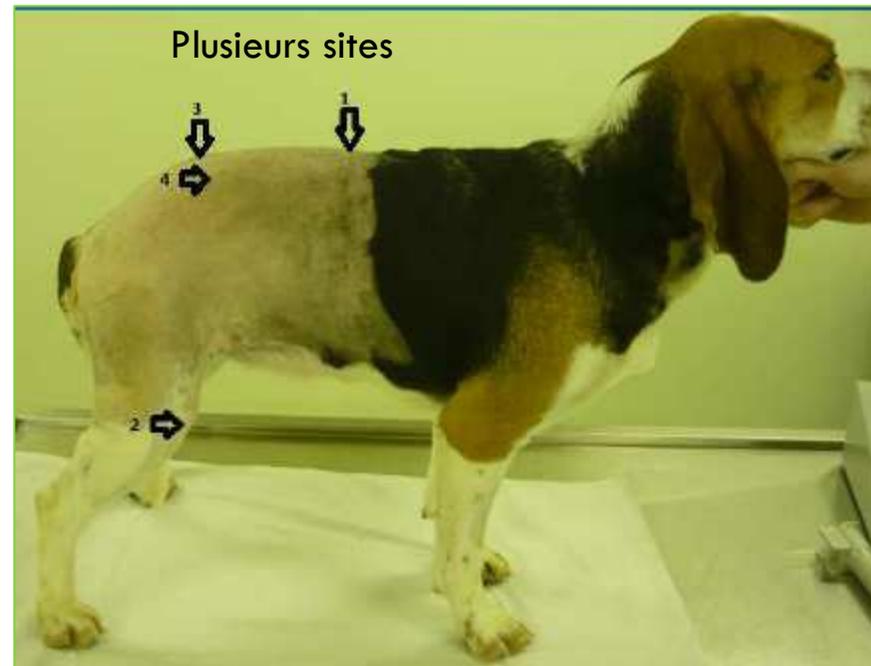
Grille 4A-Vet

EVA

Mesure de sensibilité



Von Frey électronique



# Ciment bioactif à visée analgésique

23

**Preuve de concept** : granules of CDA + bupivacaïne

1. Influence de la formulation sur la libération de la bupivacaïne
  - Optimisation de la formulation: ciment apatitique
2. Influence du taux de bupivacaïne sur les propriétés du ciment
  - Taux final: 8% de bupivacaïne

Caractérisations  
physico-chimiques



**SECURITE**

1. Tolérance locale
2. Toxicité systémique



**EFFICACITE THERAPEUTIQUE**

1. Ostéointégration
2. Effet analgésique

24

Merci de votre attention



UNIVERSITÉ DE NANTES

UFR Pharmacie



CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE NANTES



INSERM U791



Chimie Et Interdisciplinarité: Synthèse, Analyse, Modélisation

UMR CNRS 6230

# 1. FORMATION OSSEUSE



CIMENT PCa

PRINCIPAL MODE D'ACTION  
SUBSTITUT OSSEUX

COMPOSITION CHIMIQUE

STRUCTURE

Impact sur les propriétés  
(mécaniques, rhéologiques...)

ACTION ANCIENNAIRE  
DRUG DELIVERY SYSTEM

- ASSOCIATION AVEC L'AGENT THERAPEUTIQUE
  - Association physique : surface spécifique, cristallinité ...
  - Association chimique : substitution ionique, chimisorption ...
  - Absence réaction exothermique
  - Absence de produits de dégradation
- PROFIL DE LIBERATION DE L'AGENT THERAPEUTIQUE
  - libération flash (antibiothérapie...)
  - libération prolongée (AL, IRO ...)

Selon les  
exigences  
cliniques

ATB  
Antalgiques  
Anticancéreux  
IRO  
...



# 2. EFFET THERAPEUTIQUE