

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 24.01.95.

⑫③ Priorité : 29.01.94 KR 9401632; 11.01.95 KR 9500382.

⑫④ Date de la mise à disposition du public de la demande : 04.08.95 Bulletin 95/31.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦① Demandeur(s) : SE-HYUN CHO — KR.

⑦② Inventeur(s) :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : Cabinet Bemasconi & Vigier.

⑤④ Composition de billes de ciment pour la chirurgie orthopédique et son procédé de fabrication.

⑤⑦ La présente invention concerne des billes de ciment pour la chirurgie orthopédique et leur procédé de fabrication.

Ainsi, la présente invention est destinée à obtenir un effet bactéricide direct par implantation des billes de ciment dans un espace mort, généré après la première excavation, et à réduire la toxicité d'antibiotiques systémiques et le risque de récurrence, par mélange d'antibiotiques à large spectre, thermiquement stables et efficaces contre de nombreux microorganismes sensibles, comprenant; un mélange de 5 à 10 g de Ticarcilline, de 5 à 10 g de Céfazoline, de 5 à 10 g de Tobramycine et de 5 g de Vancomycine; une homogénéisation de 20 à 25 cc de poudre d'un mélange d'antibiotiques avec 120 cc de ciment en poudre; un mélange de cette poudre homogénéisée avec 20 à 30 cc de ciment liquide; le découpage de celui-ci sous forme d'un chapelet pendant le processus de durcissement; le passage d'une aiguille et de fil à travers elles de façon à former une chaîne de billes de ciment à mélange d'antibiotiques.



5

10

15 Composition de billes de ciment pour la chirurgie
orthopédique et son procédé de fabrication.

Domaine de l'invention.

20 La présente invention a trait à la réalisation d'une
composition de billes de ciment pour la chirurgie
orthopédique et sa méthode de fabrication et plus
particulièrement, à une méthode d'utilisation des billes
de ciment mélangées à des antibiotiques qui sont
efficaces dans le traitement de l'ostéomyélite aiguë ou
25 chronique et de nombreuses infections du système musculo-
squelettique.

Description de l'art antérieur.

30 L'ostéomyélite chronique est connue pour être l'une
des maladies les plus difficilement soignable dans le
domaine orthopédique car elle présente souvent une
fréquence élevée de réapparition et de résistance au
traitement en produisant des organismes résistant aux
antibiotiques par production de réactions médicamenteuses
relatives à la prise régulière et à long terme
35 d'antibiotiques.

Par ailleurs, il semble qu'aujourd'hui, l'incidence d'ostéomyélites chroniques s'accroisse à cause de l'augmentation des traumatismes et des fractures ouvertes dûs aux accidents de la route et aux blessures industrielles par comparaison avec le passé quand l'ostéomyélite aiguë en était la cause prépondérante (J. of Korean Orthop. Assoc. 24 : 549-556, 1989).

L'ostéomyélite chronique a toujours été un embarras clinique à cause de sa résistance au traitement et sa tendance fréquente à la réapparition. Par ailleurs, de nombreux facteurs peuvent jouer un rôle dans cette difficulté de traitement, tels que l'hypertrophie périostale, le cortex sclérotique, le sequestre et la sclérose des tissus avec une faible vascularisation aux alentours de l'os. Jusqu'à présent, de nombreuses méthodes de traitement ont été proposées pour pallier ces problèmes.

L'excavation, qui est une méthode essentielle d'éradication de la partie de l'os infectée et séquestrée, a été largement acceptée en tant que méthode de chirurgie des ostéomyélites chroniques. Toutefois, quelques controverses sont apparues concernant l'aménagement de l'espace mort, qui est toujours généré après excavation, telle que greffe d'un pédicule de muscle, irrigation continue et insertion de gaze vaselinée.

Le curetage, largement utilisé pour le traitement total de l'ostéomyélite, produit toujours l'espace mort et son aménagement est l'un des paramètres importants décidant de l'issue finale des traitements.

En 1970, Buchholz et Engelbrecht ont utilisé les premiers de la gentamycine contenue dans du ciment à os dans la fixation à l'os d'un implant complet de hanche en vue de la prévention de l'infection post-opératoire basée sur l'espoir que le ciment pourrait relarguer les

antibiotiques pendant une certaine durée (Buchholz. H. W., und Engelbrecht, H. : Uber die Depotwirkung einiger Antibiotica bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos, Chirurg, 41 : 511-515, 1970).

5 En 1976 Klemm, et en 1978, Wahlig ont fait état de résultats satisfaisants dans le traitement de l'ostéomyélite chronique par implant de gentamycine contenue dans des billes de ciment dans l'espace mort après excavation (Klemm, K: Treatment of chronic bone
10 infection with gentamicyne-PMMA beads, Accident Surg., 16 : 5-7, Special Issue ; gentamicyne-PMMA Beads, 1976) (Wahling, H., Dingeldein, E., Bergamann, R. and Reuss, K. : the release of gentamycine from polymethylmethacrylate beads. J. Bone und Joint Surg.,
15 60-B : 270-275, 1978).

Le mécanisme de libération d'antibiotiques par des billes de ciment est une autre polémique.

Selon Bayston, Klemm et Buchholz, les antibiotiques sont relargués autour des billes par diffusion, celle-ci
20 apparaissant parallèlement au gradient de concentration (Bayston, R. and Milner, R.D.G. : The sustained release of antimicrobial drugs from bone cement. J. Bone and Joint Surg., 64-B : 460-464, 1982). Mais, Baker et al. ont suggéré que l'antibiotique était relargué par
25 écoulement direct à travers toute une série d'espaces et de crevasses intercommuniquant dans le ciment, plutôt que par diffusion (Baker, A.S. and Greenham, L.W. : Release of gentamycine from acrylic bone cement. J. Bone and Joint Surg., 70-A : 1551-1557, 1988).

30 Il existe donc deux opinions différentes à propos de la durée de libération de l'antibiotique. La concentration maximale d'antibiotiques dans le fluide tissulaire après implant a été mesurée 1 à 3 heures postopératoires et l'effet antibactérien a duré de une à
35 trois semaines. (Pickneil, B., Mizen, L. and Sutherland,

R. : Antibacterial activity of antibiotics in acrylic bone cement. J. Bone and Joint Surg., 59-B : 302-307, 1977). Hoff et al. ont démontré que l'effet persistait pendant 7 mois (Hoff, S.F., Fitzgerald, R.H. and Kelly, P.J. : The depot administration of Penicillin G and gentamycine in acylic bone cement. J. Bone and Joint Surg. 63-A : 798-804, 1981).

On a démontré que les billes de ciment utilisées, qui contenaient seulement de la gentamycine ou deux ou trois autres sortes d'antibiotiques, et qui étaient préparées directement par des médecins dans les salles d'opération, avaient plusieurs désavantages, tels ceux qui vont suivre : la sensibilité des bactéries était limitée ; la concentration dans chaque bille de ciment n'était pas uniforme ; la méthode était employée seulement pour des préparations expérimentales ; elle ne pouvait pas être utilisée pour la fabrication à l'échelle commerciale.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION.

Un des objets de la présente invention est la fabrication à échelle commerciale de billes de ciment à mélange d'antibiotique permettant de couvrir un panel aussi important que possible de microorganismes responsables sensibles.

La présente invention a été appliquée cliniquement comme suit.

Chez 31 patients atteints d'ostéomyélite chronique, les microorganismes responsables ont été identifiés par culture bactérienne telle que représenté en Tableau 1.

L'identification de la répartition des microorganismes responsables a été suivie par la sélection des antibiotiques adéquats sensibles à la plupart d'entre eux, et par la stabilité vis à vis de la chaleur produite durant la préparation des billes. Les antibiotiques adéquats et la proportion du mélange sont

représentés dans le Tableau 2.

Tableau 1. Microorganismes Responsables de l'Ostéomyélite Chronique.

5

Microorganisme	Cas n°
Staphylococcus aureus	
Coagulase (+)	21
Coagulase (-)	2
10 Pseudomonas	9
Enterobacter	5
E.coli	3
Streptococcus groupe D	1
Serratia	2
15 Proteus vulgaris	1
Acinetobacter	2
Aucun	10

Tableau 2. Cocktail de Billes Antibiotiques.

20

- | | |
|---------------------------------|---------|
| 1) Pénicillines, Ticarcilline | 5 -10 g |
| 2) Céphalosporines, Céfazoline | 5 -10 g |
| 3) Aminoglycosides, Tobramycine | 5 -10 g |
| 4) Vancomycine | 5 g |

25

Quatre poudres antibiotiques, sélectionnées en fonction des résultats de sensibilité, sont totalement mélangées sous conditions stériles puis mélangées de façon homogène avec le ciment en poudre (polyméthylméthacrylate). Le ciment en poudre, produit commercialisé en paquet unitaire de 40 g (120 cc), devrait être mélangé avec les antibiotiques à la proportion volumétrique de 20-25 cc : 120 cc, il est

30

préférable de mélanger 20 à 25 cc d'antibiotiques avec 120 cc de ciment en poudre car un excès de plus de 25 cc en antibiotiques rend le durcissement du ciment difficile.

5 Ce mélange de poudres d'antibiotiques et ciment est mélangé avec 20 à 30 cc de ciment liquide (monomère de méthylméthacrylate).

10 Pendant ce processus de durcissement, les billes de ciment sont mises sous forme de chapelet en les coupant à un diamètre d'environ 5 mm puis en faisant passer à travers eux une aiguille et un fil jusqu'à obtention de billes de ciment contenant des antibiotiques selon la présente invention.

15 Le nombre de billes de ciment dépend de la taille de l'espace mort produit par curetage et est habituellement de l'ordre de 50 à 200. La concentration en antibiotiques libérés par les billes, estimée 30 jours après implant est supérieure à 60 fois la CBM (Concentration Bactérienne Minimale), montrant l'effet bactéricide
20 suffisant et ne présente pas de toxicité systémique de par la concentration négligeable en antibiotiques dans le sang.

L'invention est décrite plus en détail par les exemples, ci-après exposés, de billes de ciment fabriqués
25 et de traitement les utilisant.

Exemple de préparation.

5 g de Ticarcilline, 5 g de Cefazoline, 5 g de Tobramycine et 5 g de Vancomycine sont entièrement mélangés sous conditions stériles jusqu'à obtention de
30 25 cc de poudre d'un mélange d'antibiotiques et ensuite 40 g (120 cc) de ciment en poudre (résine de polyméthylméthacrylate/PMMA) est ajouté et homogénéisé.

La poudre homogénéisée est mélangée à 30 cc de ciment liquide (monomère de méthylméthacrylate), agitée de façon
35 à obtenir un durcissement lent progressif, et au milieu

de la phase pâteuse, les billes sont coupées à 5 mm de diamètre et en forme de chapelet, pour obtenir environ une centaine de billes de ciment, à travers lesquelles on fait passer ensuite une aiguille et du fil.

5 Exemple de traitement.

31 patients atteints d'ostéomyélite chronique sont sélectionnés en vue de ce traitement.

La distribution suivant l'âge et le sexe est représentée dans le Tableau 3.

10

Tableau 3. Distribution selon l'Age et le Sexe.

Age	Homme	Femme	Total
11 - 20	1	1	2
21 - 30	4	1	5
31 - 40	8	3	11
41 - 50	5	2	7
51 - 60	3	1	4
plus de 61	1	1	2
Total	22	9	31

15

20

La durée de la maladie (depuis l'apparition de la maladie à l'opération avec les billes de ciment) est représentée, ci-après, en Tableau 4.

Tableau 4. Durée de la Maladie.

5	Durée	Cas n°
	6 mois - 2 ans	13
	2 - 5 ans	11
	5 - 10 ans	3
	> 10 ans	4
	Total	31

10 Les causes de l'ostéomyélite chronique sont représentées ci-après en Tableau 5.

Tableau 5. Causes d'Ostéomyélite Chronique.

15 20	Causes	Cas n°
	Ostéomyélite Hématogène	13
	Fracture ouverte	11
	Infection postopératoire	3
	Lésion par perforation	1
	Lésion par coup de feu	1
	Inconnue	2
	Total	31

25 Le nombre de cas en fonction de la localisation de la lésion est représenté, ci-après, dans le Tableau 6.

Tableau 6. Localisation de la Lésion.

	Localisation	Cas n°
5	Tibia	14
	Fémur	12
	Humérus	2
	Radius	2
	Cacanéus	1
10	Total	31

Procédure chirurgicale.

Chez 31 patients atteints d'ostéomyélite chronique l'excavation a été réalisée avec le souci de minimiser la lésion vasculaire qui suit le débridement de tissus mous, par incisions précautionneuse entre les régions myocutanés.

Les billes de ciment à mélange d'antibiotiques, préparés selon la présente invention, sont implantées dans l'espace mort et la blessure est refermée.

Les billes de ciment sont éliminées après quatre semaines environ et l'espace mort est comblé par des greffes d'os frais.

Résultats du traitement.

Les résultats du traitement furent très satisfaisants.

Dans 17 cas, il y a eu guérison complète de l'ostéomyélite chronique et dans les 10 autres cas, réapparition, mais ils présentaient des espaces morts très propres, ce qui confirme l'effet antibactérien des billes de ciment. 7 cas de réapparition sur 10 ont été guéris par simple curetage et 3 ont nécessité un curetage et une greffe d'os. Il a été vraiment désolant que les 4 cas restants aient dûs être amputés à cause de

complications au niveau de la fracture pathologique ou de carcinome à cellules squameuses.

Le Tableau 7 présente les résultat du traitement.

5 Tableau 7. Résultats du Traitement.

	Résultats	Cas n°
10	Guéri	17
	Récidive mais bonification par	
	a) curetage	7
	b) curetage et greffe d'os	3
	Amputé	4
15	Total	31

20 Comme cela a été discuté précédemment, dans le cas d'une utilisation de billes de ciment selon la présente invention après excavation, leur effet dans le traitement de l'ostéomyélite chronique a été excellent, en permettant un effet bactéricide prolongé pendant une longue période dans l'espace mort environnant.

25 La méthode conventionnelle d'administration systémique d'antibiotiques en laissant l'espace mort tel quel, a souvent été un échec compte tenu de la perte économique, de la toxicité systémique due à une administration à long terme, et du fort taux de récurrence.

30 Les avantages des billes de ciment à mélange d'antibiotiques selon la présente invention sont résumés, ci-après :

(1) Comme seulement une faible quantité, voire nulle, d'antibiotiques est administrée systématiquement, l'effet secondaire est très faible.

(2) C'est économique car il n'est pas nécessaire d'administrer les antibiotiques coûteux pendant une longue période (c'est-à-dire que le coût médical peut être réduit).

5 (3) L'implantation de billes de ciment et la fermeture de la lésion permet un pansement simple et une période d'hospitalisation courte (c'est-à-dire qu'une réduction du coût d'hospitalisation peut être espérée).

10 (4) La faible vascularisation autour de l'aire de tissu atteints d'ostéomyélite chronique ne permet pas une approche efficace de l'antibiotique même lorsque l'antibiotique est administré systémiquement à forte concentration. Mais, la présente invention a un effet bactéricide direct de par l'implantation dans l'espace
15 mort.

(5) On a découvert qu'une quantité importante d'antibiotique, suffisante pour stériliser l'os environnant après excavation, été libérée par les billes de ciment.

20 Voilà pourquoi, la présente invention doit être excellente et efficace dans le traitement de l'os et des infections associés.

REVENDECATIONS

1. Billes de ciment pour chirurgie orthopédique, qui sont composées de ;

20 à 25 cc de poudre d'un mélange d'antibiotiques, constitué par 5 à 10 g de Ticarcilline, 5-10 g de Céfazoline, 5 à 10 g de Tobramycine et 5 g de Vancomycine, et 120 cc de ciment en poudre et ; 20 à 30 cc de ciment liquide.

2. Procédé pour la fabrication de billes de ciment contenant un mélange d'antibiotiques pour chirurgie orthopédique ; par mélange de 5 à 10 g de Ticarcilline, 5 à 10 g de Céfazoline, 5 à 10 g de Tobramycine et 5 g de Vancomycine sous conditions stériles, par ajout et homogénéisation de 120 cc de poudre de ciment (polyméthylméthacrylate) à 20 à 25 cc d'une poudre de mélange d'antibiotiques et ; par mélange de cette poudre homogénéisée avec 20 à 30 cc de ciment liquide ; par découpe de morceaux de 5 mm de diamètre pendant la phase de durcissement ; par passage d'une aiguille et de fil à travers ceux-ci de façon à former des chaînes de billes de ciment contenant un mélange d'antibiotiques.