

Bilan de 15 ans d'utilisation des substituts osseux de synthèse en chirurgie orthopédique et en traumatologie

Review of 15 years of use of synthetic bone substitutes in orthopaedic surgery and traumatology

C. Schwartz

Service d'orthopédie et traumatologie Hôpital de Colmar
39 av. de la Liberté, 68024, Colmar Cedex

Mots clés

- ◆ Greffe osseuse
- ◆ Substituts osseux
- ◆ Céramiques
- ◆ Ciment phosphocalcique
- ◆ Nanoparticules
- ◆ Nanotechnologie
- ◆ Hydroxyapatite
- ◆ Ostéotomies
- ◆ Tumeurs osseuses bénignes

Résumé

Introduction : Comblant une perte de substance osseuse est un problème quasi quotidien en chirurgie orthopédique et en traumatologie. L'autogreffe n'est pas toujours l'étalon-or quand la quantité ou la qualité ne sont pas au rendez-vous, sans compter la iatrogénie possible. L'allogreffe amène des résultats à court et moyen terme de qualité mais des complications plus tardives ont été publiées. Depuis 14 ans bientôt les auteurs se sont de ce fait tournés vers les substituts osseux de synthèse, qui se divisent en 3 grands groupes : les céramiques phosphocalciques, les ciments ioniques et les gels de nanoparticules.

1/ Les céramiques :

Matériel et méthodes : Pour des raisons physiques et biologiques nous nous sommes orientés vers les céramiques biphasées contenant hydroxylapatite et phosphate tricalcique, sous forme essentiellement de granulés, plus accessoirement de formes diverses plus denses lorsqu'un soutien mécanique était demandé. Elles ont été utilisées dans plusieurs centaines de cas, essentiellement dans des reprises de prothèses totales de hanche et dans des ostéotomies de tibia proximal d'ouverture, mais aussi dans le traitement de tumeurs bénignes, dans des cas de traumatologie fraîche ou de reprise.

Résultats : Les quelques déboires recensés (moins de 2% des cas) sont le fait d'erreurs techniques ou de complications infectieuses. Les céramiques ont toujours été progressivement bien intégrées dans l'os receveur, comme le montrent nos résultats radiologiques avec un recul jusqu'à plus de 13 ans; les études histologiques, que nous avons pu faire lors d'ablations de matériel, le confirment, avec parallèlement des résultats cliniques régulièrement satisfaisants.

2/ Les ciments phosphocalciques :

Matériel et méthodes : Ils ont également été utilisés à partir de 1996 mais pour des indications différentes, issues de leur injectabilité avant tout et de son durcissement in situ. Nous avons d'abord choisi un ciment carbonaté, ceci dès son utilisation en France, dans les pertes de substance traumatiques d'os spongieux, en association avec une ostéosynthèse percutanée ou par mini-abord. Des fractures du poignet, du calcaneus et des plateaux tibiaux ont ainsi été traitées dans un premier temps, puis au vu des résultats quelques localisations moins fréquentes comme le fémur distal chez la personne âgée. Le coût de ce ciment l'a fait remplacer par un ciment brushitique, d'utilisation similaire depuis 10 ans.

Résultats : Le résultat de ces deux ciments, utilisés dans plus de 100 cas de traumatologie, sont tout à fait superposables, avec une bonne intégration dans le squelette receveur, un apport mécanique indiscutable améliorant ainsi certaines ostéosyntheses ; il y a toujours eu une excellente tolérance, lorsque le mode d'emploi, très précis, était respecté. Les études histologiques montrent un bon mais tout autre mode d'assimilation dans l'os que pour les céramiques.

3/ Les gels de nanoparticules d'hydroxylapatite (HA)

Matériel et méthodes : nous avons utilisés ces produits à partir de 2003. Il s'agit d'une suspension aqueuse de nanoparticules d'HA sans adjonction d'aucun autre produit, prêt à l'emploi sous forme pâteuse. A l'inverse des ciments il n'a aucune vertu mécanique mais une réactivité biochimique hors normes habituelles de par sa surface d'échange qui a été calculée à plus de 100 m² par gramme.

Résultats : Son utilisation dans plus de 150 cas d'ostéotomies d'ouverture tibiales proximales, plus facile d'emploi que les granulés de céramiques, a amené une consolidation très rapide et constante malgré un angle moyen d'ouverture de 9°. Le produit est devenu pour nous irremplaçable dans le traitement percutané de certaines tumeurs ostéolytiques bénignes; nous nous en servons aussi régulièrement en appoint aux céramiques dans certaines indications validées de ces dernières.

Conclusion: Sans qu'il ne s'agisse d'une panacée, l'émergence des substituts osseux de synthèse a profondément modifié notre pratique depuis une quinzaine d'années ; ils nous permettent de réduire certaines complications des auto- et des allogreffes, avec des résultats radiologiques et cliniques similaires et ceci sans iatrogénie propre ; il faut toutefois toujours respecter les règles techniques classiques de notre chirurgie, ainsi que celles spécifiques à ces produits, notamment au niveau des indications.

Correspondance :
schwartzop@aol.com

Keywords

- ◆ Bone graft
- ◆ Bone substitutes
- ◆ Ceramics
- ◆ Phosphocalcic cement
- ◆ Nanoparticles
- ◆ Nanotechnology
- ◆ Hydroxylapatite
- ◆ Osteotomy
- ◆ Benign bone tumors

Abstract

Introduction: Fill in a bone defect is an almost daily problem in orthopaedic surgery and traumatology. The autograft is not necessarily the gold standard when quantity or quality is not there, not to mention the possible iatrogenic risks. Allograft achieves good results in the short and medium term but later complications have been reported. For 15 years now, we have turned to synthetic bone substitutes, which are divided into three groups: calcium phosphate ceramics, phosphocalcic cements and gels of nanoparticles of hydroxylapatite.

1 / Ceramics:

Materials and methods: For physical and biological reasons, we have chosen two-phase ceramics which contain hydroxylapatite and tricalcium phosphate, mainly in the form of granules, more incidentally in various denser shapes when mechanical support was needed. These ceramics have been used in hundreds of cases, mainly for replacement of total hip arthroplasty and for opening osteotomies of the proximal tibia, but also in the treatment of benign tumors or traumatology.

Results: The rare difficulties met (less than 2% of cases) are attributable to technical errors or infectious complications. Ceramics have always been progressively integrated in the recipient bone, as demonstrated by our radiological results; our histological studies confirm so, with in parallel satisfactory clinical results.

2 / Calcium phosphate cements:

Materials and methods: We have also been using calcium phosphate cements since 1996 though for different indications, because mainly of their injectability and hardening in situ. We first chose carbonate cement, as soon as it was available in France, to fill in traumatic losses of spongy bones, in combination with internal fixation or percutaneous pinning. We initially focused on fractures of the wrist, calcaneus and tibial plateaus, then given our good results, some more indications, as the distal femur in the elderly. Because of its cost, this cement was replaced 10 years ago by brushite cement similar in use.

Results: The results of these two cements used in over 100 cases of traumatology, are identical with a good integration into the recipient bone, an indisputable mechanical benefit improving some osteosyntheses; an excellent tolerance has systematically been observed when the instructions of use are observed. Compared to ceramics, histological studies show a good but and a very different mode of assimilation of the cements in the bone.

3 / Nanoparticles of hydroxylapatite (HA)

Materials and methods: we have used this product since 2003. It is an aqueous suspension of nanoparticles of HA without any other addition, in paste form ready for use. Unlike cements, it has no mechanical property but an exceptional biochemical reaction because of its exchange surface, which is calculated to be over 100 m² per gram.

Results: Its use in over 150 cases of proximal tibial opening osteotomy, where it is easier than granular ceramics, has led to a very quick and constant consolidation despite an average opening angle of 9°.

This product has also become essential for us in the percutaneous treatment of benign osteolytic tumors; finally, we use it regularly as an adjunct to ceramics in certain cases where the latter are indicated.

Conclusion: Although it is not a panacea, the emergence of synthetic bone substitutes has profoundly changed our practice over the past fifteen years; they allow us to reduce some complications of auto-and allo-transplants, with similar clinical and radiological results and this without iatrogenic complications; but we must respect strictly the technical requirements of our classic surgery, as well as those specific to these products, particularly in terms of indications.

Introduction

Comblent une perte de substance osseuse est un problème quasi quotidien en chirurgie orthopédique et en traumatologie. C'est très fréquemment que nous sommes confrontés à une perte de substance osseuse, qu'elle soit d'origine traumatique, tumorale ou dégénérative. De multiples techniques de substitution ont été utilisées au fil des décennies depuis 150 ans (1).

L'autogreffe reste la référence ; toutefois elle a l'âge du donneur et ne peut ainsi garantir qualité et quantité de la greffe. De plus, la iatrogénie possible, que chacun suspecte au vu de son expérience, n'est de loin pas nulle ; nous ne retiendrons, à travers la littérature, que les 25 à 30 % de douleurs résiduelles et les quelques 2 à 3 % de ré-interventions nécessaires pour hématome ou infection (2). Ces complications iatrogènes ont tôt guidé les chirurgiens vers la recherche d'autre solution.

La xéno greffe remonte au début du siècle dernier avec l'os de Kiel, d'origine bovine. Des progrès ont été faits dans sa préparation au fil des décennies, mais tant l'extraction chimique du plus possible de protéines et de lipides que plus récemment la calcination, n'ont permis l'intégration histologique de ces xéno greffes (3, 4) ; elles restent séquestrées au mieux, s'effondrent au pire avec les conséquences que l'on peut imaginer dans certains sites ; certaines ont d'ailleurs été interdites en France et la plupart sont abandonnées.

L'histoire du corail s'en rapproche. Il a eu une grande vogue il y a quelques années mais avec des résultats très inconstants selon les sites d'implantation, résultats jamais réguliers et de ce fait il n'est plus guère employé. (5, 6)

Au début des années 80, les cliniciens commencent à se tourner vers les allogreffes (7, 8, 9) pour traiter leurs premières reprises de prothèses totales de hanche. Les allogreffes restent le recours le plus fréquent bien que certains auteurs aient mis en garde contre des contaminations possibles (10) et surtout, dès le début de leur utilisation, rapportaient des réactions immunitaires probables ; leurs publications (11, 12, 13) montraient l'existence d'anticorps circulants quel que soit le type de préparation de ces allogreffes, (cryoconservation ou lyophilisation,) ce dernier mode avec une perte de qualité mécanique importante en plus, en limitant l'intérêt. Ces réactions immunitaires sont évidemment diminuées par les méthodes actuelles de préparation de ces allogreffes, mais expliquent probablement les échecs à long terme, c'est-à-dire au-delà de 8 à 10 ans ; ceux-ci sont comptés de 5 à 20% dans les publications (14, 15, 16) ayant ce recul et une revue exhaustive de leurs cas. L'utilisation de ces allogreffes chez les sujets déjà âgés, qui malheureusement disparaissent pour beaucoup avant ce seuil de la 10^{ème} année, ont pu nous rendre trop optimistes.

Concomitamment des chercheurs (17 à 20) montraient l'intérêt des substituts osseux de synthèse phosphocalciques lors d'études animales diverses; ils furent rapidement suivis par les pionniers (21, 22) de leur utilisation chez l'homme mais leur diffusion ne se fait que progressivement (23 à 27). Ces substituts sont de nature phosphocalcique et se composent de trois familles de produits : les céramiques phosphocalciques, les ciments phosphocalciques et plus récemment les hydrogels de nano particules d'hydroxylapatite. Nous pouvons maintenant faire part de notre expérience de presque 15 ans des substituts osseux de synthèse dans divers domaines de l'orthopédie et de la traumatologie.

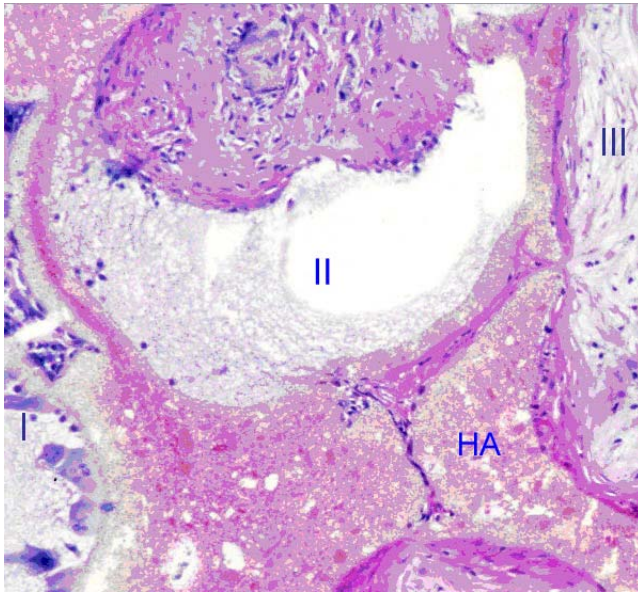


Fig 1 : Début de l'intégration de la céramique (HA). I/ Des cellules multinucléées migrent le long des pores de la céramique. II/ un tissu conjonctif lâche progresse dans les pores III/ les pores sont occupés par le tissu conjonctif lâche avec du collagène à la surface du matériau. (biopsie: C Schwartz, étude histologique: P Frayssinet).

Les céramiques phosphocalciques

Les céramiques sont fabriquées à partir de poudres d'hydroxyapatite et de phosphate tricalcique, isolées ou plus souvent mélangées dans des proportions variables, pour former des barbotines, suspensions aqueuses de ces poudres ; ces barbotines seront pressées et mises en forme dans des moules avant leur frittage par la chaleur vers 1000 à 1100° centigrade. Des substances porogènes, qui se subliment lors de la montée en chaleur, en assurent la macro porosité, idéalement entre 200 et 500 microns, pour permettre la colonisation cellulaire (28, 29). Les micropores sont les espaces restant entre les grains lors de la fusion de ces grains par la chaleur ; ils permettent la circulation des fluides biologiques qui amènent la dissolution des substrats phosphocalciques et la réutilisation sur place après précipitation par sursaturation des ions calciques (30,31). Leur faiblesse est leur fragilité mécanique en flexion et en torsion mais nous savons, depuis les travaux de l'école nantaise, qu'en quelques semaines leur envahissement par l'os nouveau améliore les qualités mécaniques de façon rapide et manifeste.

Matériels et Méthodes

Ces céramiques phosphocalciques sont présentées actuellement essentiellement sous deux aspects : des granulés, sans vertu mécanique, servant au remplissage et des formes plus élaborées (disque, cube, cylindre et bâtonnet...) permettant d'apporter un appoint mécanique, uniquement en compression, aux reconstructions osseuses diverses. Ces considérations nous ont amené à en tirer des indications bien sériées. Ainsi les granulés sont à utiliser pour remplir toute perte de substance, en traumatologie ou en chirurgie orthopédique (sauf en cas d'infection manifeste) dès lors que le montage lors de la reconstruction ou que l'os receveur en lui-même soit suffisamment stable pour assurer la tenue de l'ensemble. Les formes plus denses permettent par contre un appoint mécanique dans les cas où cet appoint est nécessaire, comme dans les reprises des cotyles descellés par exemple. Les deux présentations se réhabitent sans jamais apporter de iatrogénie propre grâce à leur composition et leur mode de fabrica-

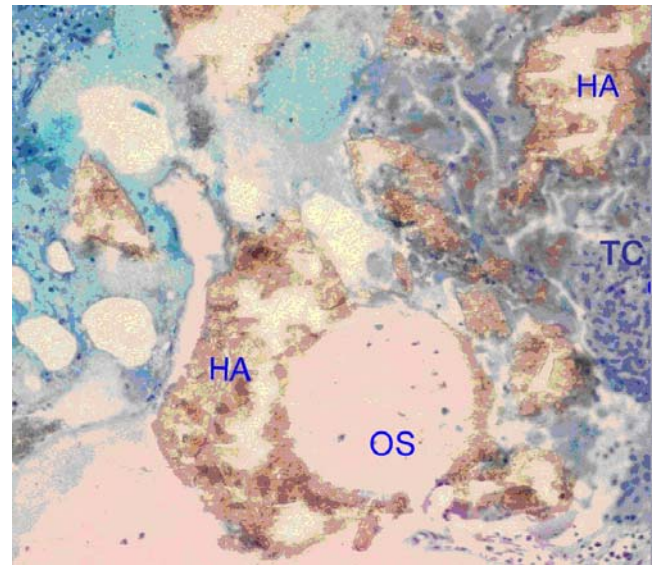


Fig 2 : La croissance de tissu osseux (OS) se fait de façon centripète en incluant des fragments de céramique biphasée (HA). Il y a une prolifération de tissu conjonctif (TC) autour de ces fragments avant leur inclusion dans un composite os-substitut. (biopsie: C Schwartz, étude histologique: P Frayssinet).

tion; il s'agit d'une ostéoconduction, encore que récemment certains auteurs ont pu montrer l'existence d'une certaine ostéoinduction par ces céramiques (32).; cette réhabilitation se fait de façon centripète par envahissement progressif des pores par des cellules mésenchymateuses ; il y a ensuite apparition de cellules ostéogéniques et apposition osseuse dans ces pores au contact de la céramique, puis enfin remodelage par des ostéoclastes comme nous avons pu le montrer sur les premières biopsies humaines (33) faites lors d'ablation de matériel (fig. 1 et fig.2). Cette réhabilitation est lente et progressive et nécessite des années ; il faut se souvenir que le remodelage haversien a besoin de 20 ans pour le renouvellement complet de l'os humain dans sa structure ; les céramiques ne peuvent évidemment pas aller plus vite.

Nous avons commencé à utiliser des allogreffes cryoconservées au début des années 80 dans nos reprises de prothèse totale de hanche descellées, essentiellement au cotyle. Comme beaucoup d'auteurs ayant suivi leurs patients, nous avons constaté à moyen et long terme nos premiers échecs. Qu'il s'agisse de greffes morcelées ou de greffes monoblocs, on a constaté la même évolution: apparemment une bonne évolution radiologique les premières années, puis assez brutalement un collapsus de la greffe avec la déstabilisation des implants prothétiques entre la 8^e et la 10^e année. Lors des reprises, les études histologiques que nous avons fait faire montraient une réhabilitation très superficielle de la greffe sur 2 à 3 mm avec une nécrose centrale ; il y avait toujours une réaction lymphocytaire signant le rejet immunologique de l'allogreffe.

C'est donc dans les années 80 que sont apparues les premières publications (21, 22) sur l'utilisation des céramiques phosphocalciques comme substituts osseux chez l'homme. Frayssinet et ses co-auteurs (31) ont en montré l'ostéo-intégration, différente selon la composition chimique. Au vu de cette littérature nous avons voulu avoir des céramiques biphasées, non seulement pour disposer de granulés comme ceux utilisés par l'Ecole nantaise pour la chirurgie rachidienne, mais surtout des formes plus denses, avec une certaine qualité mécanique au moins en compression. Nous avons donc établi un cahier des charges et avons obtenu, ce qui était nouveau en 1995, une céramique biphasée avec une résistance en compression de l'ordre de 20 MPa, Avoir cette résistance de 20

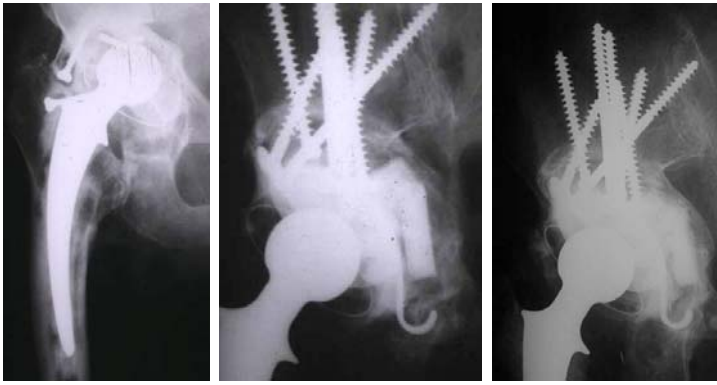


Fig 3 : Femme de 72 ans avec descellement cotyloïdien stade IV en pré-opératoire, à 3 mois et à 12 ans.

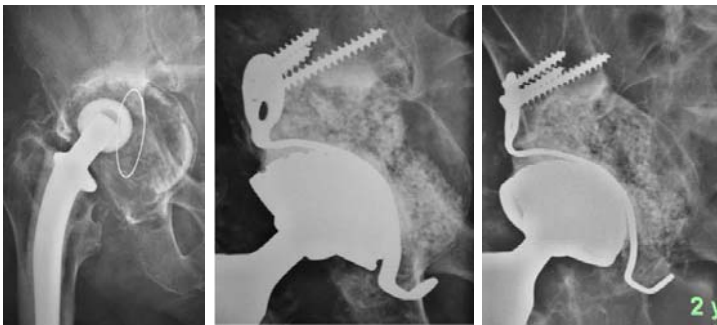


Fig 4 : Femme de 80 ans avec descellement cotyloïdien stade IV en pré-opératoire, à 6 semaines et à 3 ans.



Fig 5 : Homme de 75 ans avec descellement fémoral stade III en pré-opératoire, à 6 semaines 2 ans et à 8 ans.



Fig 6 : Femme de 76 ans avec importante ostéolyse du tibia proximal sur une prothèse totale descellée : radiographie pré-opératoire, vue per-opératoire et radiographie à 3 ans.

MPa nécessitait ipso facto une réduction de la taille des pores aux alentours de 200 à 300 microns, taille en dessous de laquelle nous ne voulions pas descendre pour avoir une réhabilitation cellulaire possible. Cette demande nécessitait également une densification du substitut et une moindre interconnexion des pores. Dans le même ordre d'idée le taux d'hydroxy-apatite devait passer de 55 à 65 % par rapport aux granulés, avec concomitamment une diminution du pourcentage de phosphate tricalcique, donc de la résorbabilité. Enfin toujours pour obtenir cette résistance mécanique, la microporosité également était abaissée, de 60 à 40%. Il devait en résulter une moindre

réactivité biologique, théorique au moins, de ces céramiques plus denses.

Nous pouvons rapporter une série prospective continue mono-opérateur d'octobre 96 à octobre 1998 (34). Cette série comporte 35 descellements de cotyle de prothèse totale de hanche, la plupart des cotyles anciennement scellés. Il s'agissait de patients de 43 à 85 ans, avec deux femmes pour un homme. Sur ces 35, 1 seul cas a été perdu de vue, ayant changé de région et étant inaccessible. 7 patients sont décédés mais avaient été revus entre 2 et 8 ans après l'intervention, allant bien à ce moment là tant sur le plan clinique que radiologique. Enfin, 12 ont été revus par un médecin non directement concerné par cette série.

Les classifications des pertes de substances osseuses sont celles de la SOFCOT et de l'AAOS. Nous savons que les dégâts ne peuvent être évalués qu'en per opératoire, les radios et même le scanner étant toujours trop optimistes. Au vu de ces classifications, nous avons retenu 15 pertes de substance cavitaires et 20 pertes de substance segmentaires ou mixtes.

Un principe essentiel de la chirurgie de reprise des prothèses de hanche est de mettre les substituts osseux dans un site receveur vivant. Il faut donc toujours faire un nettoyage soigneux, presque carcinologique pour enlever toutes les fausses membranes et tout le granulome. Nous sommes alors assez souvent en face d'une cavité irrégulière, avec une paroi un peu blanchâtre et dense. Il s'agit d'un os plus ou moins scléreux mais vivant et nous sommes convaincus qu'il contient les cellules souches et les BMP nécessaires pour une réhabilitation de proche en proche des substituts. Il n'est pas besoin de rajouter des BMP hors de prix et avec un risque au moins potentiel d'échappement dans sa croissance. Nous faisons de ce fait toujours des perforations « en passoire », travail un peu fastidieux, avec une mèche de 1 mm ce qui fait perler du sang de la profondeur.

Les pertes de substances cavitaires sont comblées avec des granulés phosphocalciques biphasés. Depuis 2004, nous complétons l'apport de substituts phosphocalciques par les gels de nanoparticules d'hydroxy-apatite pour recouvrir les granulés, et en assurer une meilleure cohésion, préalablement le fait du seul sang du patient. Un cotyle sans ciment, parfois de très grande taille, est ensuite impacté et assez régulièrement vissé dans l'aile iliaque par quelques vis à spongieux à filetage large ; nous voulons toujours avoir un montage stable, permettant un appui immédiat chez ces patients la plupart du temps âgés et assez fatigués.

Dans les stades III et IV de la SOFCOT, ces granulés ne suffisent pas, il nous faut les substituts plus solides, donc des formes denses ; elles sont appliquées dans les pertes de substances, tant des colonnes que du toit, pour pouvoir y appuyer ensuite un implant sans ciment à crochet ; celui-ci sera alors solidement vissé dans l'aile iliaque, après avoir été accroché en bas dans le trou obturateur. Ces implants de type Ganz, Wagner ou plus récemment à double mobilité doivent avoir une stabilité parfaite pour là aussi permettre un appui immédiat. Entre ces différents substituts plus denses, les vides sont remplis par des granulés, sans les tasser, de façon à ce qu'il n'y ait plus de vide derrière l'armature cotyloïdienne de soutien. Selon les cas, dans l'anneau de Ganz est collé par une mince couche de ciment un implant polyéthylène et dans l'anneau de Wagner est clipsé l'implant prévu à cet effet. 15 pertes de substances stade III et 5 pertes de substances stade IV, donc avec une rupture de la continuité pelvienne, ont été traitées de cette façon.

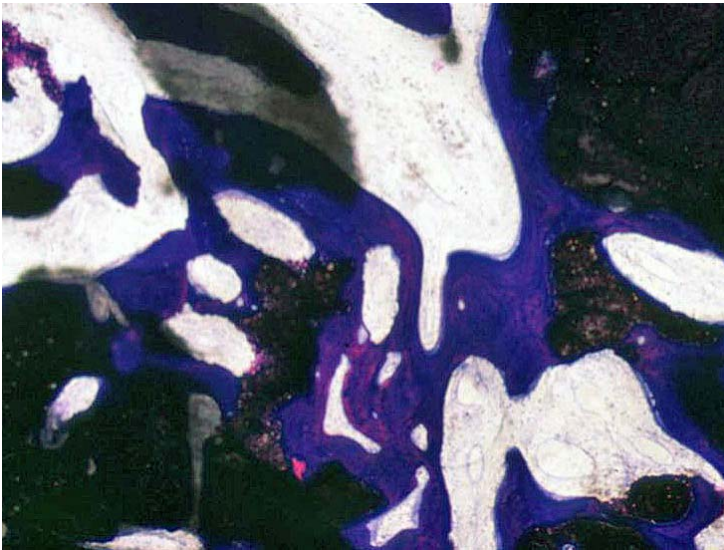


Fig 7 : Biopsie plateau tibial à 9 mois : ciment phosphocalcique fragmenté et entouré d'os au contact direct, sans interface fibreuse ou autre. (biopsie: C Schwartz, étude histologique: P Frayssinet).



Fig 8 : Le ciment (en gris très foncé) est fragmenté et de l'os formé (en bleu) entre les différents fragments. (biopsie: C Schwartz, étude histologique: P Frayssinet)

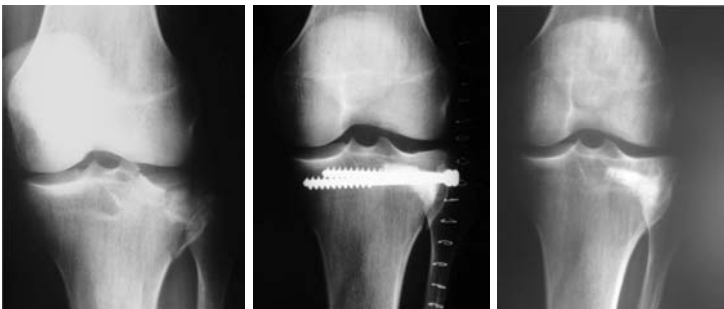


Fig 9 : Fracture d'un plateau tibial externe Schatzker 2, traitée par relèvement, vissage et injection de ciment : image pré-opératoire, post opératoire et à 2 ans.

Résultats

Les pertes de substances cavitaires n'ont jamais posé de problème. Très rapidement, on voit une homogénéisation des granulés qui s'arrondissent et voient leur contraste radiologique s'estomper. Chez certains patients ils ont même disparu au bout de 4 à 5 ans. Chez d'autres persistent plus longtemps, sans explication rationnelle pour l'heure. D'autres auteurs ont constaté de bons résultats également avec ces granulés (35).

L'évolution est similaire sur le plan radiologique dans les pertes de substance segmentaires pour les substituts plus denses, dont les contours s'arrondissent progressivement avec toujours une excellente intégration à l'os receveur sans interface visible. Nous n'avons pas constaté de migration des granulés de substituts sur les différentes radios de contrôle faites à 6 semaines, 3 mois, 6 mois, puis d'année en année sur tous les cas revus. Les mesures radiologiques ont permis également de voir l'absence totale de migration des implants eux-

mêmes. Il est à noter que les substituts s'intègrent plus vite dans les zones I et II de Gruen que dans la zone III.

Nous avons à faire état, au recul de 13 ans, sur la série de 35 reprises, de 5 échecs :

- 1 cas de démontage précoce vers la 5^{ème} semaine chez une femme de 84 ans d'un cotyle de grande taille qui avait été impacté dans un stade III sans vissage complémentaire. Il s'agit d'une erreur technique.
- -1 cotyle stade III a du être repris à la 6^{ème} année suite à des douleurs modérées mais quotidiennes, mécaniques avec, à la radio, le seul cas d'absence d'intégration des substituts, avec un liseré progressif entre substitut et os. A la reprise chirurgicale, les prélèvements bactériologiques ont montré qu'il s'agissait en fait d'une infection avec un streptocoque bovis.
- 3 cas ont du être repris pour une luxation récidivante sans défaut architectural majeur de la prothèse chez des personnes âgées à musculature faible. C'est d'ailleurs depuis ces cas en 2004 que nous mettons systématiquement des cotyles à double mobilité dans les reprises au-delà de 70 ans. Depuis nous n'avons plus eu de luxation, alors que notre taux de luxation récidivante était auparavant, toutes reprises de PTH confondues, de 9 %, ce qui rentre dans les données de la littérature (7 à 20 %).

Nous avons utilisé de même ces céramiques dans les reprises de tiges fémorales de PTH descellées ; nous avons fait le remplissage des pertes de substances avec des granulés puis l'implantation de tiges en titane sablé sans ciment, contrairement à L Sedel et all (36) qui y scellent des tiges de reprise avec de bons résultats également ; l'intégration des granulés se fait dans les délais que au niveau du cotyle ; nous avons eu quelques subsidences de l'ordre de 3 à 5 mm lorsque nous utilisons de tiges droite de type Wagner ; nous ne les avons plus depuis l'utilisation de tiges tulipées en métaphyse ; enfin l'adjonction plus récente du gel de nanoparticules d'hydroxyapatite simplifie la mise en place dans le tromblon métaphysaire en assurant une bonne cohésion des granulés entre eux.

Enfin en chirurgie orthopédique courante (ostéotomies d'ouverture, arthrodèses de l'arrière-pied, tumeurs bénignes...) et en traumatologie fraîche pour combler les pertes de substances d'os spongieux compacté du sujet plus âgé et dans quelques cas de pertes de substance diaphysaires de type Cauchois 3, les granulés ont été utilisés avec des résultats régulièrement bons dans notre service (37), évitant en plus les prises de greffe iliaque le plus souvent nécessaires dans cette pathologie. De multiples auteurs ont constatés les mêmes bons résultats dans des indications similaires (38 à 43).

Conclusion

On peut affirmer maintenant avec un recul satisfaisant qu'il n'y a pas de complication propre à l'utilisation des substituts osseux de synthèse de type céramique phosphocalcique en chirurgie osseuse. Les résultats cliniques sont au moins aussi bons qu'avec les allogreffes dans les techniques de reconstruction de cotyles descellés et les radios visualisent une intégration progressive de ces substituts dans l'os receveur. Nos résultats dans d'autres indications sont régulièrement satisfaisants aussi comme pour beaucoup d'autres auteurs maintenant. Les céramiques phosphocal-

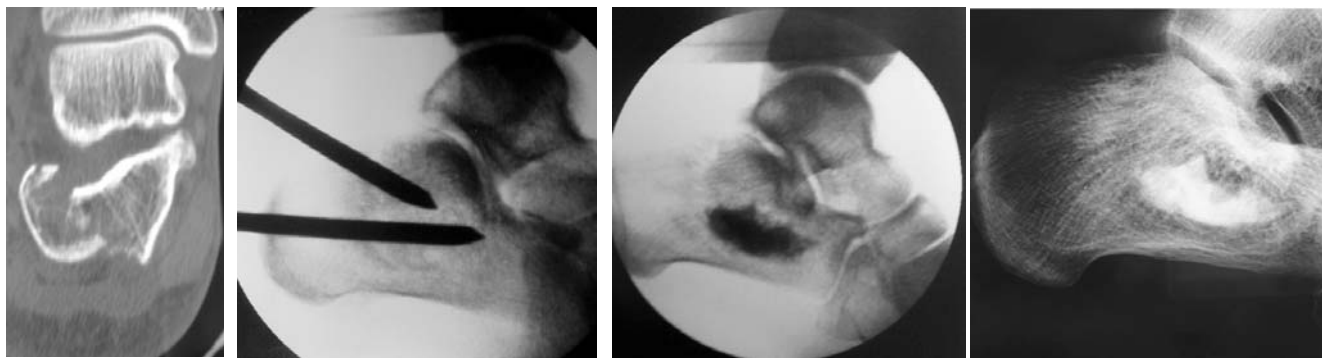


Fig 10 : Enfoncement vertical du calcaneus : scanner pré-opératoire, images per-opératoires de la réduction par clous de Steinmann et après injection, puis radiographie à 2 ans.

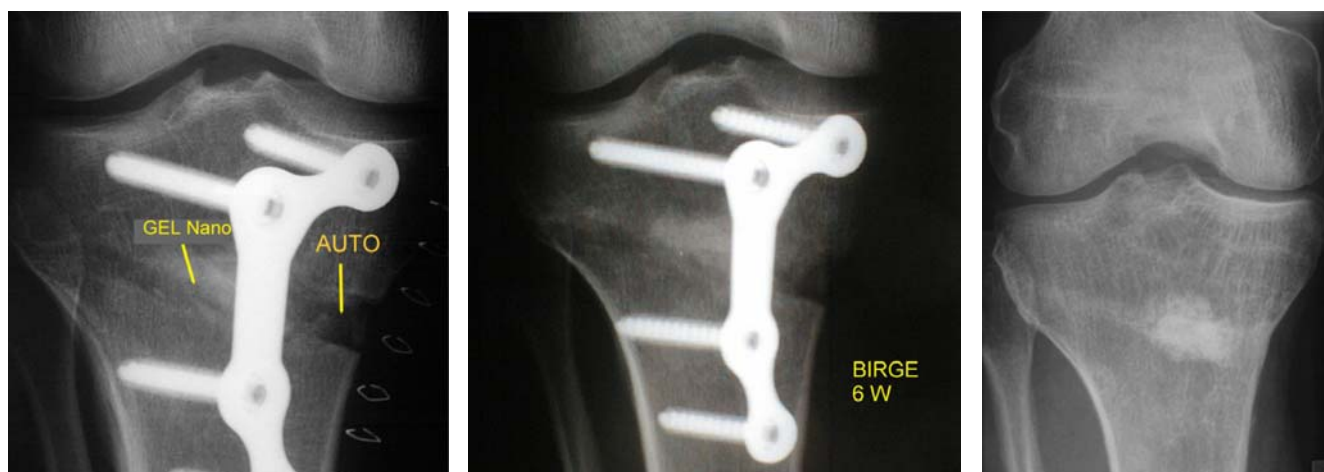


Fig 11 : Ostéotomie d'ouverture tibiale interne proximale: radiographie post-opératoire, à 6 semaines et à 5 ans.



Fig 12 : Radiographies montrant la résorption du gel de nanoparticules à 2, 4, 5 et 8 ans chez des patients différents.

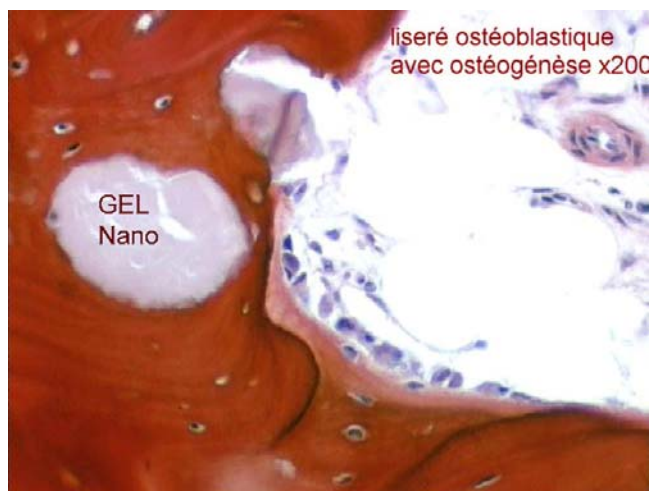


Fig 13 : Biopsie dans une ostéotomie tibiale d'ouverture à 1 an : les restes de gel de nanoparticules sont incorporés dans l'os nouveau (en brun) ; il est couvert par endroit d'une couche d'os ostéode (brun plus clair), elle-même recouverte d'un couche d'ostéoblastes. (biopsie: C Schwartz, étude histologique: Dr Satonnet)

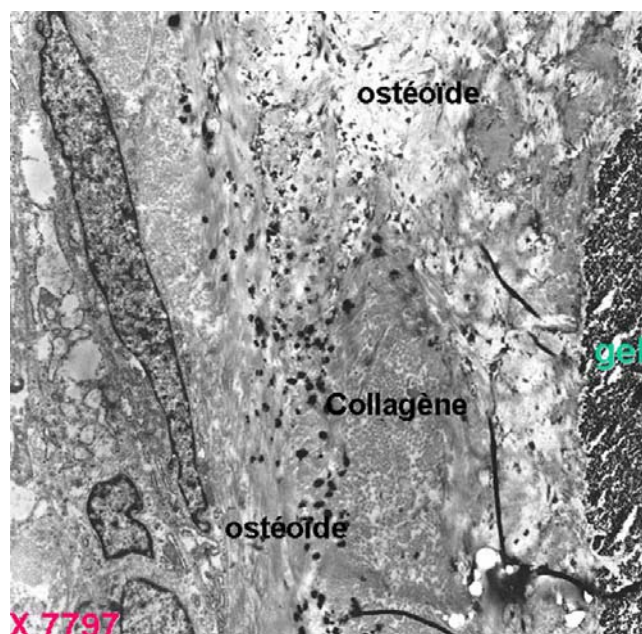


Fig 14 : Biopsie dans une ostéotomie tibiale d'ouverture avec étude histologique au microscope électronique : fibres de collagène synthétisées par des ostéoblastes au voisinage immédiat du gel de nanoparticules d'hydroxyapatite, avec plages d'os ostéode.

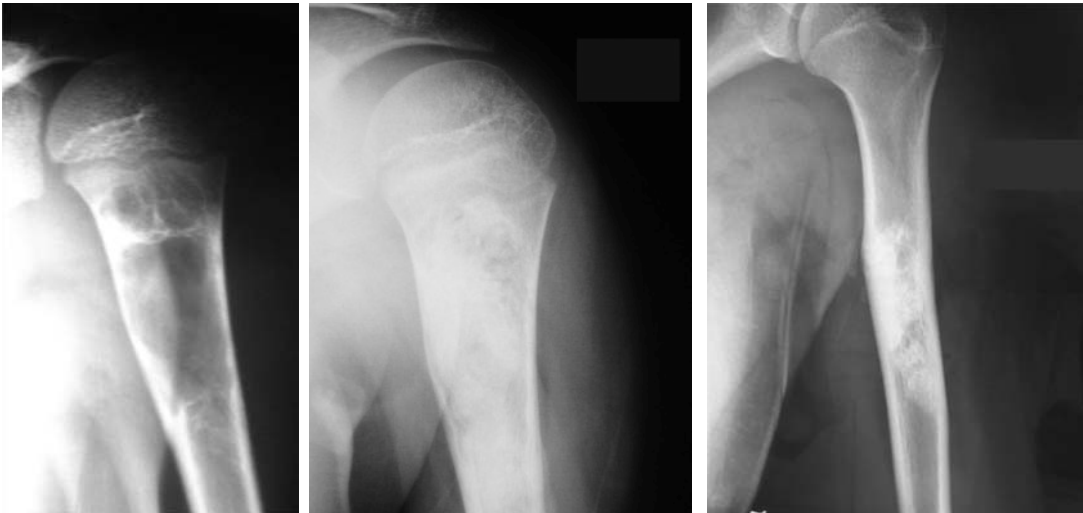


Fig 15 : Kyste essentiel de l'humérus immobilisé à de multiples reprises pour fracture récidivante en pré-opératoire, post-opératoire et à 5 ans.

ciques sont donc efficaces et sans danger en utilisation comme substituts de l'os.

Les ciments phosphocalciques

Généralités

La deuxième famille de substituts osseux de synthèse que nous avons utilisés est celle des ciments phosphocalciques. Ils ont été bien étudiés depuis une vingtaine d'années (44 à 48). Pour les obtenir il s'agit de faire un mélange extemporané per opératoire d'une poudre et d'un liquide. La réaction est une réaction chimique stochiométrique, de type acide base, et demande la plus grande attention pour sa réalisation, sous peine d'avoir des complications locales désagréables. Le

ciment issu de cette réaction est un Ciment brushitique, composé de 55 % de DiCalcium Phosphate Dihydraté et de 45 % du Tricalcium Phosphate restant.

La pâte obtenue est injectable et on en voit immédiatement les avantages (plasticité, meilleur contact os-substitut, injectabilité avec de ce fait la possibilité d'abord plus petits et moins invasifs) ; il en découle aussi un inconvénient, à savoir la nécessité d'utiliser un amplificateur de brillance aux rayons X (au moins en cas de mini-abord) pour éviter les fuites de la pâte ; cette pâte va durcir en quelques 10 minutes là où elle se trouve, ce qui pourrait entraîner une gêne dans les parties molles en cas de fuite. A sec le ciment obtenu a une résistance en compression de 37 MPa.

Au vu de ces caractéristiques nous avons voulu utiliser le ciment phosphocalcique dans des indications de pertes de substances de tissu osseux spongieux d'origine traumatique, mais toujours en complément d'une ostéosynthèse classique. En effet il ne s'agit pas d'une colle mais d'un complément d'ostéosynthèse au même titre qu'une greffe osseuse. Nous avons tout de suite pensé aux fractures articulaires et para articulaires qui nécessitent une réduction anatomique mais également une mobilisation précoce. Cela n'est pas toujours possible avec les techniques classiques même au prix d'une greffe cortico-spongieuse ou au moins spongieuse pour combler les pertes de substances par tassement de l'os spongieux métaphysaire et épiphysaire. La dégradation du ciment et la formation d'os nouveau sont différentes de celle des céramiques ; Le DCPD est rapidement résorbé et le β -TCP est incorporé dans l'os nouveau ; le ciment se dissout progressivement ; il se fragmente et est entouré sur toute sa surface par de l'os immature d'abord ; des grains de ciment sont phagocytés par des macrophages et cellules géantes. Il n'y a pas de creeping substitution ; on ne trouve pas d'ostéoblastes direc-

tement sur la surface du ciment. Il n'y a pas d'interface fibreuse comme nous l'avons constaté sur nos biopsies (Fig. 8). Nous avons ainsi retenu trois indications qui nous semblent correspondre à cette philosophie de traitement avec l'apport du ciment phosphocalcique : les fractures par compression extension du poignet, les fractures des plateaux tibiaux et les fractures du calcaneus.

Fractures du poignet

Nous avons commencé à utiliser un ciment phosphocalcique carbonaté dans les fractures du poignet en 1998 puis fait la première publication française sur le sujet (*commune avec E Rapp, B Schenck, J Nonnenmacher du CHU de Strasbourg*), à la réunion de l'European Society for Biomaterials et de l'INSERM l'année suivante à Arcachon: sur une étude prospective de 28 cas nous pouvions constater l'excellente intégration du ciment et l'apport mécanique indiscutable de son injection dans les pertes de substances postérieures du radius distal.

Par une courte incision postérieure, et après réduction par manœuvre classique puis fixation par implant tout aussi classique (broches ou fixateur externe) était injecté le ciment phosphocalcique d'avant en arrière avec un contrôle de brillance et l'apport mécanique indiscutable de son injection dans les pertes de substances postérieures du radius distal. L'équipe strasbourgeoise utilisait le même ciment avec l'ostéosynthèse par plaque et sous contrôle de la vue. Le foyer de fracture aura au préalable été préparé en repoussant avec une curette vers les parois de la cavité fracturaire les fragments de spongieux qui pouvaient flotter dans cette cavité puis, après rinçage au sérum physiologique, l'injection du ciment comblait complètement cette cavité. La prise du ciment était vérifiée avant la fermeture, soit au bout de 12 à 15 minutes selon la température.

Les résultats cliniques à 6 semaines et à 3 mois sont meilleurs qu'avec les mêmes techniques classiques sans ciment dans notre série et ceci très vraisemblablement au vu de l'absence d'immobilisation et la reprise possible d'une mobilisation beaucoup plus précoce par l'apport mécanique du ciment. Les résultats radiologiques sont bons avec une consolidation dans les délais habituels mais dans notre expérience avec moins de démontages (Fig.7). D'autres auteurs ont pu constater les mêmes résultats (49, 50). Le taux d'algodystrophie dans les cas traités par fixateur externe en distraction était dans notre expérience autour de 20 à 25 %, comme dans la littérature ; on a vu cette complication chuter en dessous de 5 % depuis l'utilisation complémentaire du ciment ; la levée de la distraction au bout de 12 heures, grâce à l'apport mécanique du ciment, n'y est probablement pas étrangère.

A 24 semaines, le résultat fonctionnel est toutefois tout à fait équivalent, bien qu'il y ait des déplacements secondaires plus fréquents dans les séries sans ciment.

Le danger serait de trop alléger l'ostéosynthèse dans les fractures éminemment instables. ce qui peut amener, comme nous avons pu malheureusement le constater, à un démontage. Il faut toujours garder les préceptes classiques de l'ostéosynthèse, le ciment n'étant qu'un complément à cette ostéosynthèse.

Fracture des plateaux tibiaux

Comme d'autres auteurs (51, 52, 53) nous avons dès le début de notre expérience retenue l'indication de l'utilisation du ciment phosphocalcique pour le traitement de certaines fractures des plateaux tibiaux. La réduction de la fracture se fait sous contrôle de la vue, par arthrotomie sous méniscale ou sous contrôle arthroscopique selon les cas. La fixation doit être assurée par une ostéosynthèse stable afin que le patient puisse bouger immédiatement. Il y a donc lieu de mettre en place une plaque et de remplacer la greffe cortico-spongieuse que nous mettions auparavant par le ciment phosphocalcique ; il est injecté sous contrôle de la vue par la voie d'abord de l'ostéosynthèse ou sous contrôle par amplificateur de brillance pour les voies d'abord minimales afin de vérifier l'absence de fuite dans l'articulation. Nous pouvons faire état d'une série de 18 fractures fermées, 2 femmes pour 1 homme, entre 24 et 70 ans. Il s'agit dans tous les cas de Schatzker II et III sauf dans deux cas de Schatzker V. Nous avons un démontage sur un Schatzker V chez une patiente dialysée chronique que nous avons voulu faire appuyer à la 6^{ème} semaine au vu d'une radio satisfaisante. Malheureusement, le plateau tibial interne s'est effondré et nous avons dû la reprendre ultérieurement par une prothèse. Devant les bons résultats des premiers cas, nous avons décidé assez rapidement d'alléger les ostéosyntheses en diminuant la taille des plaques et le nombre de vis, grâce à l'apport du ciment phosphocalcique. Nous avons même dans certaines fractures assez simples de type Schatzker II pu nous contenter d'un vissage par un abord minimal de 2 à 3 cm sans mettre de plaque, vissage ramenant le fragment latéral contre le fragment central relevé par voie percutanée et de l'injection du ciment phosphocalcique injecté en dessous. La mobilisation a toujours été immédiate bien sûr. On peut constater au fil du temps une résorption progressive du ciment par la périphérie sans qu'après 5 ans. Les bords s'estompent mais le centre du ciment injecté reste radio-opaque. Nous n'avons pas eu d'effet secondaire avec toujours une bonne intégration biologique et un bénéfice mécanique certain nous permettant dans un pourcentage de cas de minimiser l'abord et la lourdeur de l'ostéosynthèse.

Fractures du calcaneus

Pour ce qui concerne les fractures du calcaneum, nous utilisons deux techniques selon la complexité de la fracture :

- la mise en place d'une plaque par une voie d'abord externe et le comblement de la perte de substance par une autogreffe, et depuis 1996 par des substituts osseux de synthèse en granulés. Un plâtre pour 6 semaines était toujours nécessaire. Pour essayer de réduire cette immobilisation plâtrée et donc pouvoir faire bouger le patient plus rapidement, nous avons en 1999 opté pour l'injection de ciment phosphocalcique sous contrôle de la vue après la mise en place de la plaque, une fois la fracture réduite. L'immobilisation a alors été limitée au temps de cicatrisation, soit 15 jours; la récupération fonctionnelle a été plus rapide et meilleure grâce à la mobilisation précoce. Contrairement à certains auteurs (54, 55, 56), nous n'avons pas raccourci la durée d'interdiction d'appui qui reste classique, soit aux alentours

de 2 mois ½ à 3 mois.

- la 2^{ème} technique que nous utilisons régulièrement est celle de l'embrochage multiple à foyer fermé, notamment dans les fractures avec un gros fragment thalamique et bien réductible par un clou de Steinmann en per cutané. Après relèvement du thalamus et correction du varus, nous mettons en place quelques broches perpendiculaires à l'interligne calcanéo-talien. Le vide sous thalamique, toujours bien visible à l'amplificateur de brillance, est ensuite rempli par voie percutanée externe par du ciment phosphocalcique. Cette technique nous a permis d'alléger l'ostéosynthèse en ne mettant plus que deux broches au lieu de quatre ou six, voire dans quelques cas chez les sujets plus jeunes avec un os solide, de nous passer complètement d'ostéosynthèse, tant le remplissage du vide sous-thalamique était de bonne qualité (Fig 10).

On peut être inquiet au bout de 6 semaines, comme dans les autres localisations citées, par l'existence d'un liseré autour du ciment. Il s'agit très vraisemblablement de la présence d'un os ostéοide, car le liseré disparaît au bout de trois mois ; l'ostéοide doit alors être remplacé alors par de l'os calcifié ; cet os néοformé se voit jusqu'au contact intime du ciment sans interface décelable à la radiographie. Nous avons pu confirmer ce contact par une étude histologique par biopsie au niveau d'un plateau tibial lors de l'ablation d'une plaque. La résorption se fait, partielle, par les bords et au recul que nous avons de 10 ans n'est complète dans aucun cas. En conclusion, comme le montre une méta-analyse récente (57) {The use of calcium phosphate bone cement for the treatment of fractures in adult patients is associated with a lower prevalence of pain at the fracture site in comparison with the rate in controls (patients managed with no graft material). Loss of fracture reduction is also decreased in comparison with that in patients managed with autogenous bone graft. Level of Evidence: Therapeutic Level I.} on peut dire que dans certaines ostéosyntheses pour des fractures avec compaction d'os spongieux l'apport du ciment phosphocalcique permet d'éviter les iatrogénies de la prise de greffe iliaque avec une intégration tout à fait bonne. Le ciment joue son rôle de soutien et de remplissage mécanique. Par ailleurs il se manipule très facilement, nécessitant toutefois une préparation extemporanée puis quelques minutes d'attente de prise.

Les gels de nanoparticules phosphocalciques

Généralités

La dernière famille de ces substituts phosphocalcique, que nous avons introduite en France en 2002, est celle des hydrogels de nanoparticules d'hydroxy-apatite. Le début en remonte à la fin des années 80 pourtant dans l'ancienne URSS où des brevets avaient été déposés ; ils ont « réanimés » quelques 10 ans plus tard par des universitaires allemands.

Il s'agit de la suspension dans de l'eau, sans apport d'aucun autre substrat, de nanoparticules d'hydroxy-apatite identique à celle de l'os humain. Ces nanoparticules de 20 à 200 nanomètres, c'est-à-dire 10⁻⁹ mètre, présentent des particularités physico-chimiques tout à fait intéressantes. Leur mise en suspension dans l'eau, à raison de 35 % de volume de nanocristaux d'os et de 65 % d'eau, amène à la constitution d'une pâte, sans préparation spéciale, par la structure même de ces nanocristaux qui s'imbriquent les uns dans les autres en amas. Le PH reste neutre, le rapport phosphocalcique est celui de l'os ; ce qui est tout à fait remarquable est la surface spécifique de ce produit. En effet, 1 gramme de ce gel présente une surface d'échange de plus de 102 m², ce qui est vraiment énorme comparé aux 2 à 3 mètres pour la même quantité de

sulfate de calcium ou plâtre de Paris. La réactivité biologique est donc intense et immédiate.

Ce gel se présente comme une pâte blanche inodore avec une structure voisine à celle d'une pâte de dentifrice. Il est présenté dans une seringue livrée stérilisée aux rayons gamma et utilisable sans autre préparation en site opératoire. Les résultats en expérimentation animale étant tout à fait extraordinaires pour la reconstruction osseuse, nous avons voulu, sous couvert bien sûr d'un marquage CE, l'utiliser sur un modèle reproductible en chirurgie humaine.

Matériels et Méthodes

Nous avons choisi l'ostéotomie d'ouverture tibiale pour gonarthrose sur genu varum, qui est une opération assez univoque dans sa technique et ses indications ; nous avons procédé à une étude prospective, mono-opérateur, continue et suivie de 150 ostéotomies de ce type revues avec un recul minimal de 1 an.

L'indication de ces 150 ostéotomies d'ouverture tibiale proximale étaient une gonarthrose fémoro-tibiale interne sur genu varum chez des patients de 41 à 72 ans, avec une moyenne à 53 ans, avec 1 femme pour 2 hommes, et 8 cas bilatéraux. Ces patients ont été opérés entre novembre 2002 et octobre 2008 et ont été tous revus à 6 semaines, 3 mois, 6 mois et certains d'années en années jusqu'à maximum de 84 mois. L'axe pré opératoire du membre inférieur était en varus de 6 à 15° ; notre but était d'obtenir un valgus de 3 à 5°, avec une correction moyenne de 9°. Dans la classification radiologique selon Alback 2/3 des cas étaient de type I, 20 % des cas de type II et 15 % de type III. Le BMI moyen est de 26.

La technique est classique pour l'essentiel : petite incision de 8 à 10 cm à 2 à 3 cm en arrière de la crête tibiale, centrée sur le bord supérieur de la tubérosité tibiale antérieure ; incision jusqu'à l'os et abord sous-périoste du tibia proximal ; mise en place d'une broche oblique allant de la face interne de ce tibia au niveau de la jonction métaphyse-diaphyse, oblique en haut et en dehors jusqu'à environ 15 mm sous l'interligne articulaire externe. Le trait de scie de l'ostéotomie suit cette broche pour les corticales interne et antérieure. Les corticales postérieure et externe sont perforées en timbre poste par une petite mèche de 2mm, puis grâce à la valgisation par manœuvres externes de l'aide en face, le chirurgien met progressivement en place des coins prismatiques d'angulation croissante de degré en degré jusqu'à avoir la correction souhaitée. La fixation est assurée par une plaque à vis verrouillées. Le point particulier de notre technique est qu'à ce moment là, ostéosynthèse terminée, nous prenons à la curette environ 2 cm² d'os spongieux au centre de l'ostéotomie, à distance des vis. 5 à 10 ml de gel de nano particule sont ensuite injectés dans l'ostéotomie. Ce gel est recouvert par le spongieux précédemment cureté, ce qui assure macroscopiquement une « continuité » entre les bords de l'ostéotomie cachant le gel sous jacent.

Le gel est stable dans son volume sans être modifié par la présence de sang mais ne présente aucune résistance mécanique ; il faut rappeler ici que l'ostéotomie doit être l'objet d'une ostéosynthèse stable en vue d'une mobilisation immédiate. Nous faisons ce geste pour isoler le gel des parties molles, parce que, au cours des deux premières années, nous avons recensé quelques écoulements séreux, nous y reviendront dans les complications.

Résultats cliniques

Nous avons rapidement constaté avec une certaine surprise que de nombreux patients venaient à la consultation de la 6^{ème} semaine « en promenant » leurs cannes. Visiblement, ils marchaient avec appui depuis quelques temps déjà, ce qu'ils avouent facilement lors de l'interrogatoire. Cliniquement, la

zone opératoire est déjà presque froide avec une cicatrice sans particularité. Les résultats sur la douleur sont évidemment en fonction de la qualité de la correction et ne sont pas dépendant de la technique. Il y a indiscutablement une consolidation rapide.

Complications

Nous avons eu 4 retards de consolidation qui sont tous des erreurs techniques par rupture de la corticale externe. Ces retards de consolidation guérissent sans autre traitement que la mise au repos dans une attelle cruro-jambière baleinée, sans appui pour un mois et demi.

Nous avons aussi eu 2 pseudarthroses à trois mois chez les patients toujours avec une rupture de la corticale externe. Ils ont guéri par l'ablation de la plaque et la mise en place d'un fixateur en compression.

Enfin, il faut signaler dans les complications, 5 écoulements aseptiques sur ces 150 cas, passagers au début de l'expérience entre 2002 et 2003 ; nous ne faisons probablement pas assez attention à ce qu'il n'y ait pas de « perte » de gel dans les parties molles ; ces écoulements séreux apparaissaient vers la 2^{ème} semaine et tarissaient spontanément sans aucun traitement en 15 à 20 jours, en l'absence d'identification d'infection ; nous avons fait faire par le fabricant des études animales complémentaires dans des laboratoires universitaires allemands pour pouvoir éliminer une contamination d'éléments traces ou autres ; ce phénomène nous semble être à posteriori la conséquence d'une proximité trop proche entre le gel et la peau ; sa réactivité biologique entraînant un apport des liquides et la suture cutanée qui n'est évidemment pas étanche expliqua la fuite passagère de sérosité sans conséquences autres. Depuis 2003 que nous faisons le geste de couverture du gel par du spongieux pris sur place, nous n'avons plus vu ces écoulements.

Résultats radiologiques et histologiques

L'évolution radiologique est univoque avec une densification les premières semaines puis une résorption très progressive avec une excellente intégration dans l'os sans aucun liseré, même temporaire comme avec le ciment phosphocalcique ; le mécanisme d'intégration est donc différent. La résorption se fait progressivement non pas par les bords comme pour le ciment phosphocalcique mais ici de façon assez diffuse avec un gommage progressif de la densification initiale. Le gel de nanoparticules peut disparaître en 4 ans comme il peut le faire en 8 ans selon les patients. Nous n'avons pas d'explication à cette différence de vitesse de résorption. Il n'existe pour l'heure pas de publications sur le sujet.

Sur le plan histologique, nous disposons de coupes, sur biopsies lors d'ablation de plaque, s'étalant entre 3 mois et 2 ans post-opératoires : il y a dans tous les cas une intégration parfaite du gel de nanoparticules, dont il reste des amas de très petite taille dans l'os néoformé. Il y a au contact de ces restes un os vivant sans interface fibreuse ou autre ; cet os contient des logettes classiques avec des ostéocytes vivants et à sa surface une couche d'ostéoïde recouvert d'ostéoblastes, au contact d'espace médullaire.

Au microscope électronique, au contact du gel, on trouve des fibres collagènes qui ont été synthétisées par les ostéoblastes. Sur d'autres plages, des macrophages envahissent le site et participent à la résorption des nanocristaux d'hydroxyapatite.

Discussion et conclusion

Les résultats cliniques et radiologiques sont au moins comparables avec celle des séries d'autogreffe ou de céramique. La consolidation est probablement plus rapide qu'avec les céra-

miques. L'application du gel de nanoparticules est extrêmement facile et bien plus rapide que celle d'une prise de greffe, cela sans iatrogénie propre. Sa résorption avec substitution en os se fait en quelques années.

Ce produit a été également utilisé dans une dizaine de tumeurs osseuses bénignes avec des résultats de bonne qualité constants ; un des intérêts du produit est de pouvoir traiter des lésions, parfois assez étendues, par une petite voie d'abord percutanée.

Enfin, l'utilisation de ce gel en appoit d'ostéosynthèse d'os vieillissant, notamment les fractures sur et en dessous des prothèses de hanche et de genou, nous ont amené, sans apport de greffe, comme avec les granulés de céramiques mais avec une plus grande facilité d'utilisation, des consolidations régulières et rapides, ce qui est toujours souhaitable chez ces personnes âgées.

Nous n'avons pas l'expérience des BMP et autres produits dits ostéo-inducteurs ; nous ne les avons pas retenus vu leur coût et le risque potentiel d'échappement carcinologique en l'absence de preuves sur les doses à utiliser.

Conclusion

En conclusion, au vu de l'évolution de la littérature mondiale, on peut constater maintenant, au bout de 15 ans, et après des débuts difficiles, que l'intérêt pour les substituts osseux de synthèse est enfin reconnu ; nous sommes bien sûr satisfaits d'y avoir contribué. Ces substituts sont maintenant de plus en plus utilisés et par de plus en plus de chirurgiens; ils permettent fréquemment une alternative, sans iatrogénie propre, dans la gestion des pertes de substance osseuse traumatiques, tumorales bénignes ou dégénératives. Il faut toutefois toujours respecter les règles classiques de la chirurgie ostéo-articulaire, ainsi que celles spécifiques à ces produits, notamment au niveau des indications et de la technique d'utilisation.

Références

- Ollier L (1867) *Traité expérimental et clinique de la régénération des os et de la production artificielle du tissu osseux* ; Masson Editeurs. Paris.
- Seiler J G, Johnson J Iliac crest autogenous bone grafting: donor site complications. *J South Orthop Assoc* 2000 9(2):91-97.
- Schwartz C (1993) Hétérogreffes bovines en chirurgie orthopédique humaine. *Actualités en Biomatériaux N°2*. Congrès de Nancy, oct 1992. Romillat Ed., Paris.
- Motuo Fotso MJ, Brunon J, Duthel Résultats des xéno greffes intersomatiques cervicales par un substitut osseux. *Rachis* 1993 5 : 241-246.
- Ghiampy K, Gosset F, Kehr P Coral grafts used in cervical interbody fusion. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 1999, 9: 209-222
- Rouvillain JL (1998) Utilisation des biomatériaux en traumatologie. *Ann Orthop Ouest* 30 : 169-170.
- Harris WH (1982) Allografting in total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 162, 150-164.
- MankinHJ, Doppelt S, Tomford W (1983) Clinical experience with allograft implantation. *Clin Orthop* 174, 69-86.
- Gross AE, Lavoie MV, Mc Dermott AGP, Marks P (1985) The use of allograft bone in revision of total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 197, 115
- Peck P (2003) Risk of HCV-Infected allografts "Serious public health threat" *Infectious Diseases Society of America*. 41st Annual Meeting.
- Friedlaender GE (1983) Immune response to osteochondral allografts. *Current knowledge and future directions*. *Clin Orthop* 174, 58-68.
- Czitrom AA, Axelford TA, Fernandes B (1985) Antigen presenting cells and bone transplantation. *Clin Orthop* 197, 27-31.
- Horowitz MC, Friedlaender GE (1991) Induction of specific T-cells responsiveness to allogenic bone. *J Bone Joint Surg* 73A, 1157-1168.
- Chandler H, Lopez C, Murphy S, Van Eenenaam DP. (1995) Acetabular reconstruction using structural grafts in total hip replacement: a 12 1/2 year follow-up. *Semin Arthroplasty*. 6:118-30
- Morsi E, Garbuz D, Gross AE. (1996) Revision total hip arthroplasty with shelf bulk allografts. A long-term follow-up study. *J Arthroplasty*. 11:86-90.
- Head WC, Malinin TI (2000) Results of onlay allografts. *Clin Orthop Relat Res*. (371):108-12.
- De Groot K (1980) Bioceramics of calcium phosphates. *Biomaterials* 1, 47.
- Jarcho M (1981) Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin Orthop* 157, 259-278.
- Van Blitterswijk CA, Kuijpers W, Daems WT, De Groot K (1985) Macropore tissue ingrowth: a quantitative and qualitative study on hydroxyapatite ceramic. *Biomaterials* 7, 137-143
- Daculsi G, Passuti N, Martin S, Le Nihouannen JC, Brulliard V, Delecrin J, Kerebel B. (1989) Comparative study of bioactive calcium phosphate ceramics after implantation in spongy bone in dogs. *Histologic, ultrastructural and electron probe microanalysis*. *Rev Chir Orth Rep App Mot*. 75(2):65-7
- Uchida A, Nade SM, McCartney ER, Ching W. (1984) The use of ceramics for bone replacement. A comparative study of three different porous ceramics. *J Bone Joint Surg* 66B (2):269-75.
- Passuti N, Daculsi G, Rogez JM, Martin S, Bainvel JV. (1989) Macroporous calcium phosphate ceramic performance in human spine fusion. *Clin Orthop* 248:169-76
- Gouin F, Passuti N, Delecrin J, Bainvel JV (1993) Utilisation d'une céramique poreuse biphasique dans le comblement des tumeurs bénignes. *Rev Chir Orthop* 79, 554.
- Husson JL, Poncer R, Chatelier P, Morel G, Polard JI, Lancien G. (1995) Phosphates tricalciques et arthrodèses lombaires : résultats cliniques, radiographiques et histologiques. *Rev. Chir. Orthop. suppl* II, 158
- Cazeau C, Doursounian L, Touzard RC (1995) Utilisation de céramiques de phosphate tricalcique dans la réparation des fractures du plateau tibial: résultats sur 10 cas revus à 2 ans. *Rev Chir Orthop* 81 (suppl II): 190-191.
- Oonishi H, Iwaki Y, Kin N, Kushitani S, Murata N, Wakitani S, Imoto (1997) Hydroxyapatite in revision of total hip replacements with massive acetabular defects: 4- to 10-year clinical results *J Bone Joint Surg* 79B (1):87-92
- Schwartz C, Lecestre P (1997) Premiers résultats de l'utilisation de nouvelles céramiques biphasées de synthèse comme substitut osseux en chirurgie orthopédique et traumatologique. *Rapport de la réunion annuelle du GRECO Grenoble*, 24 octobre 1997.
- Galois L, Mainard D, Bordji K, Clement D, Delagoutte JP (1996) Influence de la taille des pores sur la réhabilitation osseuse de deux céramiques phosphocalcique. *Actualités en Biomatériaux*. Editions Romillat, Paris Vol III, 361-380.
- Lu J, Anselme K, Flautre B, Hardouin P, Gallur A, Deschamps M, Richart O, B Thierry (1998) Evaluation in vitro de la biocompatibilité de deux biocéramiques de porosité identique à base d'hydroxyapatite ou de phosphate tricalcique .*Actualités en Biomatériaux - Volume IV*, Editions Romillat, Paris, p. 137-146
- Le Huec JC, Clement D. (1998) Evolution of the local calcium content around beta tricalcium phosphate ceramic implants: in vivo study in the rabbit. *Biomaterials* 19, 733-738.
- Frayssinet P, Trouillet JL, Rouquet N, Azimus E, Autefage A (1993) Osseointegration of macroporous calcium phosphate ceramics having a different chemical composition. *Biomaterials*. 14(6):423-9.
- Yang Z, Yuan H, Tong W, Zou P, Chen W, Zhang X (1996) Osteogenesis in extraskeletally implanted porous calcium phosphate ceramics: variability among different kinds of animals. *Biomaterials* 22: 2131-2137.
- Frayssinet P, Schwartz C (1998) Histological study of calcium phosphate ceramics implanted in human long bones. *Bioceramics Vol 11*, Legros RZ, Legros JP (Ed) World Scientific Publishing Co Ltd, Singapore, 353-357.
- Schwartz C, Salloum B, Zehkini C, Frayssinet P (1999) Utilisation de céramiques biphasées dans la chirurgie de reprise des prothèses totales de hanche, in: *Actualités en Biomatériaux V.*, Romillat Ed., Paris. 269-276.
- Perrier C, Gaudiot V, Waast D, Passuti N, Delecrin J, Gouin F (2001) Analyse critique d'une série de reconstruction acétabulaire par biomatériaux et cupule sans ciment: à propos de 48 cas. *Rev Chir Orthop* 88 suppl 6
- Nich C., Bizot P., Nizard R., Sedel L (2003) Femoral reconstruction with macroporous biphasic calcium phosphate ceramic in revision hip replacement. *Key Engineering Mat*, 240-242: -853-856
- Schwartz C, Liss P, Lecestre P, Frayssinet P (1999) Biphasic synthetic bone substitute use in orthopaedic and trauma surgery:

- clinical, radiological and histological results. *J Mater Sci : Mater Med* 10; 821-825.
38. Meyrueis JP, Cazenave A, Le Saint B, Gadea J (1998) Utilisation d'une céramique macroporeuse biphasée en traumatologie. *Rev Chir Orth* 84, Suppl II.
 39. Delecristin J, Takahashi S, Gouin F, Passuti N (2000) A synthetic porous ceramic as a bone graft substitute in the surgical management of scoliosis: a prospective, randomized study. *Spine* 25: 563-569
 40. Rakover JP, Laloux E, Gagna G. (2001) Intérêts des céramiques biphasées de synthèse dans les arthrodèses postérieures du rachis lombaire : technique et résultats à propos de 264 cas. *Rachis* 13 (3) 215-22.
 41. Steib JP, Bogorin J (2001) Greffes intersomatiques rachidiennes par céramiques phospho-calciques. Evolution à plus d'un an de recul. *Rachis* 13 (3) 203-207.
 42. Bonneville P, Abid A, Mansat P, Verhaeghe L, Clement D, Mansat M (2002) Ostéotomie tibiale de valgisation par addition médiale d'un coin de phosphate tricalcique. *Rev Chir Orthop* 88, 486-492.
 43. Galois L, Mainard D, Delagoutte JP (2002) Beta tricalcium phosphate ceramic as a bone substitute in orthopaedic surgery. *Int Orthop* 26 (2) 109-115
 44. Mirthchi AA, Lemaitre J, Terao N (1989) Calcium-phosphate cements. Study of the beta-tricalcium phosphate-monocalcium system ; *Biomaterials* 10, 7 : 475-480.
 45. Driessens FCM, Boltong MG, Bermudez O, Planell JA, Ginebra MP, Fernandez E, (1994) Effective formulations for the preparation of calcium phosphate bone cements. *Journal of Material Science: Material in Medicine* ; 5 : 164-170
 46. Frayssinet P., Roudier M., Lerch A., Ceolin J.M., Deprès E., Rouquet N. (2000). Tissue reaction against a self-setting calcium phosphate cement set in bone or outside the bone *J of Mater Sci. Materials in Med*, 11, 12: 811-815
 47. Ohura K, Bohner M, Hardouin P, Lemaitre J, Pasquier G, Flautre B (1996) Resorption of, and bone formation from, new beta-tricalcium phosphate-mono-calcium phosphate cements: an in vivo study. *J Biomed Mat Res* 30, 2: 193-200.
 48. Bohner M (2000) Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium-phosphate cements. *Injury* 31, suppl 4: 37-40.
 49. Kopylov P, Jonsson K, Thorngren KG, Aspenberg P (1996) Injectable calcium phosphate in the treatment of distal radial fractures. *J Hand Surg* 21 B(6): 768-771.
 50. Jupiter OB, Winter S, Sigman S (1997) Repair of five distal radius fractures with a cancellous bone cement: a preliminary report. *J Orthop Trauma* 11 (2): 110-116.
 51. Lobenhoffer P, Gerich T, Witte F, Tscherner H (2002) Use of an Injectable Calcium Phosphate Bone Cement in the Treatment of Tibial Plateau Fractures. *Journal of Orthopaedic Trauma*: 16 - 3 - pp 143-149
 52. J. F. Keating (2003) Minimal internal fixation and Calciumphosphate cement in the treatment of fractures of the tibial plateau. *J Bone Joint Surg* 85-B:68-73.
 53. D.Simpson, J.Keating (2004) Outcome of tibial plateau fractures managed with calcium phosphate cement *Injury*, 35, 9, 913-918
 54. Sarkar M R. , Stahl JP, Wachter N , Schwamborn M, Schnettler R W , Kinzl L (2002) Defect reconstruction in articular calcaneus fractures with a novel calcium phosphate cement. *European Journal of Trauma* 28, 6
 55. Elsner A (2005) Augmentation of intraarticular calcaneal fractures with injectable calcium phosphate cement: densitometry, histology, and functional outcome of 18 patients *J Foot Ankle Surg.* 44 (5):390-5
 56. Johal A, Herman S. (2009) A prospective randomized controlled trial of a bioresorbable calcium phosphate paste in treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures. *The Journal of Trauma Injury Infection and Critical Care* 67(4)
 57. Bajammal SS (2008) The use of calcium phosphate bone cement in fracture treatment. A meta-analysis of randomized trials. *J Bone Joint Surg* 90A (6):1186-96.
 58. Thorwarth WM, Schlegel KA, Srour S (2004) Studies of bony regeneration of osseous defects by using a nanoparticulate hydroxyapatite *Implantologie* 12;1 21-32