

TCH[®]



INJERTO OSEO

CERAMICA FOSFOCALCICA DE SINTESIS

kasios[®]

BONE SUBSTITUTES



CE
0459

Sumario

Características del TCH

Cerámica de síntesis
Composición química
Resistencia en compresión
Seguridad biológica

Experimentación animal

Protocolo
Resultados
Osteoconducción
Osteointegración
Reconstrucción ósea
Resorción de la cerámica

Revista clinica multicentra

Resumen : con respecto a 138 casos

Publicaciones

Características del TCH

Cerámica de síntesis.	
Composición química :	75% Hidroxiapatita (HAP) 25% Fosfato Tricalcico β (TCP)
Formas :	gránulos de 2-3 mm bastonillos - bloques - cylindros - cuñas
Porosidad interconexa :	60-80%
Tamaño de poros :	200 a 500 micrones.
Esterilización :	Rayos Gamma con una dosis mínima de 25 kGy
Resistencia en compresión :	1 a 5 MPa (granulos - bastoncillos) ; > 5 MPa (bloques - cuñas - cilindros)

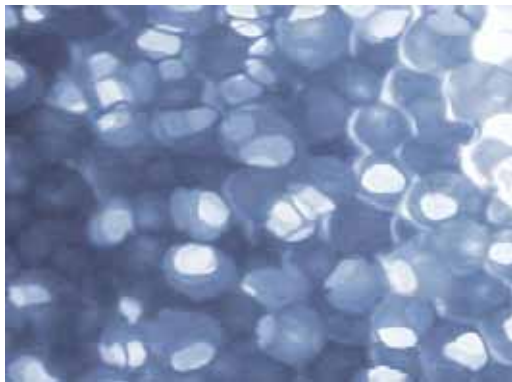
1. Cerámica de síntesis

La cerámica es una materia inorgánica, que no es metálica, elaborada artificialmente partiendo de mezclas de minerales en polvo dentro de una argamasa, consiguiendo una suspensión líquida cuya temperatura y presión se ven aumentadas para realizar el proceso llamado sinterización.

Se distinguen entre las cerámicas, las cerámicas de síntesis o cerámicas técnicas que difieren de las cerámicas artesanales al ser elaboradas de forma industrial con lo cual están controladas la composición de las mezclas y las etapas de la sinterización.

Una cerámica esta caracterizada por su microestructura que describe la ubicación de los cristales de polvo, sus dimensiones, su composición y las relativas proporciones de fase cristalina e amorfa. En regla general, en una cerámica, los cristales de minerales (granos en polvo) se encuentran soldados entre si por una fase amorfa (que tiene la estructura de un vidrio) constituyen las juntas de los granos cuyas composiciones son funciones de los granos y de la suspensión.

El TCH es elaborado con un polvo obtenido por precipitación química. Este polvo es mezclado con agua y con un agente porogeno bajo el aspecto de bolitas calibradas. Una sinterización de 1200°C permite una solidificación de la suspensión por sublimado del agente porogeno y fusión parcial de los cristales. La utilidad del agente porogeno reside en la obtención de poros interconectados de controladas dimensiones.



Poros interconectados

La macroporosidad del TCH ha sido establecida para conseguir una colonización ósea óptima. Todas las publicaciones reconocen que la talla óptima para los poros se sitúa entre 200 y 500 micrones. La interconectividad de los poros permite un crecimiento óseo que se realiza por penetración progresiva de la periferia hacia el centro del implante.

2. Composición química

El TCH es una cerámica bifásica por consiguiente realizada por una mezcla de fosfatos de calcio :

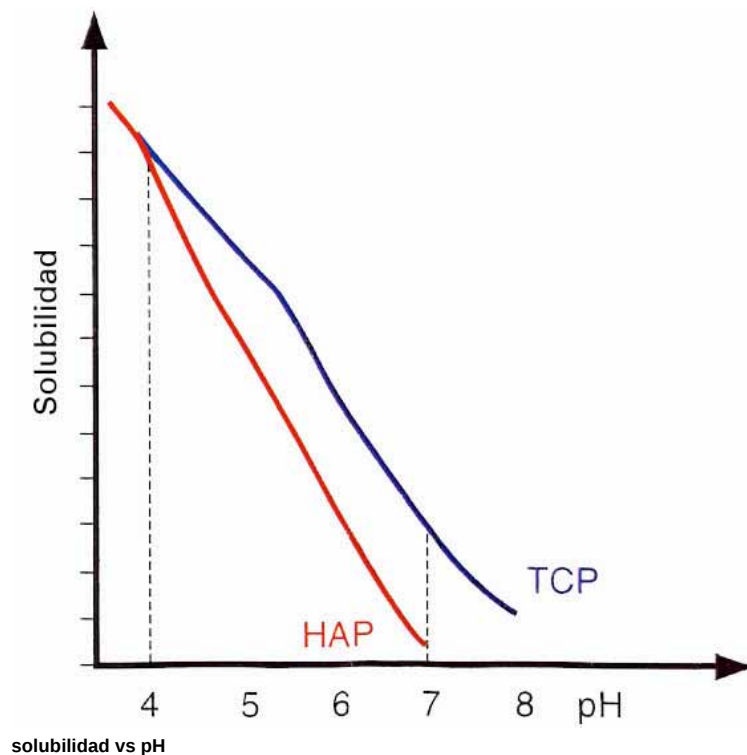
- 75% de hidroxiapatita o HAP ;
- 25% de fosfato tricalcico β o TCP.

La mezcla de estos dos fosfatos de calcio es químicamente muy cercana de la composición de la parte mineral del hueso que es una apatita carbónica.

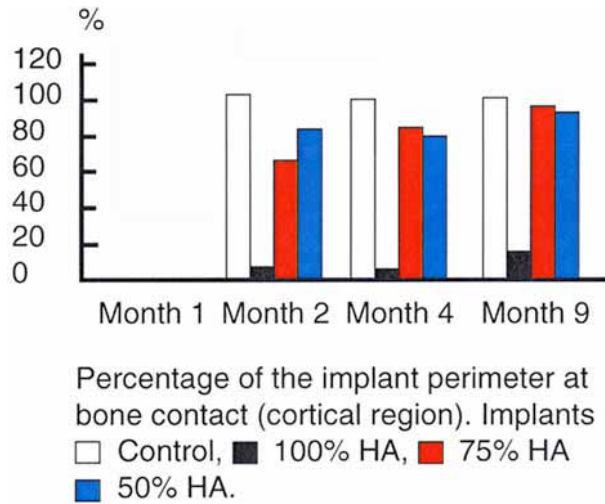
Las velocidades de disolución de los fosfatos de calcio son diferentes. En el pH del organismo, la HA es muy poco soluble y permanece durante varios años. Su presencia asegura al implante una cierta perennidad.

El TCP es muy soluble en el organismo. Cuando se disuelve, libera iones de calcio y iones de fosfato que pueden promover la osteogénesis.

Efectivamente, se considera que los iones de calcio son los precursores de ciertos mecanismos de diferenciación de la células osteoprogenitoras en las células oseas. Por otro lado, la saturación en iones favorece la precipitación de microcristales de fosfato de calcio, cristales que se vuelven centros de nucleación en la osteogénesis. **El TCP es altamente bioactivo.**



La elección de unas proporciones 75% HAP / 25% TCP es consecuencia de los trabajos de Frayssinet¹. La osteointegración expresada por el porcentaje de superficie del implante en contacto con el hueso neoformado es medido después de 2,4 y 9 meses para cerámicas cuyas composición en HAP varían de 100%, 75% y 50%. La osteointegración de la HAP pura es siempre muy baja independientemente del tiempo. Las cerámicas bifásicas presentan sin embargo excelentes resultados, 75% HAP siendo el mejor compromiso.



Porcentaje del perímetro del implante en contacto con el hueso neoformado.¹

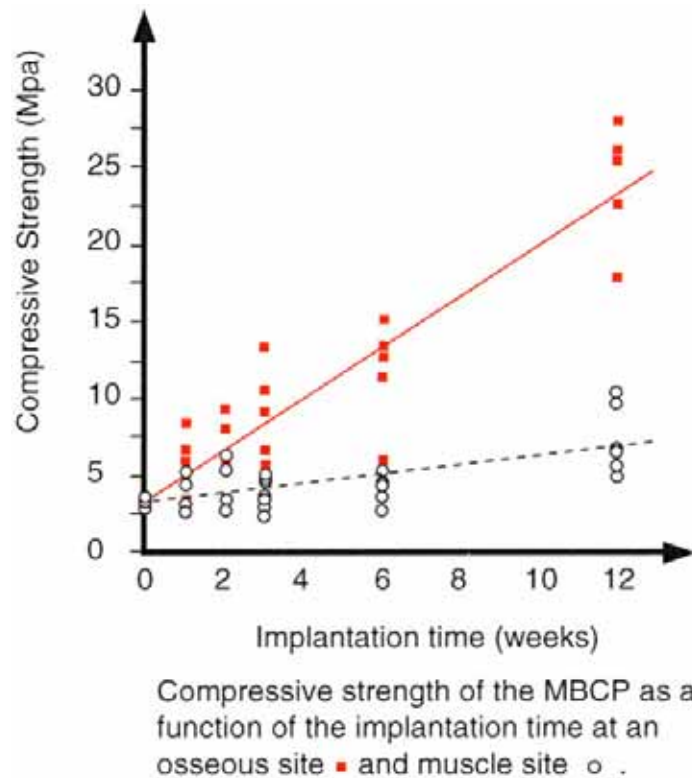
La cerámica bifásica TCH asocia en su composición optimizada dos sustancias cuyas propiedades se completan : persistencia en el tiempo para la HA y fuerte bioactividad inmediata para el TCP.

3. Resistencia en compresión

Como toda cerámica macroporosa, el TCH es frágil. Su resistencia en compresión es del orden de 1 - 5 MPa (granulos – bastoncillo) y > 5 MPa (bloques – cilindros – cuñas) mientras la resistencia del hueso esponjoso fresco varia de 1 a 15 MPa.

El TCH no debe ser utilizado directamente en compresión a menos de que un dispositivo metálico (placa, fijador externo,...) venga a actuar como puente para evitar que las presiones provoquen un aplastamiento de las cerámicas.

Las propiedades mecánicas de la cerámica implantada mejoran sin embargo rápidamente como lo demuestran los trabajos del Sr TRECANT², la colonización ósea transforma la cerámica en un material cuya resistencia en compresión aumenta proporcionalmente con el tiempo.



Resistencia en compresión del MBCP (MBCP= TCP) vs tiempo de implantación en emplazamiento óseo y en emplazamiento muscular²

4. Seguridad biológica

4-1. biocompatibilidad

La introducción del TCH en el organismo no provoca reacciones. Cuando el TCH se disuelve, libera los iones de calcio y fosfato idénticos a los que ya se encuentran normalmente en la sangre. En consecuencia no presenta ninguna toxicidad.

El uso ortopédico de los fosfatos de calcio es autorizado por la FDA desde 1982.

El TCH es un injerto óseo de síntesis que, al contrario de los injertos de origen animal o humano, no lleva sustancia orgánica alguna susceptible de provocar una reacción inmunológica del organismo.

4-2. Contaminación

Al contrario de ciertos injertos óseos de origen animal o humano, el uso del TCH no presenta riesgo alguno de contaminación microbiana (virus o priones).

La Esterilización se hace mediante rayos gamma de una dosis mínima de 25 kGy según la Norma EN 552. Un detector de esterilización se cambia al rojo cuando el implante ha recibido la dosis requerida.

El acondicionamiento se hace según la norma NF S 90-438-2 con un doble envase estéril y una caja de cartón recubierta de un plástico etiquetado en conformidad con las exigencias esenciales de la directiva europea 93/42/CEE. El modo de empleo dentro de la caja esta en conformidad con las exigencias esenciales de la directiva.

Todo frasco de TCH debe ser obligatoriamente desechado.

Uso único solamente. No volver a esterilizar.

Referencias bibliográficas :

¹ Frayssinet y col. «Osteointegration of macroporous calcium phosphate ceramics having a different chemical composition.» - Biomaterials 1993, Vol.14 N°6.

² Trecant y col. «Influence of post-implantation physico-chemical changes in a macroporous ceramic on its mechanical strength.» - Journal of Materials : Materials in Medicine 7 (1996) p. 227-229.

Experimentación animal

Protocolo

Las implantaciones han sido realizadas en el cordero.

Unas cavidades cilíndricas de 6 milímetros de diámetro han sido realizadas en diferentes partes óseas, corticales o esponjosas, que han sido rellenadas por gránulos del TCH. Tomas histológicas realizadas después de 6 a 12 semanas son comparadas con la evolución de las cavidades idénticas no colmadas.

Resultados

1. Osteoconduccion

El TCH es sumamente osteoconductor, cuando el implante se encuentra en el hueso, una colonización ósea intensa tiene lugar en su superficie.

Al cabo de 6 semanas, en la esponjosa, cuando el orificio ha sido bien llenado, se puede observar una neoformación ósea con progresión centrípeta recubriendo la cerámica y alcanzando los macroporos interconectados en el centro de la cavidad (imagen n°1).

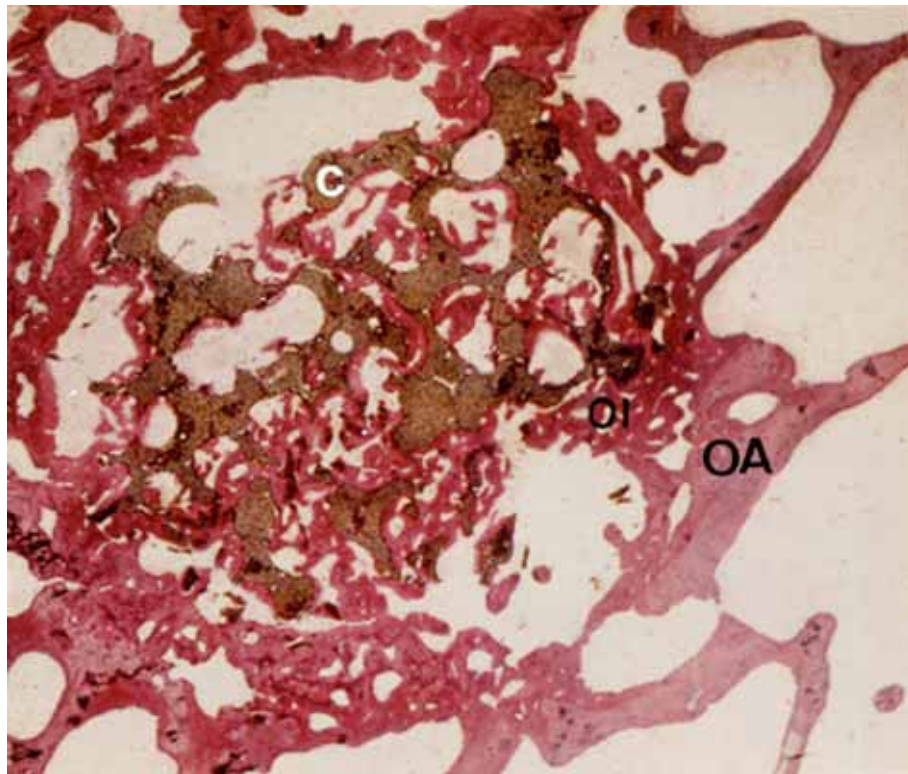
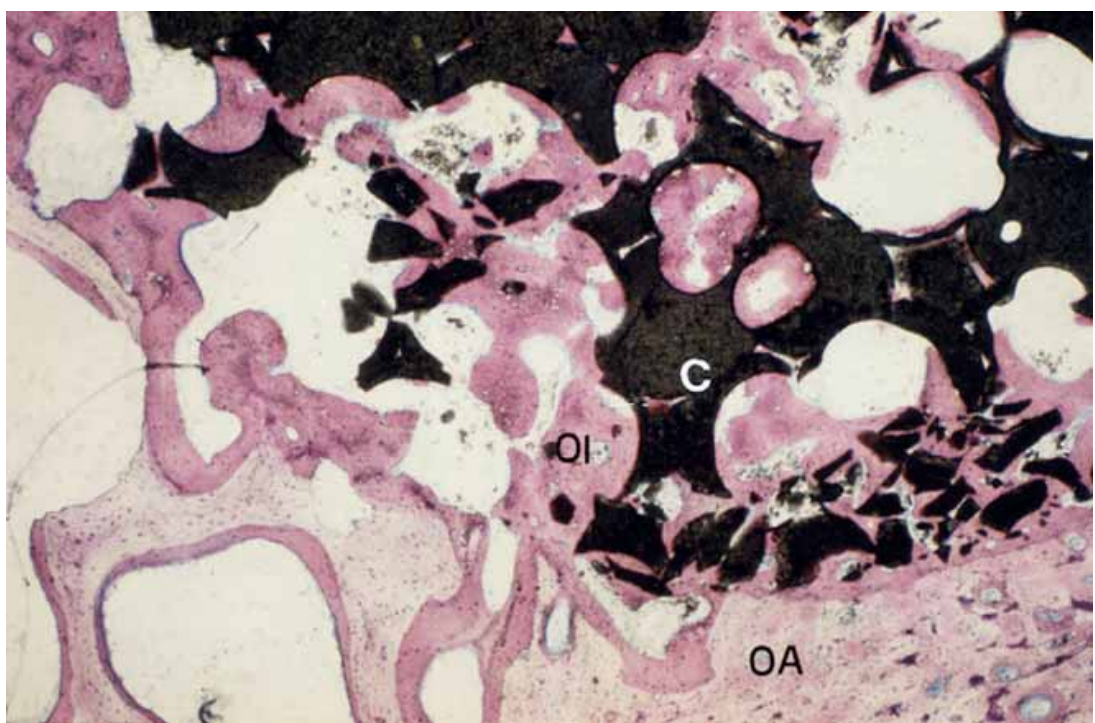


Imagen n°1 : osteoconducción al cabo de 6 semanas

1a) vista global : La neoformación ósea alcanza la parte central de la cavidad que esta enteramente rellena.



1b) detalle :
 OI : hueso inmaduro neoformado
 OA : hueso primitivo de tipo esponjoso
 C : cerámica

La colonización se hace por invasión de los tejidos y de los vasos partiendo del tejido óseo del paciente en ausencia de cerámica o de contacto oseo-cerámico no se produce formación ósea (imagen n° 2).

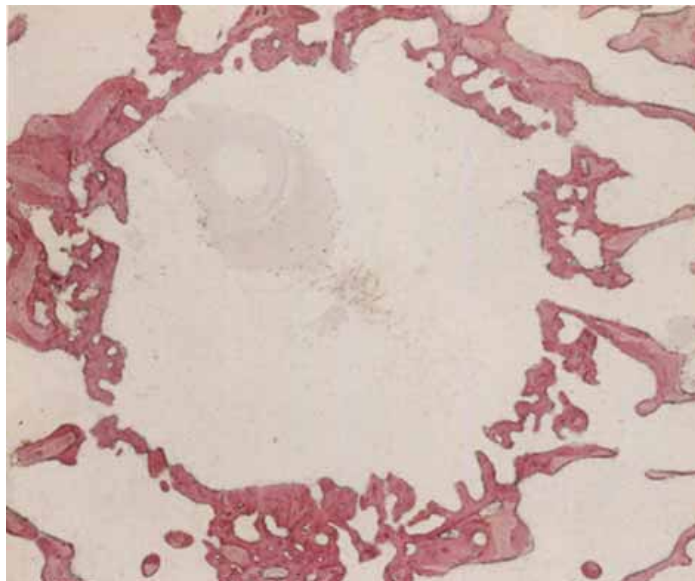


Imagen n°2 : Al cabo de 6 semanas, cavidad no rellenada por la cerámica.
 La parte ocupada por el hueso no es importante.

El hueso nuevo se forma por aposición, directamente en la superficie de la cerámica, sin interposición fibrosa. Los osteoblastos se diferencian a partir de los fibroblastos del tejido conjuntivo. Al cabo de 6 semanas, el hueso neoformado es de tipo inmaduro como lo indica la talla de las lagunas osteocitarias.

2. Osteointegración

Al cabo de 12 semanas, el implante esta totalmente recubierto por el tejido óseo en toda su superficie sin interposición fibrosa.

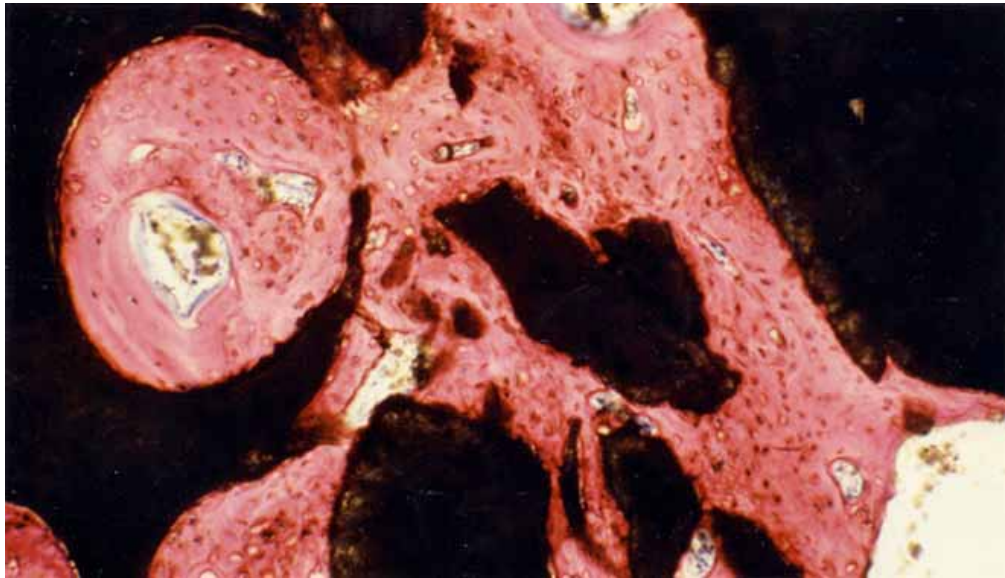


Imagen n°3 : Osteointegración del lugar esponjoso al cabo de 12 semanas. Los macroporos están totalmente colmados por el hueso modificandose en aposición con la superficie de la cerámica. Fragmentos de cerámica desprendidos y igualmente integrados.

Principio de la resorción (fragmentación) de la cerámica y reconstrucción ósea (imagen n°4).

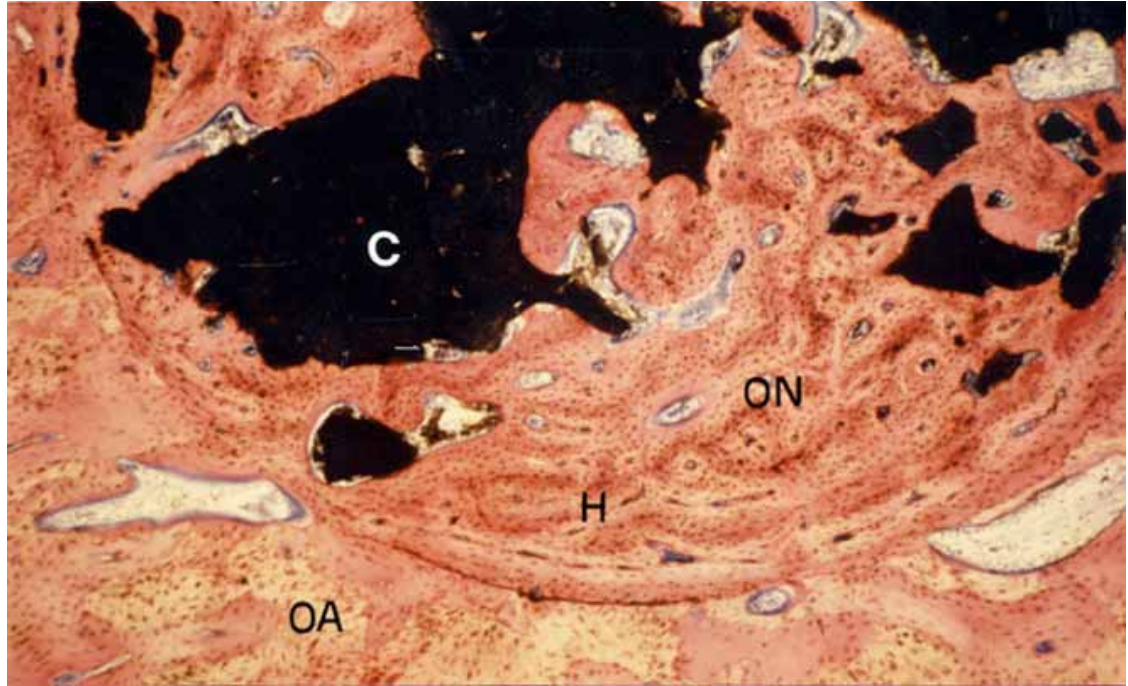


Imagen n°4 : Osteointegración y reconstrucción en la cortical ósea cabo de 12 semanas. Crecimiento óseo masivo. Principio de reconstrucción óseo haversiano periférico. Fragmentación y reabsorción importante del material ; OA : hueso primitivo de tipo cortical ; ON : hueso neoformado ; H : reconstrucción haversiano ; C : cerámica.

3. Reconstrucción ósea

En la cortical, al cabo de 12 semanas el hueso es de tipo laminar con un principio de organización haversiana a la periferia.

En la esponjosa, la neoformación ósea se orienta hacia el tipo trabecular.

4. Resorción de la cerámica

Al cabo de 12 semanas se nota una fragmentación de la cerámica cuya estructura macroporosa desaparece, el componente tricalcico notablemente soluble en el pH del organismo está en fase de resorción aguda como indica la presencia en el sitio de varios macrofagos cargados de material exógeno.

La reconstrucción es un fenómeno global, los osteoblastos activos son visibles tanto en la superficie de la cerámica que en la superficie del hueso (imagen n°5).

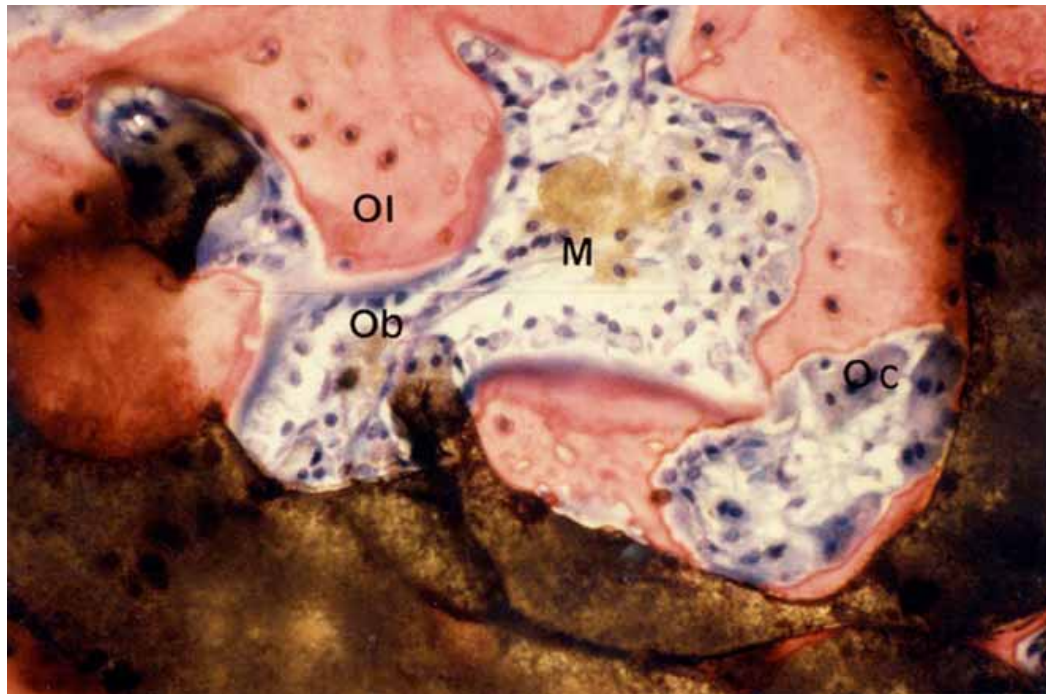


Imagen n°5 : reconstrucción ósea al cabo de 12 semanas.

Reconstrucción ósea : los osteoclastos destruyen el hueso inicial, los osteoblastos depositan el hueso nuevo.

Resorción de la cerámica : actividad clásica contra la cerámica, actividad fagocitaria intensa de los macrofagos cargados de material exógeno.

OI : hueso inmaduro ; Oc : Osteoclasto ; Ob : frente de mineralización osteoblastico ;

M: macrófago ; C: cerámica.

Revista clinica multicentra

Resumen : con respecto a 138 casos

196 pacientes intervenidos entre el 1/04/93 y el 31/08/97.

El estudio se ha realizado con 121 pacientes intervenidos entre el 1/04/93 y el 31/10/96, con una perspectiva de 10 a 53 meses.

El estudio se ha hecho en 59 mujeres y 62 hombres, de 14 a 94 años de edad.

El TCH ha sido implantado en 138 emplazamientos anatómicos, habiendo algunos pacientes con varias implantaciones.

El seguimiento ha sido hecho de forma continuada y sin ningún criterio de exclusión.

1. Emplazamientos

Los emplazamientos son muy diversos como indicados en el dibujo n°1.

2. Indicaciones

Las indicaciones están reunidas en los dos cuadros siguientes :

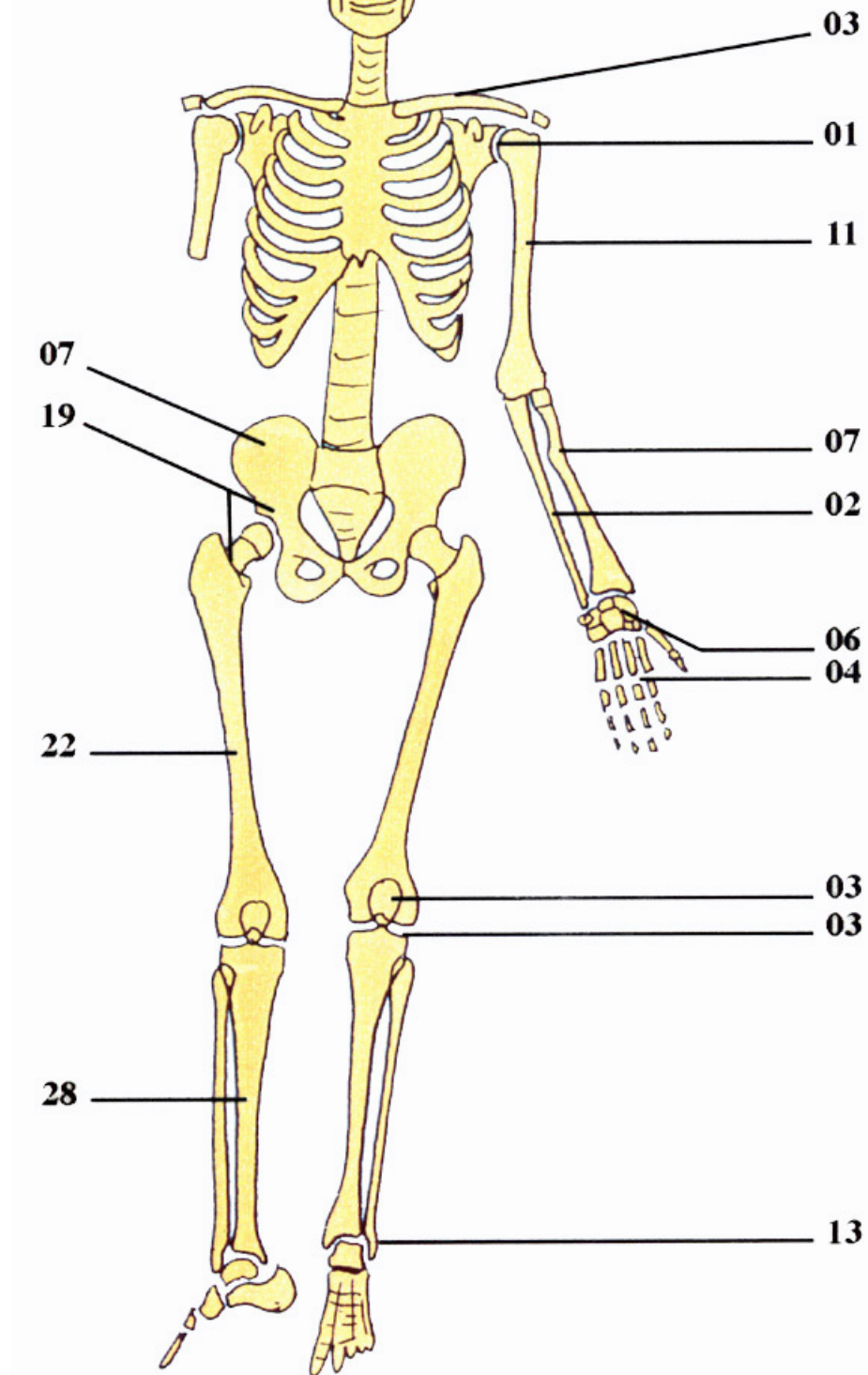
Cirugía aséptica : 128 casos

Fracturas diafisarias	12
Fracturas epifisarias	28
Pseudoartrosis	17
Tumores benignos	09
Metástasis	04
Injertos	17
Injertos después de AMO	11
Reintervención de prótesis total de cadera	15
Osteotomías	03
Artrodesis	10
Tope de retención de cadera	02

Cirugía séptica : 10 casos

Fracturas abiertas	04
Fracturas recientemente infectadas	01
Pseudoartrosis infectada	01
Osteítis del tibia distal	03
Artrodesis de la rodilla	01

Emplazamientos Implantaciones



2.1) Traumatología

En traumatología, una osteosíntesis ha sido siempre asociada con TCH. En medio séptico, la osteosíntesis ha sido realizada con un fijador externo de tipo FESSA. En todos los casos, el TCH ha sido utilizado para rellenar el espacio que existía entre el hueso esponjoso y el canal medular.

2.2) Reintervenciones de prótesis

Para las reintervenciones de prótesis cimentadas, el TCH ha sido utilizado para rellenar los espacios en el cotilo.

2.3) Asociación TCH- hueso esponjoso

El TCH ha sido utilizado :

- solo 117 veces ;
- asociado con hueso esponjoso o hueso cortico-esponjoso del mismo sujeto 10 veces ;
- asociado a un injerto heterogeneo 11 veces.

3. Resultados

3.1. resultados clínicos

- Tolerancia

Ninguna reacción inflamatoria cutánea, ningún derrame séptico o aséptico han sido encontrados, cual sea la localización o la indicación. La excelente tolerancia ha sido confirmada por las implantaciones en medio séptico, en particular en el caso de 3 osteítis tratadas por Papineau.

- Consolidación

Las fracturas diafisarias han sido declaradas consolidadas al cabo de 3 o 4 meses. La formación y mineralización del callo óseo se han producidos en plazos normales.

El relleno por importantes pérdidas de sustancia diafisarias ha sido siempre seguido de una consolidación a corto plazo (aproximadamente 3 meses). Tal ha sido el caso con pérdidas de sustancia cortical lateral donde la cerámica ha remplazado el injerto de hueso esponjoso con los mismos resultados.

Pero el TCH no es suficiente para asegurar la consolidación de una fractura diafisaria compleja, la estabilidad de la osteosíntesis es fundamental. Un caso muy reciente para esta recopilación confirma esta reserva, una osteosíntesis inestable del humero a evolucionado hacia la rotura del implante a pesar de la presencia del TCH.

- Reintervenciones de prótesis

Se han presentado siempre hasta ahora buenos resultados, pero la perspectiva en este caso es aun insuficiente.

- Artrodesis

La consolidación ha sido confirmada en 9 casos sobre 11. 1 caso se ha perdido de vista y una artrodesis del escafoide con el semilunar a evolucionado hacia una pseudoartrosis dura.

3.2. resultados radiológicos

- en emplazamientos esponjosos

Desde el primer mes, se nota una lisis periférica de la cerámica. Esta alteración «en estrellas» es particularmente visible en los elementos alejados.

Al cabo de 2 o 3 meses, los granos parecen integrarse en un tejido travecular asegurando la

continuidad de las traveculas óseas del hueso esponjoso vecino.

El conjunto se densifica al cabo de 6 meses. El resto de los gránulos radioopacos es totalmente integrado al hueso esponjoso.

- En emplazamiento cortico-medular

Los granos se encuentran atrapados en el callo cortical y medular, participando de esta manera a la formación de un puente que reúne las extremidades de la fractura.

Lo que queda de los gránulos es aun visible al cabo de 3 años por la densificación del hueso cortical reconstituido.

Los gránulos implantados en la medula son transformados de la misma forma cuando se encuentran cercanos al sitio de la fractura. A cierta distancia, no parecen sufrir colonización ósea.

4. Complicaciones

Los resultados postoperatorios han sido siempre buenos.

La tolerancia es excelente. No han sido señalados :

- ninguna complicación general o local ;
- ninguna reacción inflamatoria ;
- ninguna infección incluso en el caso de fuerte sepsis.

Radiologicamente, no han sido observados complicaciones algunas :

- ninguna lisis cortical ;
- ninguna periostitis ;
- ninguna migración de gránulos ;
- ningún osteoma en gránulos aislados ;
- ningún ribete.

Conclusiones

Con una perspectiva de mas de 4 años para los casos mas antiguos, el TCH, injerto óseo de síntesis, ha dado hasta hoy entera satisfacción.

Cerámica de síntesis, el TCH no presenta riesgos infecciosos.

Perfectamente biocompatible, no provoca reacción inmunitaria.

En los 138 casos de esta revista, este material osteoconductor ha sido utilizado solo o en asociación con hueso esponjoso, para rellenar espacios óseos y aisladamente en reemplazamiento del hueso esponjoso en traumatología para fracturas recientes. Aun poco conocida, esta utilización permite simplificar los actos operatorios evitando los extracciones en particular en el hueso ilíaco.

El TCH es un soporte osteoconductor. No debe ser utilizado aisladamente en casos de pseudoartrosis donde una osteoinducción es necesaria. En todos los casos, tiene que ser asociado a un autoinjerto de hueso esponjoso con una osteosíntesis estable.

El éxito del TCH en las reintervenciones de prótesis de cadera tiene que ser confirmado por una perspectiva mas importante y si se demuestra que este material de sustitución puede remplazar el hueso, la ventaja de esta cerámica sería realmente considerable.

El 31 de Agosto del año 1997.

Fractura compleja del Fémur distal en hueso osteoporotico

MEY 08-93

Osteosíntesis lámina placa y relleno por TCH en la cavidad centromedular.
Recuperación rápida de la carga, muy buenos resultados.

Resultado radiológico

- en postoperatorio ;
- al cabo de 4 meses (fotografía) ;
- al cabo de 7 meses.

Al cabo de 4 meses, se observa que los gránulos se quedan integrados del lado interno del fémur, donde se encuentran las tensiones mas importantes. Tendencia a la corticalización. Bajo la placa, donde existe un cortocircuito de las tensiones, los gránulos conservan una cierta individualidad.

Radiografía al cabo de 4 meses



Osteotomía femoral

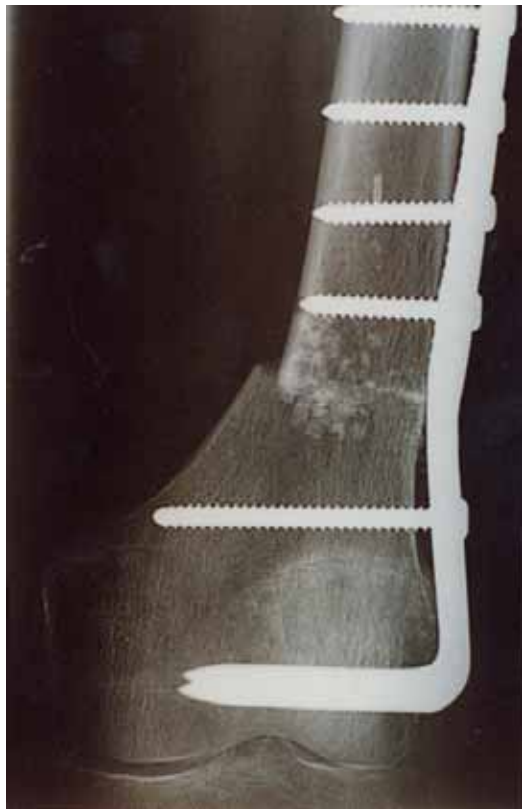
FOU 05-95

Osteosíntesis lámina placa y gránulos de TCH en la línea de osteotomía y bajo periostio interno.

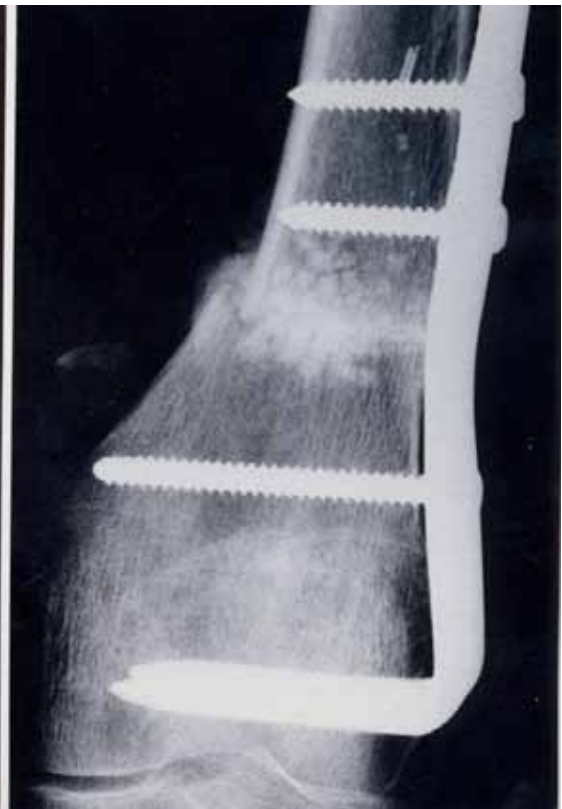
Resultado radiológico :

- en postoperatorio (fotografía) ;
- al cabo de 3 meses (fotografía) ;
- al cabo de 7 meses (fotografía) ;
- al cabo de 19 meses (fotografía).

Radiografía postoperatoria



Al cabo de 3 meses



Al cabo de 7 meses, los bordes de los gránulos se vuelven borrosos. Se encuentran conectados por travéculas óseas que aseguran su integración.

Al cabo de 5 meses, aparición de un callo interno y consolidación de la misma. Una masa correspondiente a gránulos interconectados se encuentran en la línea de osteotomía.

Al cabo de 19 meses, fusión entre el material de sustitución y la cortical que se encuentra reforzada en el sitio de la fractura.



Radiografía al cabo de 7 meses



Radiografía al cabo de 19 meses

Fractura compleja de la extremidad superior del tibia con pérdida de sustancia metafisaria

GOI. 02-95

Osteosíntesis por placa

Resultado radiológico :

- al cabo de 3 meses : consolidación. Traveculación
- al cabo de un año (fotografía)

Radiografía al cabo de 12 meses



Radiografía al cabo de 24 meses
después de la ablación del material



Fractura muy desplazada e irreductible de la cabeza del humero

CRO 01-93

Osteosíntesis por placa y relleno de la cavidad con TCH.

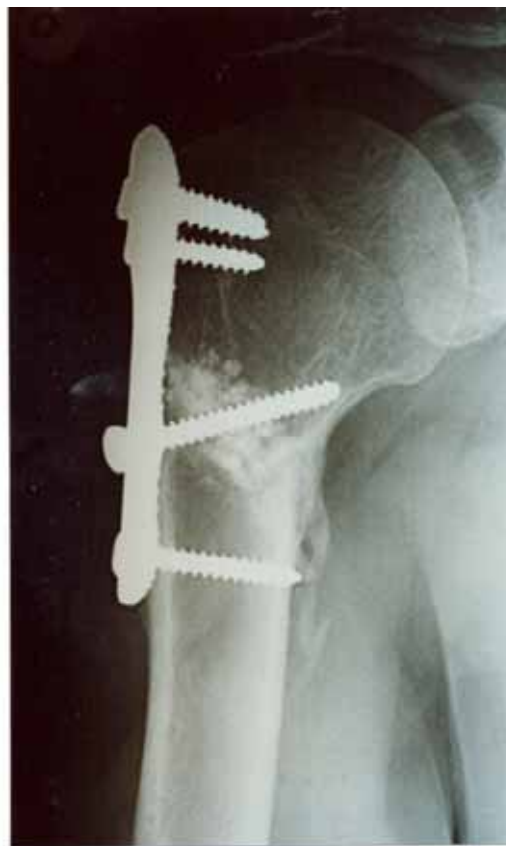
Resultado radiológico :

- en postoperatorio ;
- al cabo de 13 meses ;
- al cabo de 25 meses después de la ablación del material de osteosíntesis (fotografía).

Después de 13 meses, se observa una alteración de la forma geométrica de los gránulos cuyos bordes desaparecen. Los gránulos pierden individualidad y fusionan en una masa. Se produce una aglomeración entre la masa del material de sustitución y la cortical en el lugar de la fractura.



Radiografía postoperatoria



Al cabo de 13 meses

Al cabo de 25 meses, después de consolidación y ablación del material, la fusión muy clara se ha producido entre el sustituto óseo y la cortical que se encuentra reforzada en el sitio de la fractura. Traveculas óseas correctamente orientadas unen la masa del sustituto óseo y la esponjosa vecina.

Al cabo de 25 meses después de la ablación del material



Fractura compleja articular de la extremidad inferior del radio con perdida de sustancia esponjosa.

DUB 09-94

Abordaje anterior. Abertura del canal carpiano y osteosíntesis del radio por placa Maconor 2 epifisaria + broche + relleno de la perdida de sustancia por TCH.

Radiografía preoperatoria



Control al cabo de 40 días



Control al cabo de 5 meses después de la ablación del material de osteosíntesis.

Perfil



De

Frente



Artodesis bajo astrágalo

SIN 01-94

Osteosíntesis por tornillo.

Relleno por TCH del sinus del tarso avivado.

Resultado clínico : consolidación normal, muy bueno al cabo de un año.

Resultado radiológico :

- al cabo de 21 meses (fotografía) después de ablación de los tornillos.

Al cabo de 21 meses los gránulos de TCH ya no aparecen. Han desaparecidos los bordes geométricos y se han fundido en una masa poco densa en la cual no se les puede localizar. Traveculas óseas en continuidad con las de la esponjosa salen del sustituto óseo. La cerámica, en este estado, ha sido perfectamente integrada y sigue el proceso de reabsorción.

Radiografía al cabo de 21 meses



Artrodesis de la muñeca (poliartritis rumatoide)

CAR 02-94

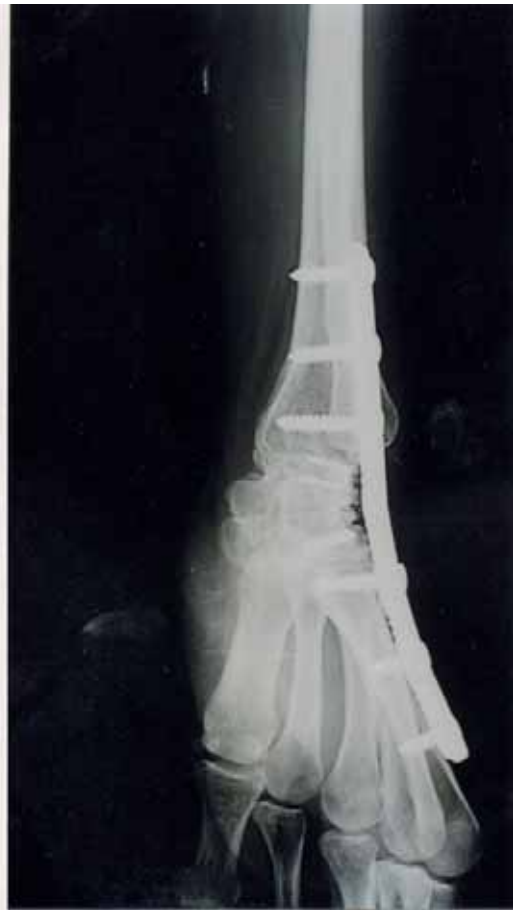
Muñeca rumatoide con importantes destrucciones osteo-articulares.
Artrodesis con avivamiento de los huesos del carpo. Osteosintesis por placa S1 Maconor 2.
Relleno con TCH de los intersticios.

Resultados clínicos al cabo de 21 meses : muñeca estable e indolora.

Radiografía de frente postoperatoria



Radiografía de perfil al cabo de 21 meses



Poliartritis rumatoide

Artrodesis interfalangiana del pulgar después del fracaso de 2 autoinjertos

JOL. 03-95

osteosíntesis por broches y relleno con TCH puro.

Resultado radiológico :

- al cabo de 3 meses : granulos de TCH forman una masa , ribete distal ;
- al cabo de 6 meses : consolidación ;
- al cabo de un año : pulgar indoloro y estable.

Radiografía al cabo de 10 meses



Artrodesis tibio-calcanea

HEB. 05-96

Necrosis astragalina bilateral en una joven de 38 años por lupus eritytematoso.
Astragalectomia, osteosíntesis por tornillos, relleno de las perdidas de sustancia por TCH puro.
Carga indolora a los 3 meses.

Resultado radiológica :

Al cabo de 5 meses, la fusión de los gránulos es completa en la zona posterior de tensiones y de contacto. En la parte anterior cerca de la movilidad medio-tarsiana, la fusión de los gránulos es menos avanzada.

Radiografía a los 5 meses



Fractura abierta con pérdida de sustancia por maquina de serrar

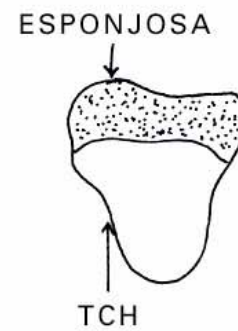
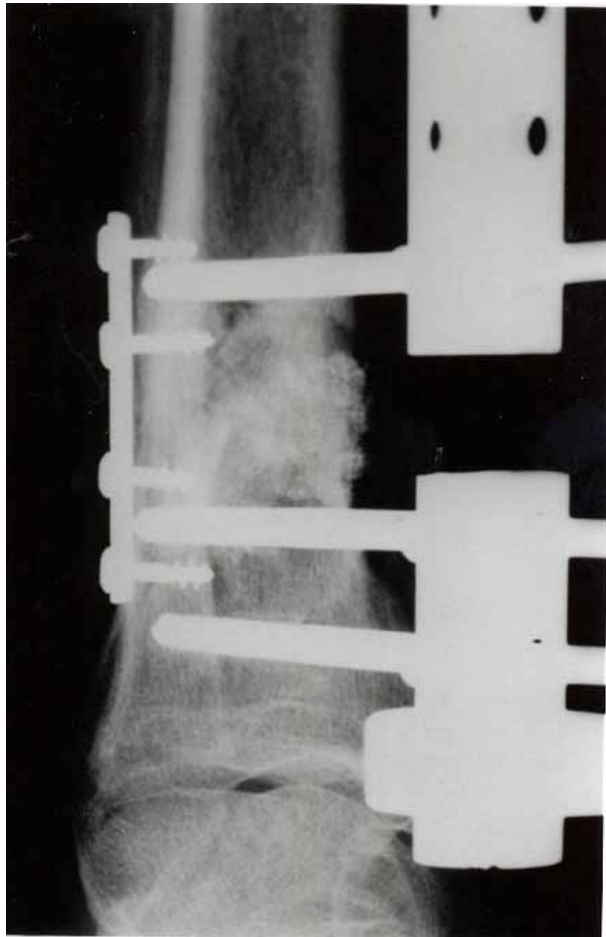
BOI. 03-95

Relleno posterior por esponjosa del mismo sujeto (hueso ilíaco) y anterior por TCH (Dibujo)
Osteosíntesis por placa y fijador externo.

Resultado clínico :

- al cabo de 2 meses : incorporación del TCH, callo ;
- al cabo de 6 meses : ablación del fijador. Forma de los gránulos queda aun visible lejos de la cortical ;
- al cabo de 1 año : ablación de la placa del peroné. Cortical densa, traveculación a nivel medular.

Radiografía antes de la ablación del fijador



Biopsia del tibia al cabo de 1 año

BOI 03-95

Toma de 3,5 mm de diametro a nivel medular (dibujo).

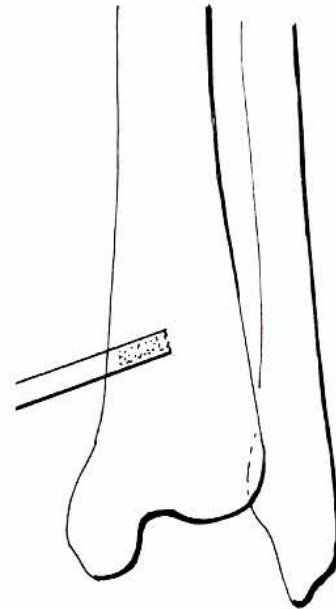
El extracción esta constituido por hueso trabecular denso cuya estructura haversiana es muy clara (H).

El TCH esta fuertemente alterado. El componente tricalcico ha desaparecido y los fragmentos de cerámica persistentes están constituidos por hidroxipatita. Algunos fragmentos están integrados en el hueso con ausencia de interposición fibrosa (I).

Los otros fragmentos reducidos a pequeñas partículas se encuentran en las lagunas óseas, asociadas con partículas óseas de taladro.

El análisis del extracción pone en evidencia :

- las capacidades de la osteoconduccion del TCH que queda íntegramente colonizado por el tejido óseo ;
- la correcta osteointegracion del material realizada en ausencia de interposición fibrosa o de reacción inflamatoria al cuerpo extranjero ;
- la desaparición progresiva de la cerámica.



Condroma del dedo medio izquierdo

MEY 04-93

Relleno de la cavidad por TCH después de legrado. Relleno completo, pero insuficiente en la parte distal del hueso.

Resultado radiológico :

- en postoperatorio (fotografía) ;
- al cabo de 1 mes ;
- al cabo de 2 meses ;
- al cabo de 5 meses ;
- al cabo de 10 meses ;
- al cabo de 17 meses (fotografía).

A los 5 meses se observa una alteración periférica «en estrella» de los granos que se encuentran integrados en una masa por traveculación. La laguna distal permanece.

Entre 10 y 17 meses, intervienen pocos cambios. Se observa una fusión diafisaria entre la cortical y la masa iniciada por los injertos. La osificación se hace progresivamente hacia la laguna distal. Traveculas óseas correctamente orientadas salen de los gránulos en dirección de las epífisis y en continuidad con las traveculas de la esponjosa epifisaria.

Radiografía postoperatoria



Radiografía al cabo de 17 meses



TCH[®]

Publicaciones

EFFECTS OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF CALCIUM PHOSPHATE CERAMICS ON THEIR OSSEOINTEGRATION

P. Frayssinet, MD, PhD*

J.L. Trouillet, DVM†

N. Rouquet, PhD*

F. Azimus, DVM†

A. Autefage, DVM‡

ABSTRACT

Calcium phosphate macroporous ceramics have been shown to be a biocompatible material for bone surgery; however, their osseointegration is sometimes very poor. To measure the effect of the calcium phosphate composition of the ceramic on its osseointegration, macroporous ceramics of varying chemical composition were implanted in sheep femurs. All other characteristics were the same. Results were evaluated histologically using image analysis and showed significant differences in the amount of bone formed at the contact of the different ceramics.

Il a été prouvé que les céramiques macroporeuses de phosphate de calcium sont des éléments bio-compatibles utilisables en chirurgie osseuse, bien que leur ostéo-intégration soit parfois très médiocre. Pour apprécier le retentissement sur l'ostéo-intégration, de la présence du phosphate de calcium dans les céramiques, des céramiques macroporeuses de composition chimique variable furent implantées sur des fémurs de mouton, toutes les autres caractéristiques étant semblables par ailleurs. Les résultats furent évalués histologiquement par analyse d'image et ont montré des différences

significatives quant à la quantité d'os formé au contact des différentes céramiques.

Translated by Patricia Thoreux, MD

Keramik-Materialien aus makroporösem Calcium-Phosphat erwiesen sich als biokompatibel für die Knochenchirurgie. Hingegen ist deren Osteointegration manchmal schlecht. Um den Effekt der Calcium-Phosphat Zusammensetzung der Keramik auf deren Osteointegration zu messen, wurden makroporöse Keramiken verschiedener chemischer Zusammensetzung (bei gleichbleibenden anderen Charakteristiken) in Schaf-Femura eingesetzt. Die Ergebnisse wurden histologisch mittels Bild-Analyse ausgewertet. Es zeigten sich signifikant unterschiedliche Mengen von Knochenneubildungen im Kontakt zu den verschiedenen Keramiken.

Translated by Niklaus F. Friederich, MD

Se ha demostrado que las cerámicas de fosfato de calcio macroporósicas, son materiales compatibles con la cirugía ósea; sin embargo, su integración ósea es a veces muy pobre. Para medir la influencia de la composición del fosfato calcio del material cerámico en su integración ósea, se implantaron cerámicas macroporósicas de diversa composición química, en fémurs de ovejas. Todas las otras características eran iguales. Los resultados fueron evaluados histológicamente, usando el análisis de imagen y mostraron diferencias significativas en la cantidad de hueso formado al contact con los diferentes tipos de cerámicas.

Translated by Antonio Sarz, MD

Materiali ceramici macroporosi a base di fosfato di calcio hanno dimostrato di essere biocompati-

*From *Bioland, Inc and the École Nationale Vétérinaire de Toulouse, Toulouse, France.*

Presented at the 14th International Symposium of the Center for Implant Surgery, Bnai-Zion Medical Center, "Towards the 21st Century: The Orthopaedic Horizon," April 29-30, 1992, Haifa, Israel. The articles from this symposium were compiled and prepared for ORTHOPAEDICS International Edition by Yechiel Gotfried, MD, MS, and David G. Mendes, MD, FACS.

Reprint requests: Dr P. Frayssinet, Bioland Inc, 132 Rte d'Espagne, 31100 Toulouse, France.

ibilit in chirurgia ortopedica; tuttavia l'integrazione ossea di questi materiali è talvolta molto scarsa. Per valutare gli effetti della composizione di calcio fosfato dei materiali ceramici sulla sua osteointegrazione sono stati impiantati in femori di pecora materiali ceramici macroporosi di composizione chimica differente. Tutte le altre caratteristiche erano le stesse. I risultati sono stati valutati istologicamente usando sistemi di analisi d'immagine e si sono mostrati significativamente differenti per quanto riguarda la quantità di osso formatosi a contatto con differenti materiali ceramici.

Translated by Pier Giorgio Marchetti, MD

骨手術に用いられるリン酸カルシウムの多孔性セラミックスは、生体適合性をもつ材料であることが報告されてきた。しかし、その骨形成能は非常に低い場合がある。リン酸カルシウムの組成の違いが骨形成能におよぼす効果をしらべるため、いろいろな化学組成の多孔性リン酸カルシウムを羊の大転子に埋入した。化学組成以外の条件は一定にした。実験結果は、画像解析をもちいた組織学的方法により評価した。その結果、セラミックスの組成の違いに応じて、接触面に形成される骨の量が異なることが観察された。

Translated by Katsuji Shimizu, MD

Calcium phosphate ceramics, and especially hydroxyapatite (HA) ceramics are now used as bone filling biomaterials.^{1,3} In the manufacturing process of every ceramic material, three main stages are necessary for their elaboration.⁶ Initially, the material is in a powder form; subsequently, the powdered material is suspended in a solution and shaped, at room temperature, into the specific part. In the third stage, the part is sintered to obtain fusion of the grain of the material and to eliminate the internal microporosity. During this process the physical and chemical characteristics of the material can change.

The characteristics of the final calcium phosphate material, including its chemical composition, can vary widely. This depends only partly on the composition of the initial powder. Non-stoichiometric HAs are relatively unstable and, around 900°C, some other phases (tricalcium phosphate, calcium oxide) can appear.^{2,8} Even perfectly stoichiometric HA may give rise to an oxyhydroxyapatite at temperatures over 1000°C or to tricalcium phosphate and tetracalcium phosphate above 1570°C.

Analysis of commercially available calcium phosphates for bone substitution showed that the chemical composition of the material differed from that of a supposedly pure HA (NR, Unpublished data, 1992).⁹ A variable amount of β -tricalcium phosphate phase (β -TCP) was found in most of the specimens analyzed. To evaluate the influence of this phase on the osseointegration of calcium phosphates and particularly HA, we implanted calcium HA-ceramics, differing only in the amount of β -TCP contained in the material, into sheep. Implants were then histologically analyzed using image analysis after different periods of implantation.

MATERIALS AND METHODS

Macroporous Calcium Phosphate Ceramics.

Pure HA-powder (Bioland, Dijon, France) was obtained by a double decomposition method. Pure β -TCP-powder (Bioland) was blended with HA-powder to obtain two different powder mixtures containing 75% HA 25% β -TCP; and 50% HA 50% β -TCP, respectively. The macroporous specimens were manufactured according to classical processes. A slurry made from the different powders, water, and additives was prepared. This solution then was organized to obtain an initial ceramic shape. The final sintering stage gave a 100% crystalline calcium phosphate material.

Using this technique, cylinders with a diameter of 9 mm and a length of 10 mm were made. A porosity consisting of interconnecting macropores, from 300 to 1500 μ m, was produced (all the pores were interconnected). The resulting porosity was 70%. Three types of implants were made having different calcium phosphate phase composition. Their TCP/HA ratio was 0, 1:4 and 1:2. All the manufacturing processes except the composition of the powder were the same. To assess the composition of the specimen, roentgen ray diffraction (quantitative determination) patterns were recorded on a goniometer (Phillips TW1050). Roentgen ray emission was obtained by a cobalt anode ($\lambda = 178892$ nm).

Control Material. Cylinders of cancellous bone were stamped out from sheep bone. They were then sintered for 4 hours at 600°C in order to remove the organic matrix from the implant.

Implant Procedures. Calcium phosphate cylinders were implanted into 9 mm holes drilled into the cortical bone of the medium diaphysis of sheep femurs. Each implant was inserted inside the bone until it reached the opposite endosteum. No implant micromovement was allowed once implanted. Thirty sheep were used for this experiment. Four sheep were implanted with each kind of implant for 2 and 4 months. Six sheep were implanted with the control

Table

PERCENTAGE OF THE PERIMETER OF IMPLANTS IN CONTACT WITH BONE TISSUE AND THICKNESS OF BONE TRABECULAE COATING THE CERAMIC (2-MONTH IMPLANTATION PERIOD)			
	100% HA	75% HA 25% β -TCP	50% HA 50% β -TCP
σ (% of contact)	2.3	12.1	5.2
σ (thickness)	14.5	12.4	13.3

Fig 1: Osseointegration in the cortical bone (A) of the pyrolysed cancellous bone serving as control material (B) and implanted for 2 months. The control material is perfectly osseointegrated (fuchsin-toluidine blue, $\times 40$).



material. For these implant procedures, two zones were differentiated in the implant, a cortical and medullary zone.

Histological Analysis. Immediately after the animal's death, thick sections of the femurs containing the implanted material were made. The specimens were fixed in 5% buffered formaldehyde, then dehydrated in alcohol and embedded in polymethyl methacrylate. Further sections were made to obtain a 50 μ m thick section. These were surface-stained with either fuchsin-toluidine blue or silver methenamine and observed with a light microscope.

Some sections stained with silver methenamine were carbon coated and examined by backscatter scanning electron microscopy (SEM) on an ISI-SS60 (JEOL, Courbevoie, France) operated at 25 kV.

One specimen of each chemical composition implanted for 4 months was oxidized with a 5% sodium hyposulfite solution. These anorganic specimens were then observed with a scanning electron microscope (JEOL JST 200, JEOL, Courbevoie, France) operated at 25 kV.

Image analysis was performed on sections of material implanted for 2 months. Four zones were chosen at random on each section. They were analyzed by a photometric system of image analysis. The polygonal outlines of implants and bone tissue were created by thresholding. The lengths of the implant and the bone outline were determined automatically. The percentage of the perimeter of implants in contact

Fig 2: Bone apposition (A) on the 100% HA ceramic (B) at the zone of contact between the ceramic and the bone tissue. The implant surface that was not initially in contact with bone after the implantation is generally free of bone apposition (fuchsin-toluidine blue, $\times 250$).



with bone tissue and the mean thickness of the bone at the point of contact were calculated (Table).

RESULTS

After a 2-month implantation period, all the implants seemed, macroscopically, to be osseointegrated. Light microscope observation showed a complete osseointegration of the control material both in the cortical bone (Fig 1) and in the medullary tissue. A thin layer of lamellar bone was visible at the point of contact of the pyrolysed cancellous bone.

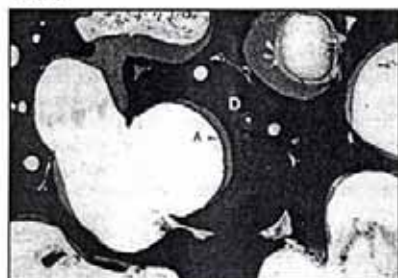
Implants of 100% HA were in contact with bone in the cortical region. Some thin trabeculae of lamellar bone were fixed on the porous material surface in close proximity to the cortical bone (Fig 2). No bone tissue could be shown inside the implant in the medullary region. Some localized areas of the implant were surrounded by a dense connective tissue, both in the medullary zone and in the cortical region (Fig 3). Some macrophages and multinucleated cells could be found resorbing the material. HA-grains were found inside these cells.

Implants containing β -TCP (either 25% or 50% β -TCP) were in contact with lamellar bone tissue in the medullary zone (Fig 4) and with haversian bone (Fig 5) in the cortical region. Most of the implant surface was surrounded by bone tissue. Some immature bone was found inside the implant resulting from the ossification of a dense connective tissue. This direct ossification seemed to be the only way in which bone formation took place at the point of contact of implant; no enchondral ossification could be shown. Some osteoblasts were immobilized on the implant surface (Fig 6), synthesizing an

Fig 3: Connective tissue (A) surrounding the 100% HA implant (C) in the medullary zone (fuchsin-toluidine blue, $\times 250$).



Fig 4: Lamellar bone (A) fixed on a β -TCP containing implant (D) in the medullary region after a 2 month implantation period (fuchsin-toluidine blue, $\times 250$).



osteoid matrix. Osteocytes were also found in close proximity to the material. Resorption resulted, in some localized areas, from a cellular process (Fig 7). Multinucleated cells, with an osteoclast-like appearance, were shown resorbing the material. A uniform dissolution resulting from a physical process was also observed at the implant surface.

Back-scattered SEM investigation of the β -TCP-containing implants showed details about the resorbing region. The material was initially dissolved at the grain boundaries. The ceramic became less dense in the dissolution regions (Fig 8), then some multinucleated cells penetrated into the porous material and phagocytosed calcium phosphate grains. The apposition of bone on the material protected it from grain boundary dissolution. The calcifying extracellular matrix was inserted into the resorption lacunae being made in the ceramic. The remodelling process taking place inside the ceramic seemed to be the same for the two kinds of β -TCP-containing specimens after 2 months of implantation. The pure HA specimens



Fig 5: Dense bone tissue (A) with some haversian zones (D) surrounding a β -TCP containing implant after a 2 month period of implantation (silver methenamine, $\times 250$).

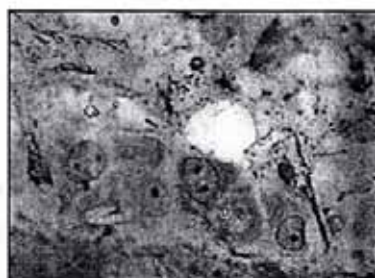


Fig 6: Osteoblasts (O) immobilized on a β -TCP containing implant (I) after a 2 month period of implantation (silver methenamine, $\times 900$).



Fig 7: Resorbed zone in a β -TCP containing implant 2 months after implantation. Osteoclast-like cells (O) are found resorbing the ceramic (I) (silver methenamine, $\times 700$).

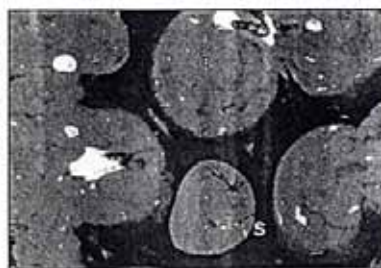
showed resorption without bone remodelling or bone ingrowth into the ceramic.

The percentage of the implant surface in contact with bone varied greatly according to the chemical composition of the material. After 2 months of implantation, pure HA implants had only a small percentage of their surface at the point of contact of bone tissue (Table). Implants containing β -TCP had much more bone tissue fixed at their surface. The percentage of the surface at the point of bone contact increased greatly when β -TCP was present in the chemical composition of the material (Table). However, there was not a significant difference in the thickness of bone trabeculae absorbed on the different specimens of β -TCP-containing implant (Table).

Fig 8: Back-scatter SEM microphotograph of dissolving areas (E) of a β -TCP containing specimen implanted for 2 months. A less dense zone where grain boundaries are dissolved is seen facing the soft tissue (silver methenamine).



Fig 9: A β -TCP-containing specimen implanted for 4 months showing the osseointegration of the specimen (S) in the cortical bone (B) (fuchsin-toluidine blue, $\times 200$).



After a 4-month implantation period, the β -TCP-containing implants were completely osseointegrated in the cortical region. The pores of the ceramics were filled with haversian bone (Fig 9). However, their medullary part was surrounded by layers of lamellar bone. The quantity of bone found at the medullary level seemed to have decreased greatly. SEM microphotographs of an anorganic preparation of β -TCP-containing implants showed calcified bone matrix coating the ceramic. On high magnification SEM microphotographs, the bone matrix was clearly distinguishable from the ceramic, and bone was attached by some focalized point of contact to the ceramic (Fig 10). The amount of bone at the point of contact with the material in the medullary zone seemed to be less than in the β -TCP containing implants studied at 2 months. Pure HA implants were situated in a dense connective environment both in the medullary zone and the cortical region, and showed no sign of osseointegration.

DISCUSSION

Calcium phosphate ceramics are known as a particularly osseocompatible biomaterial. However, the osseointegration of this material is not always very good (PF Unpublished data, 1992). We have previously analyzed histologically some apatitic materials implanted in humans and included in a fibrous tissue. Other failures

Fig 10: SEM microphotograph of an anorganic preparation of the medullary zone of a 50% β -TCP/50% HA specimen implanted for 4 months. The bone calcified matrix (M) is coating the ceramic (E). Bar = 100 μ m.



of the osseointegration of calcium phosphates can be found in the literature.¹⁰ It is very difficult to find a common cause of all these failures. The diversity of the specifications of the calcium phosphates implanted did not make it possible to link the biological result obtained to a particular characteristic of the material.

Osseointegration of the calcium phosphate ceramics has been proved to depend on the pore size and the chemical composition of the ceramic.¹¹ However, results published on the influence of the chemical composition of the ceramics are a little confusing because the tested specimens were composed of a mixture of several phases.¹¹ If the HA is considered as the calcium phosphate phase closest to the bone mineral,¹² other calcium phosphate phases can be used in the composition of orthopaedic biomaterials. The two most frequently used phases are β -TCP and HA.¹³ Some of their physio-chemical properties are different. The solubility of β -TCP at the physiological pH is greater than the solubility of the HA.¹⁴ This property could interfere with the ossification process at the point of contact of the implant. The Ca^{+2} being a secondary messenger¹⁵ for cells, β -TCP could interfere with cell differentiation at its point of contact. Moreover, the supersaturation of the extracellular medium for Ca and P around the implant could be increased, making collagen mineralization easier.¹⁶

We could not show a greater material resorption for the β -TCP-containing implant in this study. Both pure HA and β -TCP containing implants shows that two processes are involved. The homogeneous decrease of the ceramic density on the edge of the implant as shown by back-scatter SEM reveals a dissolution of the material. This process seems to take place at the

grain boundaries. The importance of the cellular degradation of the HA implants seems to be greater than in the β -TCP-containing implants. No dissolution was visible histologically on the HA implant sections. Some bone ingrowth in the resorbed zones shows that a remodeling process of the ceramics exists identical to the bone remodelling process first described by Frost.¹⁷

CONCLUSIONS

The presence of various calcium phosphate phases in a bioceramic influences more than the physico-chemical properties of the material. In this study the adjunction of β -TCP to the HA increased the solubility of the β -TCP containing ceramic, but also dramatically increased bone ingrowth in the ceramic pores. The so-called 'bioactivity' of the calcium phosphate bioceramic depends greatly on its calcium phosphate phase content. This specification needs to be better defined than it is today. Most of the HA products commercially available contain varying percentages of β -TCP. Moreover, the interaction between calcium phosphate products and cells could be much more complex than was thought. The role of the β -TCP phase on the inflammatory response and on the differentiation of osteogenic stem cells has yet to be defined but could be significant.

REFERENCES

1. Moore DC, Chapman MW, Manske D. The evaluation of a biphasic calcium phosphate ceramic for use in grafting long-bone diaphyseal defects. *J Orthop Res*. 1987; 5:356-365.
2. Stahl SS, Froum SJ. Histologic and clinical responses to porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects. Three to twelve months postimplantation. *J Periodontol*. 1987; 10:689-695.
3. Klein CPAT, Patka P, Den Hollander W. Macroporous calcium phosphate bioceramics in dog femora: a histological study of interface and biodegradation. *Biomaterials*. 1989; 10:59-62.
4. Jarcho M. Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin Orthop*. 1981; 157:159-178.
5. Klein C, de Groot K, Weiquan C, et al. Bone formation in non-osseous tissues in dogs induced in porous calcium phosphate ceramics. Presented at the Fourth World Biomaterials Congress; Berlin, Germany; April 1992.
6. Bernache-Assolant D. Bioceramics: processing-properties. *Eur Mater Res Soc Monogr*. 1991; 1:111-167.
7. Trombe JC. Contribution à l'étude de la décomposition et de la réactivité de certaines apatites hydroxylées carbonatées ou fluorées alcalino-terreuses. Toulouse, France: Université Paul Sabatier Toulouse; 1972. Thesis.
8. Bonel G, Heughebaert JC, Heughebaert M, Lacout JL, Lebugue A. Apatitic calcium orthophosphates and related compounds for biomaterials preparation. *Annals of New York Academy of Sciences*. 1988; 523:115-130.
9. Legeros RZ. Calcium phosphate materials in restorative dentistry: a review. *Advances in Dental Research*. 1988; 1:164-180.
10. Salyer KE, Hall CD. Porous hydroxyapatite as an onlay bone-graft substitute for maxillofacial surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1989; 2:236-244.
11. Egli PS, Muller W, Schenk RK. Porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate cylinders with two different pore size ranges implanted in the cancellous bone of rabbits. *Clin Orthop Rel Res*. 1988; 232:127-137.
12. Legros R. Apport de la physico-chimie à l'étude de la phase minérale des tissus calcifiés. Toulouse, France: Institut National Polytechnique de Toulouse; 1987. Thesis.
13. de Groot K. Bioceramics consisting of calcium phosphate salts. *Biomaterials*. 1980; 1:47-52.
14. Nancollas GH. In vitro studies of calcium phosphate crystallization. In: S. Mann, J. Webb, R.J.P. Williams, eds. *Biomaterialization: Chemical and Biochemical Perspectives*. New York: VCH Publishers; 1989:157-189.
15. Metcalfe JC, Moore JP, Smith GA, Hestketh TR. Calcium and cell proliferation. *British Medical Bulletin*. 1986; 4:405-412.
16. Posner AS. Bone mineral and the mineralization process. *Bone and Mineral Research*. 1987; 5:66-115.
17. Frost HM. Tetracycline based histological analysis of bone remodelling. *Calcif Tissue Res*. 1969; 3:211-219.

Osseointegration of macroporous calcium phosphate ceramics having a different chemical composition

P. Frayssinet, J.L. Trouillet*, N. Rouquet, E. Azimus* and A. Autefage*

Bioland Inc., 132 Rte d'Espagne, 31100 Toulouse, and *Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Toulouse, France

Calcium phosphate macroporous ceramics are biocompatible for bone surgery. Their osseointegration is, however, sometimes very poor. To measure the effect of the calcium phosphate content of the ceramic on its osseointegration, macroporous ceramics, differing in their chemical composition, were implanted into sheep femurs. The ceramics were composed of different percentages of hydroxyapatite (HA) and β -tricalcium phosphate (β -TCP). All other characteristics were the same. Results were assessed histologically with image analysis and showed significant differences in the amount of bone formed at the contact of the different ceramics. Ceramics containing β -TCP induced better osseointegration than pure HA ceramics.

Keywords: Ceramics, hydroxyapatite, tricalcium phosphate, osseointegration

Received 27 October 1992; accepted 9 November 1992

Calcium phosphate ceramics, especially hydroxyapatite (HA) ceramics, are used as bone-filling biomaterials¹⁻⁵. As with the manufacturing process of every ceramic material, three main stages are required for their elaboration⁶. The material, initially in a powder form, is shaped at room temperature into the definitive part; for the third stage, the part is sintered to obtain the fusion of the grains of the material and eliminate the internal microporosity. During this process, the physical and chemical characteristics of the material can change.

The final calcium phosphate material can have very different characteristics. One of these is the chemical composition of the material. This depends only partly on the composition of the initial powder. Non-stoichiometric HA is relatively unstable. At ca. 900°C, some other phases (tricalcium phosphate, calcium oxide) can appear^{7,8}. Even perfectly stoichiometric HA may give rise to an oxyhydroxyapatite at temperatures >1000°C or to tricalcium phosphate and tetracalcium phosphate at >1570°C.

Analysis of commercially available HA for bone substitution showed that the chemical composition of the material was different from that of a supposedly pure HA⁹ (N. Rouquet, unpublished data). A variable amount of β -tricalcium phosphate (β -TCP) phase was found in most of the specimens analysed. To evaluate the influence of this phase on the osseointegration of calcium phosphates, we implanted calcium HA ceramics, differing

only in the amount of β -TCP in the material, into sheep. Implants were then histologically analysed after different periods of implantation.

MATERIALS AND METHODS

Macroporous calcium phosphate ceramics

Pure HA powder (Bioland, France) was obtained by a double decomposition method. Pure β -TCP powder (Bioland, France) was blended with HA powder to obtain two different powder mixtures, containing 75% HA-25% β -TCP and 50% HA-50% β -TCP, respectively. The macroporous specimens were manufactured according to classical processes. A slurry made from the different powders, water and additives, was prepared. This solution was then manipulated to obtain an initial ceramic shape. The final sintering stage gave a 100% crystalline calcium phosphate material. Using this technique, cylinders with a diameter of 0.9 cm and a length of 1 cm were made. A porosity consisting of interconnecting macropores from 300 up to 1500 μ m was produced. The resulting porosity was 70%. Three types of implants were made, each having a different calcium phosphate phase composition. Their TCP:HA ratio was 0, 0.3 and 1. All the manufacturing processes, except the composition of the powder, were the same. The composition of the specimen was assessed by X-ray diffraction (quantitative determination) (Figure 1).

Correspondence to Dr P. Frayssinet.

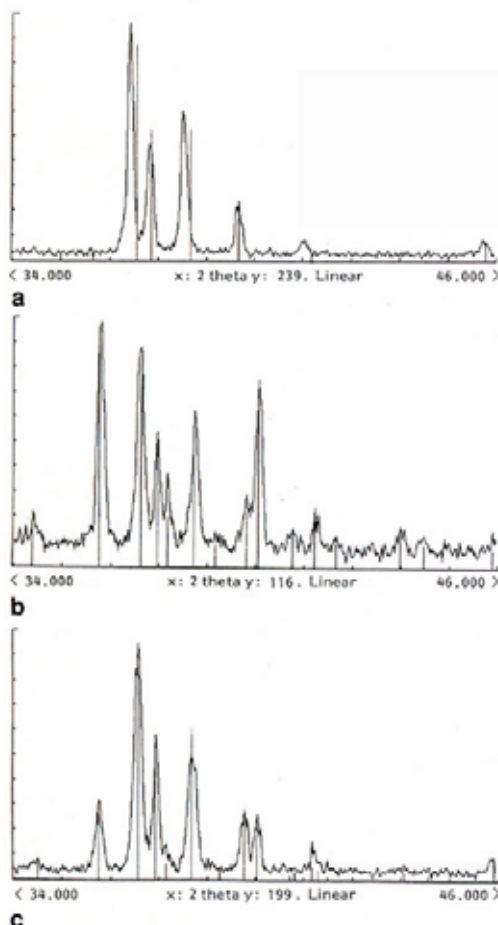


Figure 1 X-ray diffraction spectra of the calcium phosphate implants used for the experiment. **a**, Pure HA implant; **b**, 75% HA-25% β -TCP; **c**, 50% HA-50% β -TCP.

Control material

Cylinders of cancellous bone were stamped from sheep bone. They were then sintered for 4 h at 600°C.

Implant procedures

Calcium phosphate cylinders were implanted into the left hindleg of sheep with a lateral approach of the femur: 9 mm diameter holes were drilled with a skull trepan into the cortical bone of the medium diaphysis. Each implant was inserted inside the bone until it reached the opposite endosteum. No implant micromovement was allowed once the implant was in place. One implant of each group was implanted into three sheep for four periods of time: 1, 2, 4 and 9 months. For these implant procedures, two zones were differentiated in the implant, cortical and medullary.

Histological analysis

Immediately after the animal's death, thick sections were made from the femurs containing the implanted material. The specimens were first fixed in 5% buffered formaldehyde, then dehydrated in alcohol and embedded in poly(methyl methacrylate). One section of each implant, parallel to its long axis, was made using a cooled low-speed diamond saw (Cuto 1, Reicher, France). The sections were polished on a Lam Plan MM823 polisher with silicon carbide discs (LP P80, P120, P240, P600, P1200 lubricated with water, then P410 lubricated with a Ti-grade lubricant) to obtain a 50 μ m thick section. They were surface stained with either fuchsin-toluidine blue or silver methenamine, then observed with a light microscope (P. Frayssinet, unpublished data).

Some sections stained with silver methenamine were carbon coated, then examined by back-scatter scanning electron microscopy (SEM) on an ISI-SS60, operated at 25 kV (P. Frayssinet, unpublished data).

One specimen of each chemical composition, implanted for 4 months, was oxidized with a 5% sodium hyposulphite solution. These anorganic specimens were then observed with a scanning electron microscope (Jeol JST 200) operated at 25 kV.

Image analysis was performed on sections of material. Four zones were chosen at random on both the cortical and medullary zones of each section at a $\times 20$ magnification. They were analysed by a photometric system of image analysis (Biocom 200 1.5). The polygonal outlines of implants and bone tissue were created by thresholding. The lengths of the implant and bone outline were determined automatically. The length and the mean thickness of the bone were calculated at the point of contact of the implant.

Statistics

From both parameters, the mean values and SEM were calculated. Comparison of the means was performed according to Student's *t* tables.

RESULTS

Histological sections of ceramics implanted for 1 month showed a loose connective tissue filling the pores of the material. Some zones of dense connective tissue were found close to the material. Very small zones of cartilage and fibrocartilage were also found in the pores of the material or at the interface of the ceramic and the cortical bone (Figures 2, 3). No difference in the histological structure of the tissues surrounding the three kinds of implants could be seen. Osteoclast-like cells were found close to the ceramics (Figure 3).

After a 2 month implantation period, all the implants appeared to be macroscopically osseointegrated.

Light microscopic observation showed complete osseointegration of the control material, both in the cortical bone (Figure 4) and in the medullary tissue (Figure 4). A thin layer of lamellar bone was visible at the contact of the surface of the pyrolysed cancellous bone. The whole surface was coated by the new bone layer.

Bone was located at the contact of some parts of the surface of 100% HA implants in the cortical region. Some

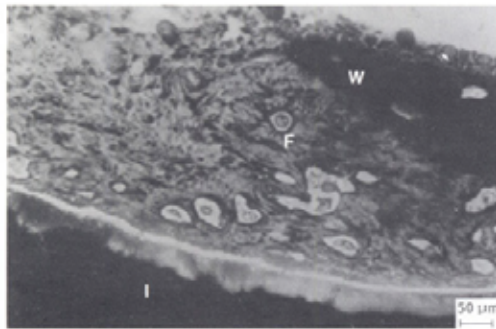


Figure 2 Fibrocartilage (F) at the contact of an HA-TCP (50%/50%) implant (I) 1 month after implantation. Woven bone (W) is forming in the fibrocartilaginous tissue. Silver methenamine.

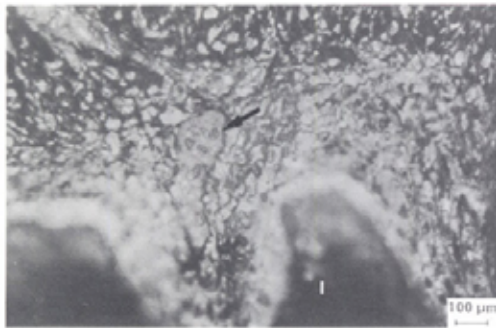


Figure 3 Dense fibrous tissue can be found at the contact of the same implant (HA-TCP, 50%/50%) (I) in the early stages of the implantation (1 month). Osteoclast-like cells (arrow) are present very close to the material. Silver methenamine.

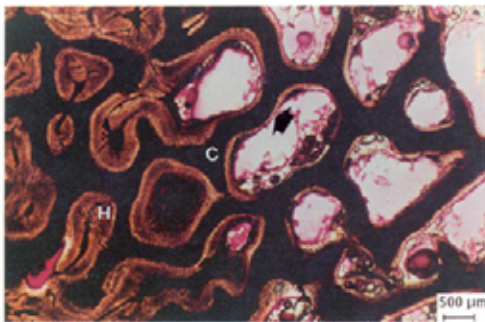


Figure 4 Two months after implantation, the control material (C) is surrounded by a thin layer of bone (arrow) in the medullary zone and by Haversian bone (H) in the cortical region. Fuchsin-toluidin.

thin trabeculae of lamellar bone were fixed on the external surface of the porous material in the cortical zone (Figure 5). A very poor ingrowth could be seen inside the implant in the medullary region (Figure 6). Some localized areas of the implant were surrounded by a dense connective tissue, in both the medullary zone and

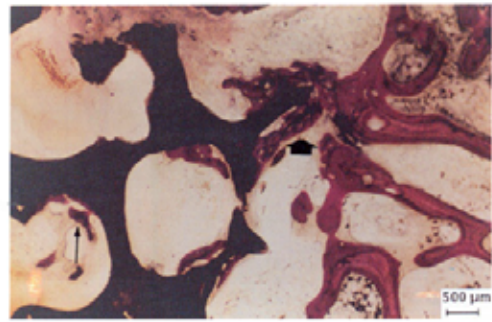


Figure 5 Bone trabeculae (thick arrow) coming from the cortical bone are in close contact with the outside surface of the HA implants 2 months after implantation. The ossification found inside the ceramic is very poor (thin arrow) and the pores are filled with medullary tissue. Fuchsin-toluidin.

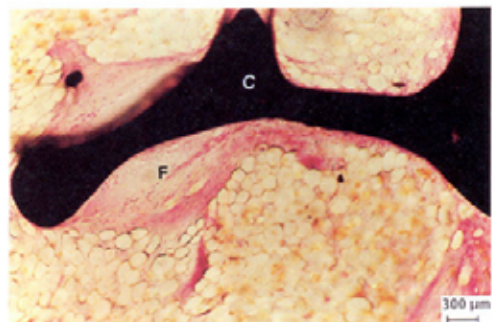


Figure 7 Inside the pores of the HA implants after a period of 2 months, the ceramic (C) can be seen at the contact of fibrous tissue (F). Pores are filled with adipocytes. Fuchsin-toluidin.

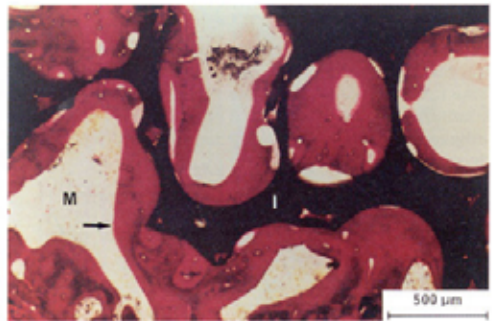


Figure 8 Bone ingrowth in the cortical region of an HA-TCP implant (50%/50%) (I) 2 months after implantation. A Haversian bone (arrows) structure is attached to the ceramic. The medullary cavities are very important (M). Fuchsin-toluidin.

in the cortical region (Figure 7). Some macrophages and multinucleated giant cells were found to be resorbing the material. HA grains were found inside these cells.

Lamellar bone layers were adsorbed on the surface of the implants containing β -TCP (75% HA-25% β -TCP and 50% HA-50% β -TCP) in the medullary zone. Haversian

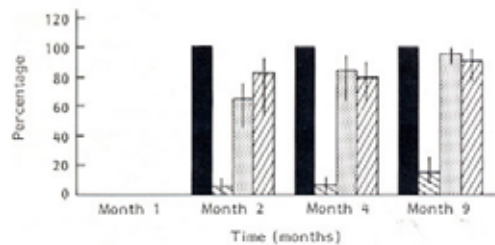


Figure 6 Percentage of the implant perimeter at bone contact (cortical region). Implants: ■, Control; □, 100% HA; ▨, 75% HA; ▩, 50% HA.

bone was adsorbed on the implant in the cortical region (Figure 8). Most of the surface of the ceramic pores was coated by bone tissue (Figure 6). Some immature bone was found inside the implant pores, which seemed to result from the ossification of connective tissue. This direct ossification seemed to be the only way in which bone formation took place at the implant contact point; no enchondral ossification could be shown at this stage. Some osteoblasts were immobilized on the implant surface, synthesizing an osteoid matrix. Osteocytes were also found close to the material (Figure 9). Resorption marks were detected on the implant surface. Resorption resulted in some localized areas, from a cellular process. Multinucleated cells, with an osteoclast-like or giant cell (Figure 10) appearance, were shown resorbing the material. Back-scattered SEM investigation of the implants containing β -TCP showed details of the resorbing region. The material was initially dissolved at the grain boundaries. The ceramic became less dense in the dissolution regions (Figure 11), some multinucleated cells then penetrated into the porous material and into the phagocytosed calcium phosphate grains. The apposition of bone on the material protected it from grain-boundary dissolution. A calcifying extracellular matrix was very often inserted into the resorption lacunae being dug in the ceramic. The remodelling process taking place inside the ceramics seemed to be the same for both kinds of specimens containing β -TCP after 2 months of implantation. The pure HA specimens showed resorption without bone remodelling or bone ingrowth into the ceramic.

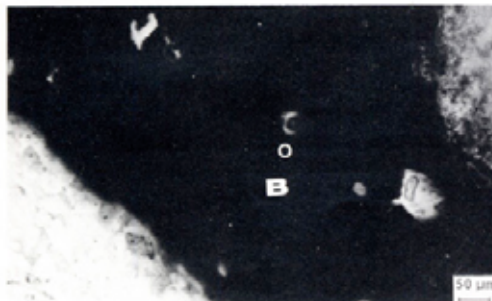


Figure 9 High magnification light microscopy picture of bone tissue (B) at the contact of an HA-TCP implant (75%/25%). Osteocytes (O) are visible close to the ceramic. Silver methenamine.

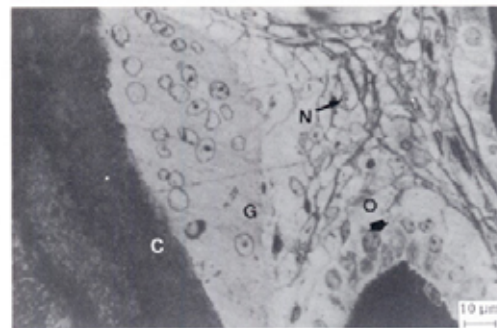


Figure 10 Giant cells (G) at the contact of an HA-TCP ceramic (C) (75%/25%) 2 months after implantation. A collagen network (N) is shown in the connective tissue surrounding the material. Osteoblasts (O) are located at the surface of a bone trabecula. Silver methenamine.

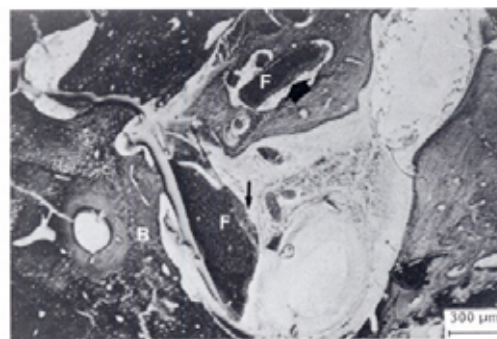


Figure 11 Back-scatter electron microscopy of a fragment of an HA-TCP ceramic (75%/25%) implanted for 2 months. The outside perimeters (arrows) of the fragments (F) are less dense than the bulk material: (B) Bone.

The percentage of the implant surface in contact with bone varied greatly, according to the chemical composition of the material. After 2 months of implantation, pure HA implants had only a small percentage of their surface at the contact of bone tissue (Figure 6). Implants containing β -TCP had much more bone tissue fixed at their surface. The percentage of the surface at the bone contact point increased greatly when β -TCP was present in the chemical composition of the material. However, there was no significant difference in the thickness or in the amount of bone trabeculae adsorbed for the two groups of implants containing β -TCP.

After a 4 month implantation (Figure 6), the implants containing β -TCP were completely osseointegrated in the cortical region. The pores of the ceramics were filled with Haversian bone (Figure 12). However, their medullary part was surrounded by thin layers of lamellar bone. The quantity of bone found at the medullary level seemed to have decreased greatly. SEM microphotographs of an anorganic preparation of implants containing β -TCP showed a coating of the ceramic with calcified bone matrix. On SEM microphotographs, the bone matrix was clearly distinguishable from the ceramic, and bone was

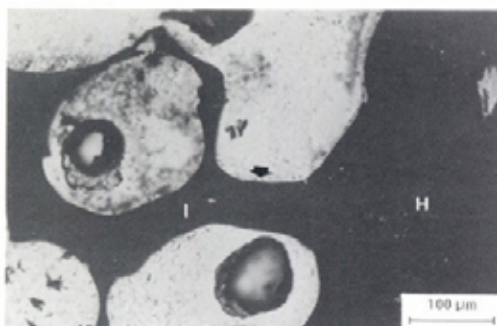


Figure 12 Osseointegration of an HA-TCP (50%/50%) implant (I) 4 months after implantation. The pores of the cortical region are filled with Haversian bone (H) and the medullary region is coated with a thin bone layer (arrow). Fuchsin-toluidin.

attached by some focussed points of contact to the ceramic (Figures 13, 14). The amount of bone at the contact of the material in the medullary zone was less than in the implants containing β -TCP implanted for 2 months. Pure HA implants were situated in a dense connective tissue environment in both the medullary zone and the cortical region, and showed poor osseointegration (Figure 15).

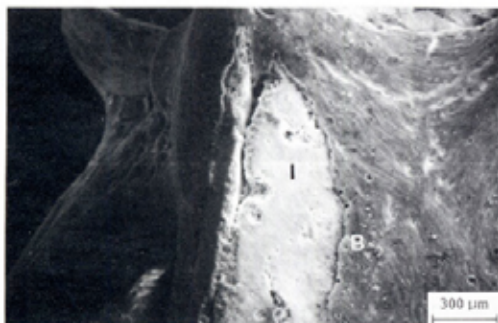


Figure 13 SEM microphotograph of an anorganic preparation of the bone coating (B) of an HA-TCP (50%/50%) implant (I).

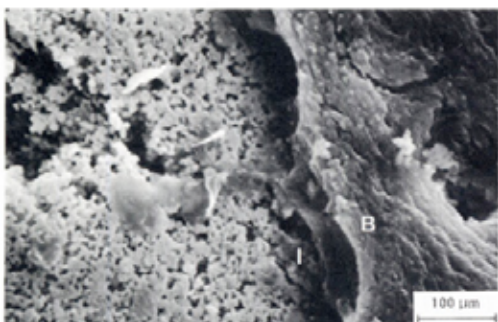


Figure 14 Higher magnification of the same region.

There was no significant change in the percentage of the implant surface at the contact of bone, either for pure HA implants or for implants containing β -TCP between the 2 and 4 month implantation periods.

The bone ingrowth into the different ceramics implanted for 9 months did not differ from that of the ceramics implanted for 4 months (Figures 6, 16). The bone tissue found in the cortical region of the two groups of ceramics containing β -TCP filled the whole volume of the macropores and had the same aspect as the adjacent cortical bone. The bone layer coating the surface of the material located in the medullary zone was thinner than during the former period (50–80 μ m) (Figure 17). Resorption marks were visible in the ceramic (Figure 18). In some pure HA implants, a bone ingrowth could be shown

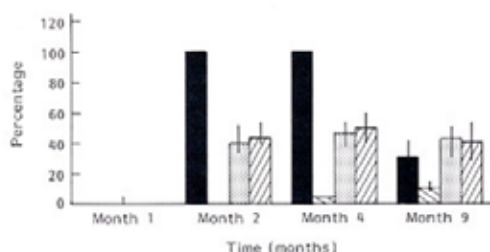


Figure 16 Percentage of the implant perimeter at bone contact (medullary zone). Implants: ■, Control; ▨, 100% HA; ▩, 75% HA; ▧, 50% HA.

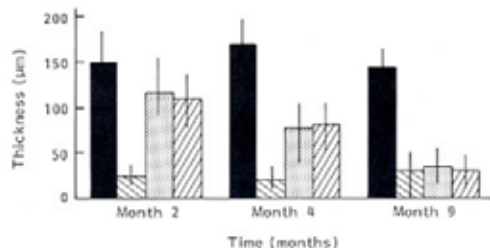


Figure 17 Thickness of the lamellar bone at implant contact (medullary zone). Implants: ■, Control; ▨, 100% HA; ▩, 75% HA; ▧, 50% HA.

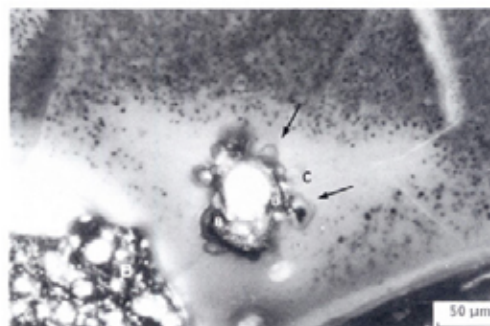


Figure 18 Resorption marks (arrows) in HA-TCP (75%/25%) ceramic (C) 9 months after implantation. Bone (B) fills the cavities dug in the ceramic. Silver methenamine.



Figure 15 Connective tissue filling the pores of the pure HA implants 4 months after the implantation.

2–3 mm inside the ceramic, but the percentage of the surface coated by bone did not differ significantly from the HA ceramics implanted for a shorter time (Figure 19). The inside pores of the HA ceramics were filled with connective tissue. The control material showed signs of cell degradation by macrophages and osteoclasts (Figures 20, 21). For all groups of ceramics, giant cells and macrophages containing a great amount of refringent particles were visible in the connective tissue or in the medullary tissue of bone which invaded the ceramic, even in the adipocytes of the medullary tissue.

DISCUSSION

Calcium phosphate ceramics are known as being particularly osseocompatible. However, the osseointegration of this material is not always very good¹⁰. We have already analysed histologically some apatitic materials implanted in humans and included in a fibrous tissue. Other failures of the osseointegration of calcium phosphates can be found in the literature¹¹. It is very difficult to find a common cause for all these failures. The diversity of the specifications of the calcium phosphates implanted prevented any linkage between the biological result obtained and a particular characteristic of the material.

Osseointegration of calcium phosphate ceramics has been proved to depend on the pore size and the chemical

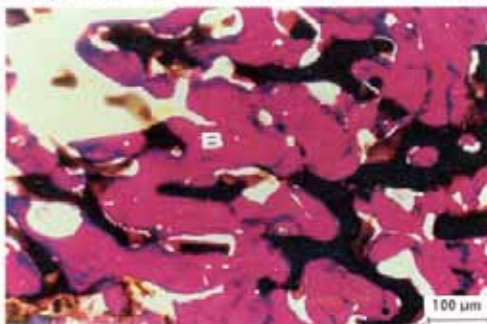


Figure 19 Osseointegration of the outside pores of pure HA implants 9 months after implantation. (B) bone. Fuchsin-toluidin.



Figure 20 Degradation of the control material 9 months after implantation. Bone (B) surrounds the material which persists in the medullary zone. The implant in the cortical zone has been degraded. Fuchsin-toluidin.

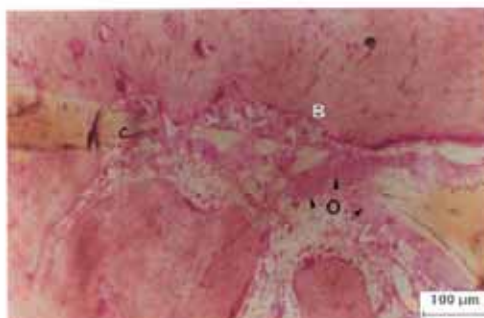


Figure 21 High magnification of a resorbing cortical zone showing the degradation of the material (C) by osteoclasts (O) and macrophages. Fuchsin-toluidin.

composition of the ceramic¹². However, results published on the influence of the chemical composition of the ceramics are a little confusing, as the tested specimens were composed of a mixture of several phases¹². If the HA is considered as the calcium phase closest to the bone mineral phase¹³, other calcium phosphate phases can be used in the composition of orthopaedic biomaterials. The two most frequently used phases are β -TCP and HA¹⁴. Some of their physico-chemical properties are different. The solubility of β -TCP at the physiological pH is greater than the solubility of the HA¹⁵. This property could interfere with the ossification process at the point of contact of the implant. The calcium being a secondary messenger¹⁶ for cells, β -TCP could interfere with cell differentiation at its point of contact. Moreover, the supersaturation of the extracellular medium for calcium and phosphate around the implant could be increased, making the collagen mineralization easier¹⁷.

We could not find a greater material resorption for the β -TCP-containing implant in this study. Implants containing both pure HA and β -TCP showed strong marks of cellular degradation. However, the degradation of implants containing β -TCP shows that two processes are involved. The homogeneous decrease of the ceramic density on the edge of the implant, shown by back-scatter SEM, reveals a process of dissolution of the ceramic

proportional to the nature and the surface of the material. This process seems to take place at the grain boundaries and some multinucleated cells detach the ceramic grains from the regions which have weak grain boundaries. The extent of the cellular degradation of the HA implants seems to be greater than that of the implants containing β -TCP. No dissolution process was histologically visible on the HA implant sections. Some bone ingrowth in the resorbed zones shows that a remodelling process of the ceramic exists which is identical to the bone remodelling process first described by Frost¹⁸.

The bone ingrowth and the osseointegration of the ceramics are completed a few weeks after implantation. Only remodelling processes occurred after the earlier osseointegration of the material; this led to a densification of the bone tissue in the cortical zone of the implants containing β -TCP and to a thinning down of the bone layer adsorbed on the medullary part of the ceramics. The poor bone ingrowth shown in the pure HA material did not increase as the period of implantation extended. However, the cell degradation of the ceramic persisted throughout the whole implantation period.

The ossification occurring in the pores of the different ceramics takes place after a connective tissue ingrowth inside the ceramic. This so-called bone ingrowth is not really an ingrowth of bone tissue inside the material, but rather a differentiation of the connective tissue which invaded the material in the first bone-healing stage. This differentiation is done according to the different stages of the medullary-healing process¹⁹.

The degradation of artificial ceramics began earlier than the degradation of the natural sintered bone, during the first month of implantation. The organism could make the difference between the synthetic material and the control material. The cells degrading the implanted material were morphologically different for the sintered bone and for the ceramics. Osteoclast-like cells degraded the sintered bone, while the ceramic was degraded by macrophages, osteoclast-like cells and giant cells.

CONCLUSION

The presence of various calcium phosphate phases in a bioceramic does not influence only the physico-chemical properties of the material. In this study, the addition of β -TCP to the HA seemed to increase the solubility of the ceramic containing β -TCP, and dramatically increased the bone ingrowth in the ceramic pores. The so-called bioactivity of calcium phosphate bioceramics depends to a large extent on their calcium phosphate phase content. The interaction between calcium phosphate products and cells could be much more complex than had been thought. The role of the β -TCP phase on the inflammatory response and on the differentiation of osteogenic stem cells has yet to be defined, but could be very significant.

REFERENCES

- Moore, D.C., Chapman, M.W. and Manske, D., The evaluation of a biphasic calcium phosphate ceramic for use in grafting long-bone diaphyseal defects, *J. Orthop. Res.* 1987, **5**, 356-365.
- Stahl, S.S. and Froum, S.J., Histologic and clinical responses to porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects. Three to twelve months post-implantation, *J. Periodontol.* 1987, **58**(10), 589-595.
- Klein, G.P.A.T., Patka, P. and Den Hollander, W., Macroporous calcium phosphate bioceramics in dog femora: a histological study of interface and biodegradation, *Biomaterials* 1989, **10**, 59-62.
- Jarcho, M., Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics, *Clin. Orthop.* 1981, **157**, 159-178.
- Klein, C., de Groot, K., Weiquan, C., Chong, Z., Zhou, J., Yubao, L. and Xingdong, Z., Bone formation in non-osseous tissues in dogs induced in porous calcium phosphate ceramics, in *Proceedings of Fourth World Biomaterials Congress* Berlin, Germany, April 1992, p 261.
- Bernache-Assolant, D., Bioceramics: processing-properties, in: *biomaterials degradation: fundamental aspects and related clinical phenomena*, *Eur. Mater. Res. Soc. Monogr.* 1991, **1**, 111-167.
- Trombe, J.C., Contribution à l'étude de la décomposition et de la réactivité de certaines apatites hydroxylées carbonatées ou fluorées alcalino-terreuses, Thèse de Doctorat d'Etat, Université Paul Sabatier Toulouse, Toulouse, France, 1972.
- Bonel, G., Heughebaert, J.C., Heughebaert, M., Lacout, J.L. and Lebugle, A., Apatitic calcium orthophosphates and related compounds for biomaterials preparation, *Ann. NY Acad. Sci.* 1988, **523**, 115-130.
- LeGeros, R.Z., Calcium phosphate materials in restorative dentistry: a review, *Adv. Dent. Res.* 1988, **2**(1), 164-180.
- Frayssinet, P., Hanker, D., Hardy, D. and Giammar, B., Novel methods for demonstration osseointegration of hydroxylapatite-coated titanium hip prostheses, in *Proceedings of Electron Microscopy Society of America. Forty-Ninth Annual Meeting 1991* (Ed. G.W. Bailey), San Francisco Press, San Francisco, CA, USA, pp 34-35.
- Salzer, K.E. and Hall, C.D., Porous hydroxyapatite as an onlay bone-graft substitute for maxillofacial surgery, *Plast. Reconstr. Surg.* 1989, **84**(2), 236-244.
- Eggli, P.S., Muller, W. and Schenk, R.K., Porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate cylinders with two different pore size ranges implanted in the cancellous bone of rabbits, *Clin. Orthop. Rel. Res.* 1988, **232**, 127-137.
- Legros, R., Apport de la physico-chimie à l'étude de la phase minérale des tissus calcifiés, Thèse de doctorat d'Etat, Institut National Polytechnique de Toulouse, Toulouse, France.
- de Groot, K., Bioceramics consisting of calcium phosphate salts, *Biomaterials* 1980, **1**, 47.
- Nancollas, G.H., In vitro studies of calcium phosphate crystallization, in *Biomaterialization. Chemical and Biochemical Perspectives* (Eds S. Mann, J. Webb and R.J.P. Williams), VCH Publishers, NY, USA, 1989, pp 157-189.
- Metcalfe, J.C., Moore, J.P., Smith, G.A. and Hestketh, T.R., Calcium and cell proliferation, *Br. Med. Bull.* 1986, **42**(4), 405-412.
- Posner, A.S., Bone mineral and the mineralization process, *Bone and Mineral Research/5* (Ed. W.A. Peck), Elsevier B.V., 1987, pp 66-115.
- Frost, H.M., Tetracycline based histological analysis of bone remodelling, *Calcif. Tissue Res.* 1969, **3**, 211-219.
- Amsel, S., Maniatis, A., Tavassoli, M. and Crosby, W.H., The significance of intramedullary cancellous bone formation in the repair of bone marrow tissue, *Anat. Rec.* 1969, **164**, 101-112.

170 Utilisation d'une céramique macroporeuse biphasée en dehors de la traumatologie : à propos de 126 cas

J.P. MEYRUEIS, A. CAZENAVE, B. LE SAINT, J. GADEA, F. BARBIER (Toulon)

Depuis novembre 1992 nous utilisons comme substitut osseux une céramique biphasée (TCH) sous forme de granulés associant deux phosphates de calcium : 75 p. 100 d'hydroxyapatite qui donne au produit une bonne résistance à la dégradation ; 25 p. 100 de tricalcium phosphate, rapidement dissous en libérant des ions qui activent l'ostéogénèse.

Cette céramique de synthèse, dont la porosité est d'environ 80 p. 100, ne contient ni matrice protéique ni moelle osseuse et met donc à l'abri des réactions immunologiques, des transmissions infectieuses et des maladies à prions.

L'expérimentation animale a montré qu'à 12 semaines l'intégration osseuse était totale.

MATÉRIEL ET MÉTHODE. Dans une série de plus de 300 cas provenant de 4 sites nous avons retenu les 126 cas portant sur 115 patients ne concernant pas directement la traumatologie et ayant plus de 1 an de recul. Le recul maximum était de 7 ans. La série comporte 61 femmes et 54 hommes. L'âge minimum était de 14 ans, maximum de 88 ans et moyen de 51 ans.

Les Indications ont été 108 fois un comblement : 32 reprises de prothèses (31 hanches et un genou) en association avec la mise en place d'une nouvelle prothèse revêtue d'hydroxyapatite ; 23 tumeurs dont 3 tumeurs malignes ; 28 comblements de défauts osseux après ablation de matériel et 25 comblements de zones de prélèvement osseux.

8 arthrodèses et 10 ostéotomies ont été réalisées avec une ostéosynthèse stable et en associant la céramique aux fragments d'os réséqués pour combler les pertes de substance.

Localisation : 101 cas concernaient bassin ou membre inférieur, 24 le membre supérieur, et 1 cas le rachis.

La Classification GESTO a été utilisée sauf pour les reprises de prothèses : 22 cas étaient classés D+ et 73 D-, 76 cas étaient T1, 19 T2. La céramique a été placée 40 fois en os spongieux, 37 fois en os cortico-spongieux, 13 fois en os cortical et 5 fois en zone cortico-médullaire.

La céramique a été associée 12 fois à des greffes osseuses.

RÉSULTATS. Aucune complication en rapport avec le substitut n'a été observée. Les comblements pour reprises de prothèses sont stables. L'aspect radiologique sans liseré avec fusion des grains est en faveur d'une ostéointégration. Il en est de même pour les comblements de tumeurs bénignes. Un sepsis a nécessité une réintervention. Un kyste anévrysmal méconnu a continué à évoluer et va être repris. Les arthrodèses ont toutes fusionné à l'exception d'une arthrodèse scapho-lunaire qui a évolué vers la pseudarthrose serrée. Aucune fracture itérative n'a été observée après comblement sur ablation de matériel.

DISCUSSION. Lors des reprises de prothèses les granulés de céramique ne sont utilisables que pour combler les pertes de substances cavitaires. Leur possibilité de migration intra-articulaire doit être éliminée si nécessaire par une mince collerette de ciment. Les allogreffes conservent leur place dans les grandes destructions osseuses. Dans tous les autres cas la céramique biphasée utilisée a permis d'éviter la prise d'autogreffe avec ses complications et l'utilisation d'allogreffes avec ses risques potentiels.

N° DE CODE : 0870.0-0871.0

92 Utilisation d'une céramique macroporeuse biphasée en traumatologie. A propos de 108 cas

J.P. MEYRUEIS, A. CAZENAVE, B. LE SAINT, J. GADEA
(Toulon)

Dans une série de 210 observations d'implantation d'une céramique macroporeuse biphasée de phosphates de calcium en suivi continu sur 3 sites, avec un recul dépassant 5 ans pour certains dossiers, nous avons isolé les 108 cas ayant plus d'un an de recul et concernant la traumatologie.

MATÉRIEL ET MÉTHODE. Notre série comprend 74 fractures, 30 pseudarthroses et 4 greffes type *Papineau*. Le recul de 1 an paraît largement suffisant pour évaluer la consolidation. La classification proposée par le G.E.S.T.O. a été utilisée mais légèrement modifiée car elle s'avère à l'usage imparfaite pour la traumatologie. L'évaluation sans critère d'exclusion a été réalisée suivant la norme E.N. 540.

Fractures : 10 étaient ouvertes et 60 fermées. La localisation était diaphysaire en os cortical dans 25 cas, épiphysaire dans 32 observations et métaphysaire 8 fois. Dans 9 cas la fracture siègeait sur un os court. 70 cas ont été classés T2 et 4 T3. Par ailleurs, 54 cas rentrent dans la catégorie D+ et 20 dans la catégorie D-. Seulement 3 autogreffes ont été associées à la céramique alors que les fractures étaient en général complexes.

Pseudarthroses : 14 étaient diaphysaires, 10 épiphysaires et 2 métaphysaires, 4 siègeaient sur un os court. Dans 7 cas une autogreffe et dans 1 cas une allogreffe ont été associées à la céramique. Une ostéosynthèse stable a été réalisée systématiquement. Une décortication a été pratiquée chaque fois qu'elle était possible. 25 pseudarthroses ont été classées en catégorie T2 et 5 en T3. 23 étaient D+ et 7 D-, 5 pseudarthroses étaient septiques et 25 aseptiques.

Complements type Papineau par céramique + autogreffe : 4 observations entrant dans les catégories T3 et D+.

RÉSULTATS. Toutes les fractures ont consolidé dans des délais normaux à l'exception d'une fracture métaphysaire du fémur distal qui a évolué vers la pseudarthrose. Dans un cas un écoulement aseptique temporaire s'est accompagné de l'élimination spontanée de quelques grains. Dans un autre cas une biopsie réalisée lors de l'ablation du matériel a confirmé la parfaite intégration de la céramique.

Les pseudarthroses ont consolidé entre 3 et 8 mois à l'exception d'une pseudarthrose septique. Dans deux observations correspondant à deux greffes massives de céramique un liseré périphérique est toujours visible sans conséquence clinique.

Dans les *Papineau* le comblement a été obtenu dans les délais habituels.

DISCUSSION. Dans le traitement des fractures les facteurs ostéoinducteurs sont libérés par la fracture elle-même. La céramique remplace l'autogreffe et constitue l'indispensable support ostéoconducteur lorsqu'il existe une perte de substance. Dans les pseudarthroses les facteurs ostéoinducteurs doivent être apportés par une autogreffe ou par décortication. Dans les *Papineau* la céramique permet une économie importante d'autogreffe.

N° DU CODE : 0871.1

ETUDE EXPERIMENTALE D'UNE CERAMIQUE MACROPOREUSE BIPHASEE

J.P. MEYRUEIS*, A. SOHIER-MEYRUEIS, M. THERIN**

* Clinique Saint Michel - Toulon (83)

** Biomatech - Chasse sur Rhône (69)

Nous avons réalisé l'expérimentation animale d'une céramique macroporeuse biphasée de synthèse avant ses essais cliniques.

Cette céramique (TCH) est constituée de 75% d'hydroxyapatite pour 25% de bétatricalcium phosphate, selon les résultats expérimentaux obtenus par Frayssinet.

La porosité totale est d'environ 80% avec des macropores interconnectés de 200 à 500 microns.

La céramique se présente sous forme de granules de 3 millimètres.

Les implantations ont été réalisées chez le mouton suivant un protocole très simple. Des défauts cylindriques de 6mm de diamètre, creusés en diverses localisations osseuses, corticales ou spongieuses, ont été comblés par des granules de TCH; des prélèvements histologiques ont été réalisés à 6 et 12 semaines et comparés avec l'évolution de cavités identiques non comblées.

Nous ne détaillerons pas ici cette expérimentation animale. Il nous a, par contre, semblé intéressant d'illustrer par quelques résultats histologiques de ces implantations, les définitions et certaines descriptions de notre article général sur les substituts osseux.

OSTEOCONDUCTION

La céramique biphasée de phosphates de calcium est fortement ostéoconductive; sa surface sert de support à une colonisation osseuse intense.

A 6 semaines, en site spongieux, lorsque le défaut est correctement comblé, on observe une néoformation osseuse à progression centripète qui tapisse l'extérieur des granules et atteint par les macropores, le centre du trou. (fig. n°1).

La vitesse de la progression osseuse est donc de l'ordre de 0,5 mm par semaine.

Les macropores doivent avoir une taille suffisante et être interconnectés afin de permettre cette pénétration.

Par comparaison, le trou non comblé par la céramique persis-

te. On note seulement une discrète néoformation osseuse à la surface des berges.

La colonisation se fait par invasion vasculaire et tissulaire de l'implant, à partir du tissu osseux receveur. En l'absence de céramique ou en l'absence de contact os-céramique, il n'y a pas de formation osseuse.

L'os nouveau se forme en apposition directement à la surface de la céramique, sans interposition fibreuse. Les ostéoblastes se différencient à partir des fibroblastes du conjonctif. A 6 semaines, le tissu néoformé est de l'os immature comme en témoigne la taille des lacunes ostéocytaires. (fig. n°2).

L'activité classique à ce stade est relativement limitée et ne concerne que les petits fragments formés lors du remplissage de la cavité. En fait, la céra-

mique est pratiquement intacte avec des grains polycristallins et joints de grains non altérés.

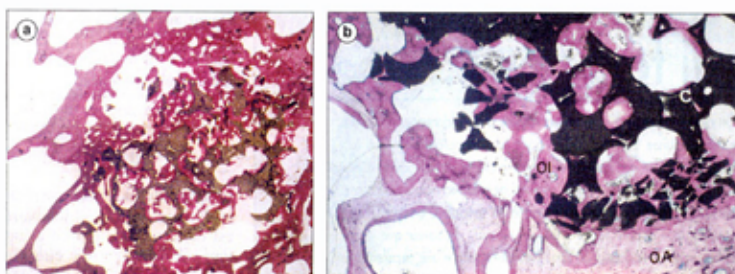
OSTEOINTEGRATION

Rappelons que ce terme désigne l'état d'un implant colonisable, entièrement envahi par le tissu osseux qui s'est formé à sa surface sans interposition fibreuse.

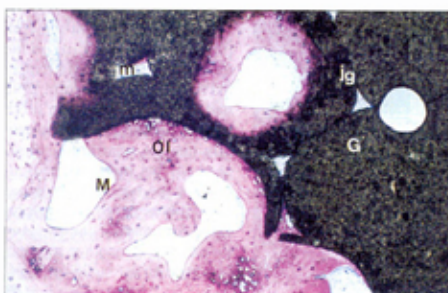
A 12 semaines d'implantation, la repousse atteint le centre des trous et les macropores de la céramique sont entièrement comblés (fig. n°3). Dans tous les cas, les contacts os-matériau sont très étendus et directs, sans interposition fibreuse. L'implant est donc bien ostéointégré. On note une fragmentation de la céramique.

Il s'est produit :

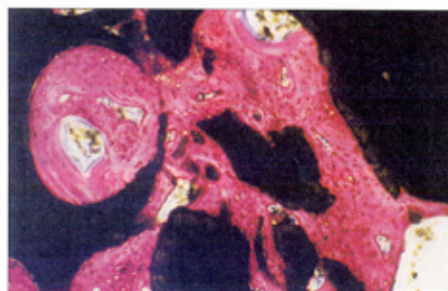
- un remodelage du tissu osseux immature néoformé



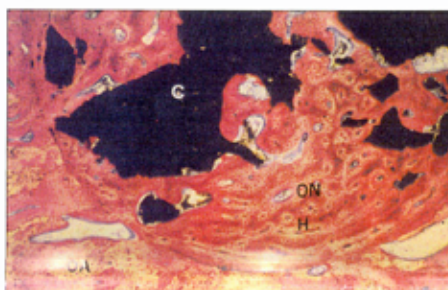
▲ Figure 1 : Ostéoconduction
(a) Vue d'ensemble - (b) Détail
La néoformation osseuse atteint le centre du trou qui est entièrement comblé.
OI : Os immature néo-formé - OA : Os ancien de type spongieux - C : Céramique.



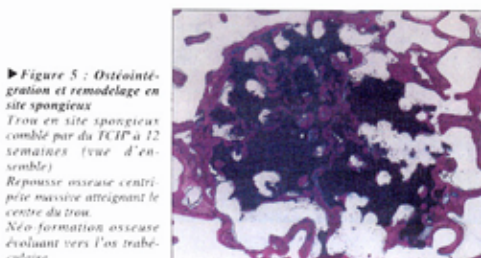
▲ Figure 2 : Ostéoconduction
Apposition d'os immature dans les macropores d'une céramique biphasée de phosphate de calcium en site spongieux à 6 semaines.
OI : Os immature néo-formé - M : Macropore - G : Grain polycristallin (cristaux d'HAP et de TCP) - Jg : Joint de grains.



▲ Figure 3 : Ostéointégration
TCH en site spongieux à 12 semaines (obj. 12)
Macropores entièrement comblés par de l'os en cours de remodelage en apposition à la surface de la céramique. Fragments de céramique détachés de l'implant et intégrés.



▲ Figure 4 : Ostéointégration et remodelage en site cortical
Trou en site cortical comblé par du TCH à 12 semaines (obj. 5)
Repousse osseuse centripète atteignant le centre du trou. Début de remodelage inverse périphérique. Fragmentation et résorption importante du matériau.
OA : Os ancien de type cortical - ON : Os néo-formé - H : Remodelage inverse - C : Céramique.



▲ Figure 6 : Remodelage
TCH en site cortical à 12 semaines (obj. 25)
Remodelage osseux. Résorption et remodelage de l'os immature primaire qui est attaqué par les ostéoclastes.
Résorption de la céramique. Activité clastique contre la céramique. Activité phagocytaire intense des macrophages chargés de matériel exogène. Pas d'activité inflammatoire.
OI : Os immature - C : Céramique - OC1 : Ostéoclaste (lacune de Howship). Activité clastique contre l'os immature primaire; remodelage osseux. - OC2 : Ostéoclaste. Activité clastique contre la céramique. - OB : Front de minéralisation; alignement d'ostéoblastes sur la matrice ostéoïde. - M : Cellules phagocytaires (macrophages) et particules de céramique (c).

- un début de résorption de la céramique

Remodelage osseux

En site cortical (fig. n°4), l'os est maintenant de type lamellaire, avec un début d'organisation haversienne à la périphérie. Notons au passage que le remodelage affecte également l'os ancien aux abords immédiats du trou et que ce remodelage externe assurera à terme l'ancrage et l'assimilation complète de l'os nouveau à l'os ancien.

En site spongieux (fig. n°5), la néoformation osseuse s'oriente vers le type trabéculaire.

Résorption de la céramique

Sur les clichés d'ensemble, à 12 semaines, on note la même fragmentation de la céramique dont la structure macroporeuse s'estompe.

La composante tricalcique particulièrement soluble au pH de l'organisme est en phase de résorption aiguë comme atteste, au fort grossissement, la présence sur le site de nombreux macrophages chargés de matériel exogène (fig. n°6).

Des ostéoclastes actifs sont présents tant à la surface du matériau qu'à la surface de l'os; le remodelage est en effet, un phénomène global qui affecte à la fois os et céramique.

L'évolution dans le temps du processus d'ostéointégration est désignée par différents auteurs sous le terme de « cinétique de réhabilitation ».

Par comparaison, 12 semaines après le forage, un trou non comblé par le TCH n'a pratiquement pas évolué. La quantité d'os néoformé est négligeable. Une certaine activité de remodelage conduit à une densification modérée des berges (fig. n°7).

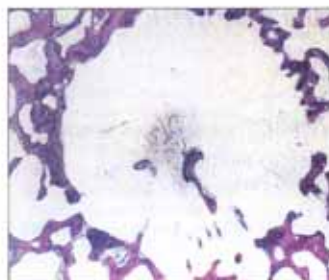
Dans tous les cas, et en dépit d'une activité phagocytaire soutenue, la résorption de la céramique ne s'accompagne d'aucune réaction inflammatoire significative. L'activité d'apposition osseuse n'est jamais compromise.

OSTEOINDUCTION

A titre de curiosité, nous avons implanté quelques granules de TCH dans du tissu musculaire.

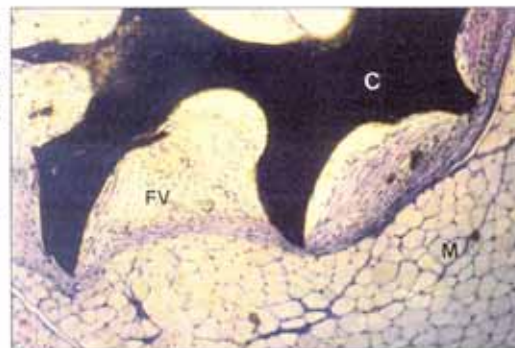
A la périphérie de l'implant, à 12 semaines, on observe une réponse fibro-vasculaire légèrement inflammatoire qui fait transition avec le tissu musculaire sain n'ayant lui-même subi aucune altération (fig. n°8).

Les céramiques de phosphate de calcium ne sont pas ostéoinductrices, c'est-à-dire, elles n'ont pas la propriété d'orienter la différenciation cellulaire vers le type « cellule osseuse ». Il n'y a donc pas de risque d'ostéome dans les parties molles autour d'une céramique de ce type. ■



▲ Figure 7 : Comparaison
Trou non comblé à 12 semaines (vue d'ensemble).
Le comblement contrainte du trou est négligeable.
Densification modérée des berges.

► Figure 8 : Absence d'ostéinduction
La céramique bi-phasée de phosphate de calcium n'est pas ostéoinductrice après implantation dans un muscle à 12 semaines (obj. 12).
Encapsulation fibro-vasculaire.
M : Muscle
C : Céramique
FV : Tissu fibro-vasculaire.



TCH®

Substitut osseux de synthèse

Granulés de céramique biphasée (75% HAP - 25% TCP)

CE 0459
Agrément 96.001 08 E 04

Ostéotomie Fémorale

5 mois

Arthrodèse tibio calcanéenne

2 mois

Fracas métaphysaire du tibia

1 an

TRAUMATOLOGIE

Os spongieux 6 semaines

COMPLEMENT

Os cortical 12 semaines

Trous de 6 mm comblés