

# LE PLÂTRE DE PARIS : UN VECTEUR D'ANTIBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES INFECTIONS OSSEUSES

B. MOUSSET<sup>1</sup>, M.-A. BENOIT<sup>1</sup>, R. BOUILLET<sup>2</sup>, J. GILLARD<sup>1</sup>

L'antibiothérapie locale par diffusion à partir de billes de plâtre de Paris est une voie curative prometteuse en chirurgie orthopédique. Néanmoins, aucune étude concernant les caractéristiques de cette matrice n'a été menée à ce jour alors que celles-ci régissent ses propriétés en tant que véhicule pour les antibiotiques. De l'étude comparative de cinq plâtres de Paris commercialisés, il apparaît nécessaire de disposer d'un matériau constitué de cristaux fins et homogènes et dépourvu de tout additif pour obtenir des implants reproductibles d'une dureté satisfaisante. Celle-ci conditionne en effet leur utilisation comme matériel de comblement des cavités d'ostéite et d'ostéomyélite. L'association du fusidate sodique et des deux types d'amoxicilline s'avère judicieuse dans ce contexte thérapeutique des affections osseuses vu l'étendue du spectre antibactérien, l'effet synergique existant entre eux et la cinétique de libération de ces trois principes actifs. Elle permet d'obtenir une dose massive d'attaque pendant les trois premiers jours suivie d'une libération continue et importante d'amoxicilline trihydrate et de fusidate s'étendant sur une semaine. Finalement, la libération du fusidate au-delà de deux semaines, à des doses thérapeutiques, au moins équivalentes aux concentrations minimales inhibitrices des germes habituellement rencontrés, garantira la stérilisation du foyer infectieux.

**Keywords :** plaster of Paris ; biodegradation ; bone infection ; osteomyelitis.

**Mots-clés :** plâtre de Paris ; biodégradable ; antibiotiques ; infections osseuses ; ostéomyélite.

## HISTORIQUE

Les infections chroniques de l'os tant d'origine exogène que hématogène sont encore à l'heure

actuelle un des problèmes les plus épineux de la pathologie de l'appareil locomoteur.

Le traitement par antibiothérapie par voie systémique est relativement ardu car il se heurte à de nombreux problèmes. Ainsi, il s'agit d'une part d'assurer une concentration locale minimale et suffisamment longue pour éradiquer les germes pathogènes et d'autre part, ce traitement qui exige l'hospitalisation du patient, s'accompagne malheureusement d'effets secondaires importants tels que, pour certains antibiotiques majeurs, des néphrotoxicités et/ou des ototoxicités. De plus, sans comblement physique de la cavité osseuse post-opératoire, celle-ci va se remplir de sang et de sérosités, formant un milieu de culture propice au développement de nouvelles bactéries. Aussi, certaines études ont visé à associer au drainage chirurgical de l'abcès et à l'ablation des séquestres une action antimicrobienne locale ainsi qu'un comblement de la cavité osseuse.

Dans le cadre de cette problématique, le rôle du plâtre de Paris dans le *remplissage des cavités* post-opératoires d'ostéite et d'ostéomyélite est connu depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Il ressort des travaux réalisés à ce sujet que ce matériau peu coûteux, n'entraîne aucune réaction défavorable au niveau des tissus et que sa résorption s'effectue assez rapidement. En outre, s'il ne semble pas stimuler l'ostéogénèse en l'absence de périoste, il n'inhibe pas la croissance normale de l'os. Fina-

<sup>1</sup> Laboratoire de Pharmacie Galénique, Industrielle et Officinale, Avenue E. Mounier 73, UCL, 1200 Bruxelles, Belgique.

<sup>2</sup> Institut Chirurgical de Bruxelles, Square Marie-Louise 59, 1040 Bruxelles, Belgique.

Correspondance et tirés à part : J. Gillard.

lement, il peut être stérilisé aisément à la chaleur sèche (Dressman, 1892 (5) ; Kofmann, 1925 (12) ; Edberg, 1930 (6) ; Nielson, 1944 (18) ; Peltier, 1961 (19) ; Mousset *et al.*, 1992 (17)).

Le plâtre de Paris combiné à divers antiseptiques et antibiotiques a été utilisé pour la première fois par Petrova (1928 (20)) puis par Kovacevic (1953 (13)) chez des patients atteints d'ostéomyélite. Mackey, Varlet et Debeaumont (1982 (15)) ont mis en évidence dans des expériences réalisées *in vitro* que des antibiotiques tels que la gentamicine, la fucidine, la céfazoline et la lincomycine associés au plâtre de Paris ne perdent pas leurs propriétés bactéricides et diffusent vers le milieu extérieur. Si la cinétique de libération diffère d'un antibiotique à l'autre, toutefois ceux-ci sont présents pendant 1 à 9 semaines à des concentrations nettement supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CIM) des germes rencontrés habituellement dans les infections osseuses.

Au cours d'une étude *in vivo* menée chez le lapin, il fut montré que la gentamicine associée au plâtre de Paris peut diffuser dans le tissu osseux environnant à une concentration supérieure à la CMI pour le *Staphylocoque doré* pendant au moins 60 jours (Dahners *et al.*, 1987 (4)).

Enfin, ces implants de plâtre ont été utilisés chez l'homme avec succès pour le traitement des ostéites et des ostéomyélites chroniques en France, en Irlande et en milieu africain (Varlet *et al.*, 1983 (21) ; Mackey *et al.*, 1984 (16) ; Bouillet *et al.*, 1989 (2) ; Evrard *et al.*, 1990 (7)).

Au cours de l'utilisation pratique de ces implants, il est apparu que leur qualité et vraisemblablement leur efficacité dépendent largement des conditions de fabrication. En effet, certains implants trop friables se fragmentent rapidement même lors des manipulations ; ils sont rapidement éliminés avec les sécrétions des plaies et invisibles en radiographie après quelques jours d'implantation. Par contre, d'autres implants présentant une tenue mécanique supérieure peuvent persister plusieurs semaines dans les foyers traités.

## BUT DU TRAVAIL

Le but de ce travail est de caractériser le plâtre de Paris de diverses origines afin d'établir les para-

mètres qui régissent ses propriétés mécaniques pour réaliser des implants adaptés à un rôle de transporteur d'antibiotiques pour le traitement local des affections osseuses.

## LE PLÂTRE DE PARIS

### 1. Caractérisation

Le plâtre de Paris ou sulfate de calcium hémihydraté ( $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ ) est une poudre blanche insoluble dans l'eau, résistant au feu, présentant une excellente stabilité thermique et hydrométrique, un pH neutre et qui peut être préparé selon deux modalités :

- par déshydratation ménagée (entre 110° et 120°C) du sulfate de calcium dihydraté ( $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) dont le nom vernaculaire est le *gypse*, lui-même extrait de mines ou de carrières (variété minérale) ou résultant de la synthèse de l'acide phosphorique (variété synthétique).
- par réhydratation limitée du sulfate de calcium anhydre, encore nommé *anhydrite*, caractérisé par deux formes cristallines : le sulfate calcique hexagonal et orthorhombique correspondant respectivement à la variété du sel soluble (réversible) et insoluble (irréversible) dans l'eau.

Le plâtre de Paris est connu sous deux variétés :

- la variété *alpha* préparée par chauffage du gypse sous pression de vapeur d'eau à 120-130°C (1 à 2 bars), également appelée plâtre *autoclavé*.
- la variété *bêta* préparée par chauffage du gypse à l'air ou dans une atmosphère exempte de vapeur d'eau à 120°C, aussi appelée plâtre *calciné*.

Les différences existant entre elles se rapportent à la taille des cristaux, l'aire massique et la perfection de la maille cristalline : en effet, lorsque la déshydratation est lente (plâtre autoclavé), les cristaux sont plus petits, plus réguliers et moins poreux que ceux du plâtre calciné. D'autre part, les particules de la variété alpha se désintègrent très peu dans l'eau et de ce fait nécessitent moins d'eau pour former une masse de bonne consistance,

donnant donc après séchage, un matériau plus dense, plus résistant et plus solide que la seconde variété.

Les variétés alpha et bêta d'hémihydrate se comportent différemment lors de la déshydratation. Ainsi, la variété alpha perd son eau de cristallisation sous vide vers 100°C en une seule étape en formant du sulfate réhydratable rigoureusement anhydre (anhydrite réversible alpha) ; la variété bêta donnerait quant à elle dans les mêmes conditions, du sulfate réhydratable contenant encore des traces d'eau zéolithique difficilement éliminables (Bernard, 1975 (1) ; Combe E. C., 1975 (3) ; Greener *et al.*, 1972 (8) ; Kirk-Othmer, 1978 (10-11)).

## 2. L'hydratation ou la prise du plâtre

### *Le mécanisme de la réaction*

La réaction d'hydratation du plâtre de Paris pour former du gypse peut être expliquée sur base des solubilités des produits et des réactifs présents dans l'eau. A température ambiante, les solubilités respectives de l'hémihydrate et du dihydrate sont, selon les auteurs, de 0,6 à 0,9 g et de 0,2 g pour 100 ml d'eau. En solution, il y a rapidement saturation en hémihydrate et donc sursaturation en dihydrate qui cristallise en des points appelés noyaux de cristallisation. Une réaction continue de solubilisation de l'hémihydrate, diffusion des ions  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{SO}_4^{2-}$  vers les noyaux de cristallisation et précipitation du dihydrate se poursuit avec accroissement des cristaux jusqu'à épuisement de l'hémihydrate. Le début de la cristallisation correspond au commencement de l'épaississement du mélange plâtre-eau. Cette réaction exothermique s'accompagne d'une légère augmentation de volume qui favorise la production des détails les plus fins (inférieurs à 1  $\mu\text{m}$ ) et résulte de la présence des cristaux de gypse néoformés sous forme d'aiguilles qui se repoussent mutuellement. Il est donc évident que la masse résultante après évaporation sera poreuse. La porosité finale du matériau étant fonction de la variété du plâtre (le % des espaces vides de la variété alpha et bêta étant respectivement de 15 et 45%) et du rapport initial entre l'eau et le plâtre.

La structure cristalline du gypse présentée à la figure 1, déterminée au moyen des rayons X, met en évidence la structure en feuillets constitués de sulfate de calcium à la surface desquels sont localisées des molécules d'eau ; chaque molécule d'eau étant liée d'une part à un ion calcium et à un ion oxygène d'un feuillet, d'autre part à un ion oxygène du feuillet adjacent. La faiblesse de ce dernier lien explique le clivage facile et la forte anisotropie de dilatation.

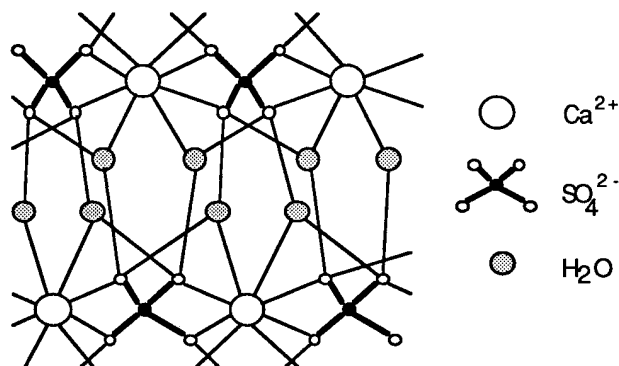


Fig. 1. — Structure du gypse.

### *Temps de prise*

L'hydratation du plâtre de Paris n'est pas instantanée. Après mélange plusieurs étapes ont été définies. Lors de la première phase dite *fluide*, le mélange s'écoule encore facilement ; au cours de l'étape *moulable ou plastique*, le matériau dont la brillance de surface a changé ne peut plus s'écouler aussi facilement mais il est moulable à la spatule ; suite à quoi il devient *solide* mais trop *friable* pour être gravé ou découpé. Finalement, après la dernière étape dite *solide*, la masse peut être gravée avec un couteau tranchant.

Différents paramètres ont été définis, il s'agit :

- du temps de prise initial : temps depuis le début du mélange jusqu'à ce qu'une aiguille Gillmore de 113 g et 2,1 mm de diamètre n'entaille plus la surface. Ceci correspond à une résistance à l'entaille de 3,2  $\text{km}/\text{cm}^2$ .
- du temps de prise final : temps depuis le début du mélange jusqu'à ce qu'une aiguille Gillmore de 454 g et 1,1 mm de diamètre n'entaille plus la surface. Ceci correspond à une résistance à l'entaille de 51,6  $\text{km}/\text{cm}^2$ .

Ces temps sont arbitraires, mais le premier correspond à peu près à la fin du temps de manipulation.

Le test de pénétration avec une aiguille Vicat définit le temps de prise comme le temps écoulé depuis le début du mélange jusqu'à ce qu'une charge de 300 g sur une aiguille de 1 mm (38 kg/cm<sup>2</sup>) ne suffise plus à faire pénétrer l'aiguille de 5 cm dans le matériau. En pratique, ce temps de prise correspond au temps de prise initial déterminé par les appareils à aiguille Gillmore.

#### Facteurs influençant la prise

Le rapport eau/plâtre ainsi que la vitesse et le temps de spatulation influencent la prise du plâtre en modifiant la concentration relative des noyaux de cristallisation.

La température a un effet double car elle augmente à la fois le taux d'hydratation de l'hémi-hydrate et la solubilité du dihydrate formé.

La méthode la plus appropriée pour modifier les temps et taux de prise est l'utilisation de produits chimiques. Les sulfates solubles, le sulfate de potassium, le sulfate calcique dihydraté, les chlorures de potassium et sodique ainsi que les acides dilués qui ne donnent pas de sels calciques sont des accélérateurs de prise.

Par contre, les colloïdes comme la colle et la gélatine, le borax, le citrate sodique, l'acide acétique, les tartrates, l'alcool et la glycérine sont des retardateurs de prise.

Généralement le mécanisme d'action n'est pas toujours très clair, mais il est probable que les premiers agissent en favorisant la solubilisation de l'hémi-hydrate qui s'hydrate alors plus vite et précipite sous forme de gypse. Par contre les seconds agiraient en formant une barrière ou en précipitant les réactifs. L'utilisation combinée d'accélérateurs et de retardateurs de prise (comme le chlorure de potassium et le borax pour les plâtres dentaires) permet d'ajuster de manière précise le temps de prise. Cependant, ces additifs réduisent habituellement la résistance du matériau à la traction et à la compression.

#### MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les propriétés physico-chimiques de cinq plâtres ont été comparées : un plâtre dentaire (Primosygne®), un

sulfate de calcium hémi-hydraté calciné (Merck®) et trois plâtres commerciaux (un plâtre à prise rapide, un plâtre «tous travaux» et un plâtre à modeler).

L'aspect des poudres a été examiné au microscope (Leitz), après étalement sur une lame porte-objet.

La perte en eau à 120°C a été mesurée par pesée sur 10 g de chaque plâtre après 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 et 20 h.

La fabrication des implants est effectuée en conditions aseptiques, suivant le schéma repris à la figure 2. 20 g de plâtre préalablement chauffé une nuit à 120°C sont mélangés avec 9 ml d'eau pour préparations injectables. Ce mélange est coulé dans des moules cylindriques et façonné sous hotte à flux laminaire vertical. Après séchage à température ambiante, les implants démoulés présentent une forme cylindrique de 6 mm de diamètre sur 3 mm de hauteur.

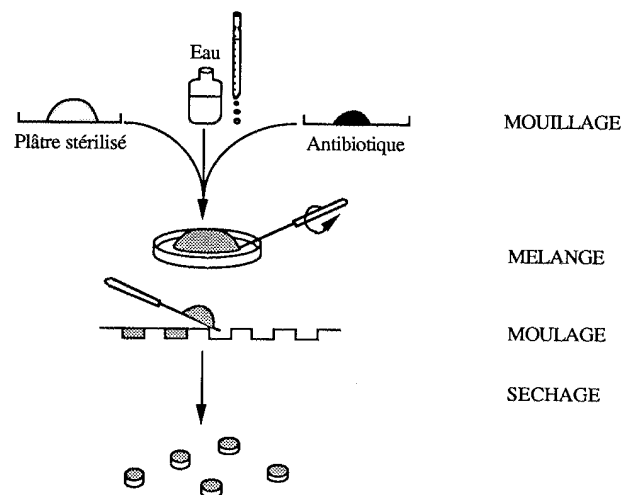


Fig. 2. — Préparation des implants de plâtre en conditions aseptiques.

La dureté radiale des implants, d'un poids compris entre 0,10 et 0,12 g, a été mesurée par un appareil mécanique utilisant une jauge de contrainte comme capteur. Pour chaque type de plâtre, deux lots d'implants ont été testés : d'une part, des implants fabriqués à partir de plâtre non stérilisé et d'autre part, des implants fabriqués à partir de plâtre chauffé une nuit à 120°C, additionné ou non d'antibiotiques. Les mesures ont été faites sur 10 implants par lot.

Afin d'estimer les qualités du plâtre de Paris comme transporteur de médicaments, une association de fucidine et d'amoxicilline a été choisie pour diminuer les risques d'apparition de souches résistantes (Bouillet et

al., 1989 (2)). En fin de traitement cependant, lorsque l'inoculum est devenu très faible, la fucidine seule peut alors être utilisée en monothérapie (Lortat-Jacob, 1992 (14)). La fucidine, d'une part, possède une action bactéricide sur de nombreux organismes Gram (+) et particulièrement sur le *Staphylocoque doré* sécréteur de Pénicillinase (CMI = 0.03 à 0.16 µg/ml). Le fusidate sodique est utilisé à la concentration de 25 mg par gramme de plâtre. L'amoxicilline, d'autre part, possède un large spectre d'activité bactéricide sur les bacilles Gram (-) (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Salmonella*) et sur les germes Gram (+) (*Staphylocoque doré* non producteur de Pénicillinase, *Streptocoque*, *Pneumocoque*). Son association avec la fucidine augmente l'activité bactéricide de celle-ci. Dans le but d'étaler la diffusion dans le temps, l'amoxicilline est utilisée sous deux formes de solubilités différentes : l'amoxicilline sodique, très soluble (1 : 1, dans l'eau), est utilisée à la concentration de 50 mg par gramme de plâtre et l'amoxicilline trihydrate, peu soluble (1 : 400 dans l'eau), à la concentration de 57.5 mg par gramme de plâtre.

Pour mesurer la libération «*in vitro*» des antibiotiques, cinq implants ont été pesés, placés dans un tube en verre contenant 5 ml de PBS pH 7.4 et incubés à 37°C. Chaque jour, le tube est homogénéisé, le surnageant récupéré et stocké au congélateur, les implants lavés par 5 ml de tampon et replacés dans 5 ml de tampon frais.

Les dosages d'antibiotiques ont été effectués par la technique de diffusion sur gélose solide (Grove et Randall, 1955 (9)). La souche utilisée pour ce test est le *Staphylocoque doré* (ATCC 25923). 50 µl de chaque éluat dilué de manière adéquate sont placés dans des puits de 6 mm de diamètre. Chaque essai est répété trois fois. Après un jour à 37°C, le diamètre des zones d'inhibition est mesuré.

## RÉSULTATS

L'observation en microscopie optique des cinq plâtres, après chauffage une nuit à 120°C, fait apparaître que les cristaux du sulfate de calcium hémihydraté calciné sont les plus petits, les plus fins et les plus homogènes (fig. 3a). Le plâtre dentaire montre des cristaux de dimension importante et de forme lisse et régulière (fig. 3b). Les trois plâtres commerciaux présentent une plus grande irrégularité de forme et de taille (fig. 3c, d, e).

La perte en eau des différents plâtres a été mesurée à 120°C pendant 20 heures. Après 12 heures

environ, la perte en poids est stabilisée dans tous les cas (fig. 4). La perte totale en poids est de 4.5% pour le plâtre «tous travaux», de 7.4% pour le sulfate de calcium hémihydraté calciné et d'environ 6.5% pour les trois autres. Ces pertes correspondent respectivement à environ 0.35, 0.60 et 0.50 moles d'eau perdues par mole de plâtre de départ.

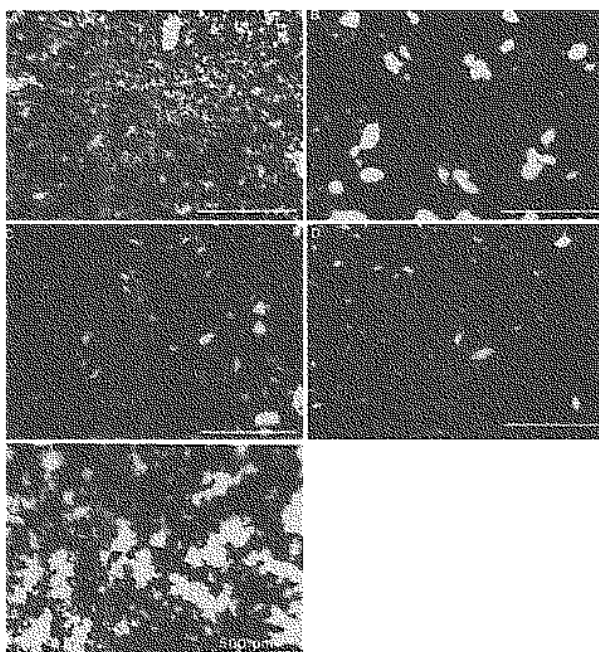


Fig. 3. — Micrographies des différents plâtres stérilisés à la chaleur sèche (120°C) pendant 20 heures. a — Sulfate de calcium hémihydraté calciné (Merck®); b — Plâtre dentaire (Primosygne®); c — Plâtre à prise rapide; d — Plâtre «tous travaux»; e — Plâtre à modeler.

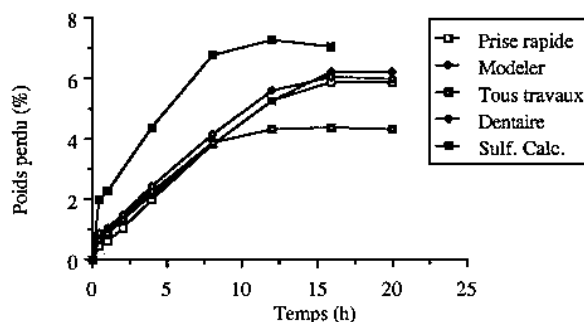


Fig. 4. — Évolution pondérale des différents types de plâtre au cours de la stérilisation à la chaleur sèche (120°C).

La *dureté moyenne* de 10 implants de chaque type de plâtre pesant entre 0.10 et 0.12 g est reprise à la figure 5. Les implants fabriqués à partir des plâtres non stérilisés présentent tous une dureté comparable (5.5 à 6.5 kgf), excepté les implants en plâtre «tous travaux» qui sont moins solides (4 kgf). Le chauffage pendant une nuit à 120°C n'influence quasiment pas la résistance des implants en sulfate de calcium hémihydraté calciné (6.3 kgf). Par contre, la dureté des implants fabriqués à partir des 4 autres types de plâtres chute de 60 à 85% (de 2.1 à 0.75 kgf).

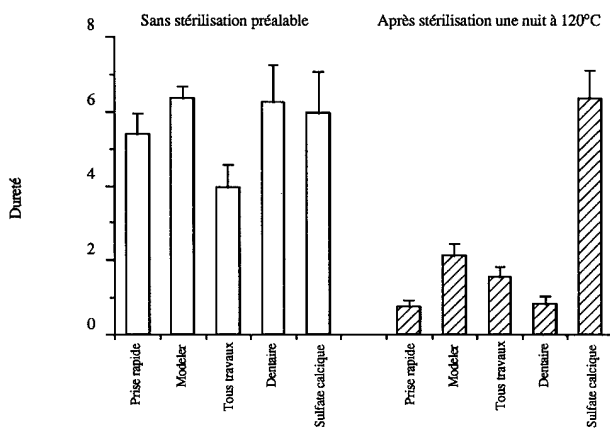


Fig. 5. — Comparaison des duretés moyennes des implants réalisés à partir des différents plâtres de Paris préalablement stérilisés ou non à la chaleur sèche (120°C) pendant 20 heures.

L'effet de la présence des antibiotiques sur la dureté des implants en sulfate de calcium hémihydraté calciné est représenté à la figure 6. L'incorporation de fusidate sodique et d'amoxicilline trihydrate n'influence pratiquement pas cette propriété des implants (diminution de 12 à 15%); par contre l'addition d'amoxicilline sodique la diminue très fortement (chute de plus de 95%). De même, l'association des trois antibiotiques diminue sensiblement la dureté des implants (diminution d'environ 87%).

La libération «in vitro» des antibiotiques est reprise à la figure 7. L'amoxicilline sodique est libérée à des concentrations actives pendant seulement 3 jours, en accord avec sa grande solubilité dans les milieux aqueux. L'amoxicilline trihydrate maintient des concentrations actives pendant 8 jours.

Au dixième jour, cet antibiotique n'est plus détectable. Les implants chargés de fusidate sodique libèrent l'antibiotique à des taux thérapeutiques et stables pendant toute la durée de l'expérimentation, soit deux semaines. La quantité d'antibiotiques libérée pendant cette période est respectivement de 44, 85 et 23% de la quantité initialement présente dans les implants.

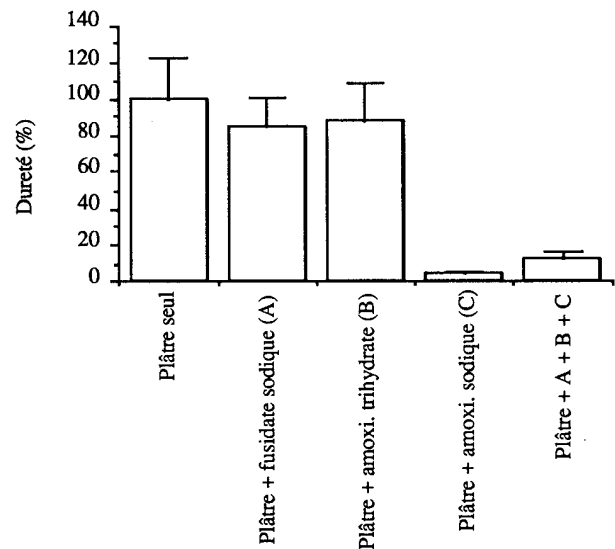


Fig. 6. — Comparaison de la dureté moyenne des implants de sulfate de calcium hémihydraté calciné (Merck®) chargés de différents antibiotiques.

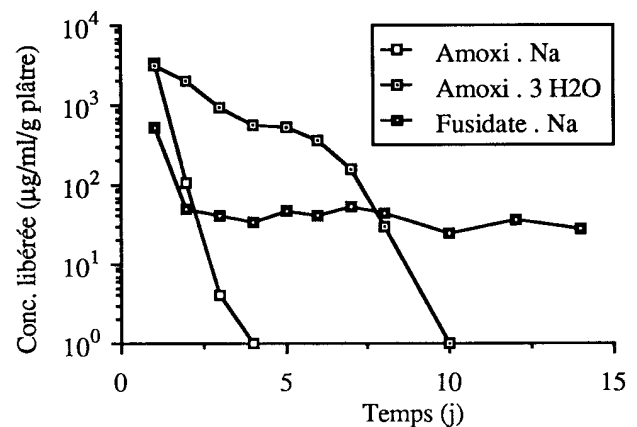


Fig. 7. — Libération temporelle «in vitro» des différents antibiotiques (Amoxicilline sodique, Amoxicilline trihydrate, Fusidate sodique) inclus dans des implants de sulfate de calcium hémihydraté calciné (Merck®).

## DISCUSSION

Bien que l'utilisation du plâtre de Paris dans le remplissage des cavités post-opératoires d'ostéites et d'ostéomyélites remonte à un siècle environ (Dressman, 1892 (5)), la connaissance de ses principales propriétés physico-chimiques est encore trop souvent négligée par les utilisateurs de ce matériau comme transporteur d'antibiotiques. Le choix d'un plâtre adapté et son utilisation correcte, ainsi que l'emploi d'un moule *ad hoc*, permettent sans aucun doute, non seulement d'améliorer la reproductibilité des implants, mais aussi d'atteindre efficacement les buts recherchés par cette technique de libération soutenue d'antibiotiques au site même d'infection : combler la cavité et stériliser l'os infecté pendant une période suffisante.

Ainsi, il est nécessaire de chauffer le plâtre à 120°C avant toute manipulation pendant au moins 12 à 16 heures. Ceci permet, d'une part de garantir la stérilité du matériau, et d'autre part, d'obtenir un plâtre totalement stable en poids, c'est-à-dire qui a perdu l'eau adsorbée lors de son stockage. Or la quantité d'eau présente dans le matériau influence la dureté des implants obtenus après la réaction de prise : la dureté des implants réalisés à partir de plâtre stérilisé est inférieure à celle de ces mêmes implants confectionnés sans stérilisation préalable du matériau, sauf dans le cas des implants en sulfate de calcium hémihydraté calciné. Ces derniers présentent, dans ces conditions, une résistance de loin supérieure à tous les autres implants, ce qui en fait un matériau de choix pour le comblement des cavités post-opératoires, d'autant que l'incorporation d'antibiotiques diminue fortement leur solidité : cette diminution dépend d'un antibiotique à l'autre. En effet, le fusidate sodique et l'amoxicilline trihydrate ne modifient que peu la dureté des implants alors que l'amoxicilline sodique réduit de façon dramatique leur solidité. L'association des trois antibiotiques fait également diminuer de manière importante cette caractéristique physique des implants, mais moins que l'incorporation d'amoxicilline sodique seule. Il est donc probable que l'effet de ce produit est en partie neutralisé par la présence simultanée des deux autres. L'action des antibiotiques sur la solidité des implants peut en partie être expliquée par

leur solubilité aqueuse, modifiant le rapport eau/plâtre dans l'implant. Or, pour que le comblement soit efficace, il doit persister dans la cavité osseuse pendant quelques semaines. Et donc plus la résistance mécanique des implants est grande, plus le comblement sera prolongé. Dans cette optique le sulfate de calcium hémihydraté calciné apparaît comme le matériau de choix, d'autant plus qu'il s'agit d'un produit pur, sans additifs.

La dureté des implants semble également dépendre de l'homogénéité et surtout de la taille des cristaux de plâtre avant la réaction de prise. Ainsi, les cristaux de plâtre dentaire apparaissent comme des masses de taille importante, et la dureté des implants fabriqués à partir de ce type de plâtre préalablement stérilisé est l'une des plus faibles (0.86 kgf). De même, les implants en plâtre «tous travaux» qui montre des cristaux moins gros mais aussi moins réguliers que les précédents, ont une dureté relativement peu importante (1.55 kgf). Par contre, les implants en sulfate calcique hémihydraté calciné, dont les cristaux sont les plus fins et les plus homogènes, sont les plus résistants (6.32 kgf). La même observation peut être faite au niveau de la reproductibilité des mesures de dureté : plus les cristaux de plâtre sont petits et homogènes, plus l'écart-type, exprimé en pourcentage, est faible, pour autant que les implants soient fabriqués à partir de plâtre stabilisé en poids (tabl. I).

Tableau I. — Dureté moyenne des différents types d'implants de plâtre

Type de plâtre	Dureté (kgf)	Écart-type (valeur réelle)	Écart-type (exprimé en %)
Prise rapide	0.75	0.18	24.0
Dentaire	0.86	0.21	24.4
Tous travaux	1.55	0.27	17.4
Modeler	2.13	0.33	15.5
Sulfate calcique	6.32	0.80	12.6

Cette notion de reproductibilité nous paraît extrêmement importante. En effet, la présence d'adjuvants peut considérablement modifier le profil de la libération d'un antibiotique ainsi que la «durée de vie» de l'implant en solution. Mackey *et al.* (1982 (15)) montre que la gentamicine est libérée à des concentrations actives (de 50 à 30 µg

libérés par g de plâtre, du cinquième au cinquantième jour) jusqu'à la désintégration des implants, soit après 62 jours. Varlet *et al.* (1985 (22)) quant à lui, rapporte que des implants de matrice osseuse déminéralisée-plâtre de Paris-gentamicine libèrent l'antibiotique à des doses actives mais beaucoup plus faibles (d'environ 20 µg libérés par g de plâtre au cinquième jour jusqu'à environ 1 µg par g de plâtre au vingt-cinquième jour), jusqu'à la désintégration beaucoup plus rapide des implants, soit après 25 jours. Il est donc important de connaître les éventuels additifs et leur concentration afin de pouvoir contrôler la vitesse de désintégration des implants et le profil de libération des antibiotiques.

Outre la présence d'adjuvants, ce profil dépend de plusieurs facteurs. Le premier est la stabilité thermique de l'antibiotique : l'amoxicilline sodique en solution à 37°C perd environ 80% de son activité en trois jours (résultats non présentés). Ceci explique partiellement le fait que l'on n'observe plus aucune libération «in vitro» dès le quatrième jour, et qu'à ce moment il n'y a que 44% de la dose initialement présente dans les implants qui sont libérés. L'amoxicilline trihydrate et le fusidate sodique, plus stables en solution à 37°C, ont un profil de libération plus prolongé dans le temps.

La solubilité dans l'eau des antibiotiques est un second paramètre influençant la vitesse de libération. Ainsi, l'amoxicilline sodique, très soluble dans l'eau, libère environ 42% de la dose initialement présente dans les implants dès le premier jour alors que l'amoxicilline trihydrate, beaucoup moins soluble, ne libère en un jour qu'environ 35% de la dose initialement présente dans les implants. Un troisième paramètre probablement plus important que le précédent et non étudié ici, est le type d'interaction existant entre le plâtre et les différents antibiotiques.

Le profil très stable de la libération du fusidate sodique a déjà été rapporté (Mackey *et al.*, 1985 (15); Varlet *et al.*, 1985 (22)). Ces auteurs ont montré que la libération de cet antibiotique à partir d'implants de plâtre de Paris avec ou sans addition de matrice osseuse déminéralisée est relativement constante pendant environ deux mois, ce qui en fait un antibiotique de choix pour ce type de thérapie locale des infections osseuses. Cet

antibiotique ne semble pas freiner l'ostéogénèse (Varlet *et al.* (22), Bouillet *et al.* (2)), pénètre bien dans l'os et ne présente aucune toxicité connue.

L'association plâtre de Paris — amoxicilline sodique — amoxicilline trihydrate — fusidate sodique est un choix judicieux : elle permet d'obtenir après une dose d'attaque de trois jours, une concentration élevée d'amoxicilline et de fusidate pendant une semaine, garantissant une stérilisation de l'os infecté, puis pendant plusieurs semaines, le fusidate sodique seul reste actif, évitant toute récurrence par des germes sensibles.

### CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le comblement d'une cavité post-opératoire d'ostéite ou d'ostéomyélite chronique par du plâtre chargé d'antibiotiques constitue vraisemblablement une des armes nouvelles dans l'arsenal dont dispose le chirurgien face à l'infection ostéo-articulaire.

Les avantages de ce traitement local sont nombreux. Outre son coût peu élevé, son adaptation à la nature de chaque foyer infectieux à traiter, son caractère biocompatible et sa biorésorption, il permet d'assurer une concentration en principe active suffisante pour éradiquer le germe pathogène sans s'accompagner d'effets secondaires inhérents à l'utilisation massive des antibiotiques.

Néanmoins, l'utilisation performante et reproductible de ce matériau nécessite une connaissance approfondie des paramètres qui régissent ses propriétés. Ainsi il est capital de disposer d'un plâtre de Paris constitué de cristaux fins et réguliers, dépourvu d'additifs et dont la teneur en eau est contrôlée notamment par chauffage à 120°C pendant un minimum de 12 heures. Ces paramètres régissent la dureté des implants et conditionnent de ce fait leur utilisation en tant que matériel de comblement et de transport d'antibiotiques.

Des tests «in vitro» réalisés sur des implants résultant de l'association du plâtre de Paris avec le fusidate sodique et les deux types d'amoxicilline, il apparaît que cette formulation est bien adaptée pour le traitement d'infections osseuses. Elle a d'ailleurs fait l'objet d'une étude clinique au Zaïre qui fut couronnée de succès (Bouillet *et al.*, 1989 (2)). Dans cette étude menée sur 18 patients, une



bonne cicatrisation de la plaie en une moyenne de 6 semaines a été obtenue chez 16 d'entre eux.

Finalement, des études ultérieures visant à élargir le champ d'utilisation du plâtre de Paris dans le traitement des ostéomyélites devront, d'une part s'attacher à définir par des tests «in vitro» les cinétiques de libération d'autres antibiotiques qui lui seront associés et les facteurs qui les conditionnent. D'autre part, la mise en évidence de leur éventuelle toxicité et de leur efficacité thérapeutique sera réalisée par des tests «in vivo» et une étude clinique étendue.

#### Remerciements

Nous remercions le Fonds de Développement Scientifique de l'U.C.L. pour son soutien financier ainsi que Monsieur A. Van Vlasselaer pour son assistance technique et Monsieur W. Ruythooren pour sa précieuse collaboration. Nos remerciements s'adressent également

- aux Professeurs A. Vincent et P. Denayer, aux Dr. Ch. Delloye et M. Anastasescu ainsi qu'à Madame Hancotte (Unité de Chirurgie Orthopédique, U.C.L.)
- au Médecin Lieutenant-Colonel F. Labeu (chirurgie de guerre, Forces Armées Belges)
- aux Dr. B. Vandeleene et J. F. Vanderijst (Unité de Médecine interne générale, U.C.L.)
- au Professeur G. Wauters et à M<sup>lle</sup> M. Janssens (Unité de Microbiologie)

pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail.

#### RÉFÉRENCES

1. Bernard J. Sulfate de calcium. In «Chimie générale», Pascal, Masson, Paris, 1975, 435, p. 420-438.
2. Bouillet R., Bouillet B., Kadima N., Gillard J. Traitement de l'ostéomyélite chronique en milieu africain par implants de plâtre imprégné d'antibiotiques. *Act. Orthop. Belg.*, 1989, 55, 1-11.
3. Combe E. C. Materials based on calcium sulfate hemihydrate. Recent developments in model and die materials. In : «Scientific aspects of dental materials», Butterworths, London and Boston, 1975, 401-415.
4. Dahners L. E., Funderburk C. H. Gentamicin loaded plaster of Paris as a treatment of experimental osteomyelitis in rabbits. *Clin. Orthop.*, 1987, 219, 278-282.
5. Dressman H. Veber Knochenplombierung. *Beitr. Klin. Chir.*, 1892, 9, 804-810.
6. Edberg E. Some experiences of filling osseous cavities with plaster. *Acta Chir. Scand.*, 1930, 67, 313-319.
7. Evrard J., Kerri O., Martini M., Conort O. Traitement des infections osseuses par languettes de plâtre de Paris imprégnées d'antibiotiques. *Pathol. Biol.*, 1990, 38, 543-547.
8. Greener E. H., Harcourt J. K., Lautenschlager E. P. Ceramics in dentistry : gypsum products. In : «Materials science in dentistry», Ed. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1972, 261-274.
9. Grove D. C., Randall A. W. Assay methods of antibiotics, Medical Encyclopedia Inc., New York, 1955.
10. Kirk-Othmer. Calcium compounds : Calcium sulfate. In «Encyclopedia of chemical technology», 3<sup>e</sup> édition, Wiley-Interschen, 1978, 4, 437-448.
11. Kirk-Othmer. Dental materials. In «Encyclopedia of chemical technology», 3<sup>e</sup> édition. Wiley-Interschen, 1978, Vol. 7, 468-471.
12. Kofmann S. Gips als plomben Material. *Zentralbl. Chir.*, 1925, 52, 1817-1818.
13. Kovacevic B. Ein Beitrag zum Problem der hämatogenen Osteomyelitis. *Deutsch. Ztschr. Chir.*, 1953, 276, 432-443.
14. Lortat-Jacob A. Les antibiotiques — principes de prescription. In : «Infection osseuse post-traumatique», Masson, Paris, 1992, 103-105.
15. Mackey D., Varlet A., Debeaumont D. Antibiotic loaded plaster of Paris pellets : an «in vitro» study of a possible method of local antibiotic therapy in bone infection. *Clin. Orthop.*, 1982, 167, 263-268.
16. Mackey D., Varlet A. Antibiotic-impregnated gypsum pellets in the surgical management of chronic osteomyelitis. *Inter. Med.*, 1984, 9, suppl.
17. Mousset B., Benoit M.-A., Vandamme T., Bouillet R., Delloye C., Gillard J. Antibiotic sustained release in infected bones. Sixth International Conference on Pharmaceutical Technology, 1992, 4, 123-130.
18. Nielson A. Filling of sterile and infected cavities by means of plaster of Paris. *Acta Chir. Scand.*, 1944, 91, 17-27.
19. Peltier L. F. The use of plaster of Paris to fill defects in bones. *Clin. Orthop.*, 1961, 21, 1-31.
20. Petrova A. Gipsfüllung von knochenhöhlen bei Osteomyelitis. *Zentralorg. Ges. Chir.*, 1928, 43, 885.
21. Varlet A., Dauchy Ph. Billes de plâtre de Paris aux antibiotiques dans le traitement de l'infection osseuse. Nouvelles associations plâtre-antibiotiques. *Rev. Chir. Orthop.*, 1983, 69, 239-244.
22. Varlet A., Dauchy Ph., Hingrez M. Ostéogénèse induite par l'addition de matrice osseuse déminéralisée à des billes de plâtre aux antibiotiques. Étude chez l'animal. *Rev. Chir. Orthop.*, 1985, 71, 73-78.

#### SAMENVATTING

*B. MOUSSET, M.-A. BENOIT, R. BOUILLET, J. GILLARD. Gips als antibiotica vector bij de behandeling van botinfecties.*

Lokale antibiotherapie door diffusie uit gipskralen biedt meerdere mogelijkheden in orthopedische heekunde. Niettemin gebeurde er nog geen grondige studie van de eigenschappen van deze matrix, ofschoon de

kwaliteit van deze antibiotica vector hierdoor bepaald wordt.

Vijf gipsen uit de handel werden onderzocht ; men moet over een materiaal beschikken, samengesteld uit fijne en homogene kristallen, zonder bijgevoegde stof om bevredigend harde implantaten te bekomen. Het gebruik van dit materiaal voor opvulling van osteïtis- en osteomyelitishaarden, is inderdaad alleen mogelijk wanneer het gips voldoende hard is.

De associatie van natriumfucidaat en van 2 types amoxicilline blijkt doelmatig bij deze therapie, rekening houdend met het brede spectrum, de synergie en de cinetiek van het vrijkomen van deze 3 actieve stoffen. Zodoende wordt een eerste massale dosis tijdens de eerste 3 dagen bekomen, gevolgd met een continu en belangrijk vrijkomen van amoxicilline trihydraat en fucidaat tijdens één week. Uiteindelijk zal de sterilisatie van de besmette haard bekomen worden door het vrijkomen van fucidaat, meer dan 2 weken later, in therapeutische doses, die minstens gelijk zijn aan de minimale kiemeninhiberende dosis.

#### SUMMARY

*B. MOUSSET, M.-A. BENOIT, R. BOUILLET, J. GILLARD. Local antibiotherapy by diffusion from plaster of Paris as a treatment of bone infection.*

Local antibiotherapy by diffusion from plaster of Paris is a promising method in orthopedic surgery. Never-

theless, the characteristics of this matrix have not yet been extensively studied with respect to regulation of drug-carrier capacity.

From the careful comparative investigation of five commercialized plasters of Paris, it appears that the material must be constituted of fine homogeneous crystals devoid of any additive in order to obtain reproducible implants which are sufficiently hard. This condition determines their use as a biodegradable filler of bone cavities.

Because of the antimicrobial spectrum, diffusion velocity and synergistic effect of sodium fusidate, amoxicillin trihydrate and sodium amoxicillin, this association of antibiotics with the plaster of Paris appears to be a useful sterilizing delivery system. The plaster of Paris allows a significant release of sodium amoxicillin during the first 3 days. This is followed by an important sustained liberation of sodium fusidate and amoxicillin trihydrate for one week. Finally, the local release of sodium fusidate for at least 2 weeks at concentrations higher than the minimum inhibition concentrations (MIC) of the most frequently infecting pathogens in osteomyelitis, will allow the sterilization of bone cavities.