



IMPLANTS DE HAUTE TECHNOLOGIE



La chimie de surface au service de l'infection osseuse pour les implants chirurgicaux

4^{ème} édition des mardis de la Chimie Durable spéciale « Industrie »

Remise du prix DCI 2019

Dr Evelyne POLI

chimie@iceram.fr

14/12/2021

I.Ceram en bref



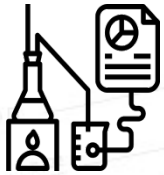
30 ans d'expertise dans les implants orthopédiques



I.Ceram est basée à Limoges au **cœur Européen de la céramique**



35 salariés (33 ans moyenne d'âge)
23 hommes
12 femmes



33% des effectifs sont dédiés à la R&D



17 brevets



Entrée en bourse en 2015

Notre projet : L'ANTIBIOTHÉRAPIE

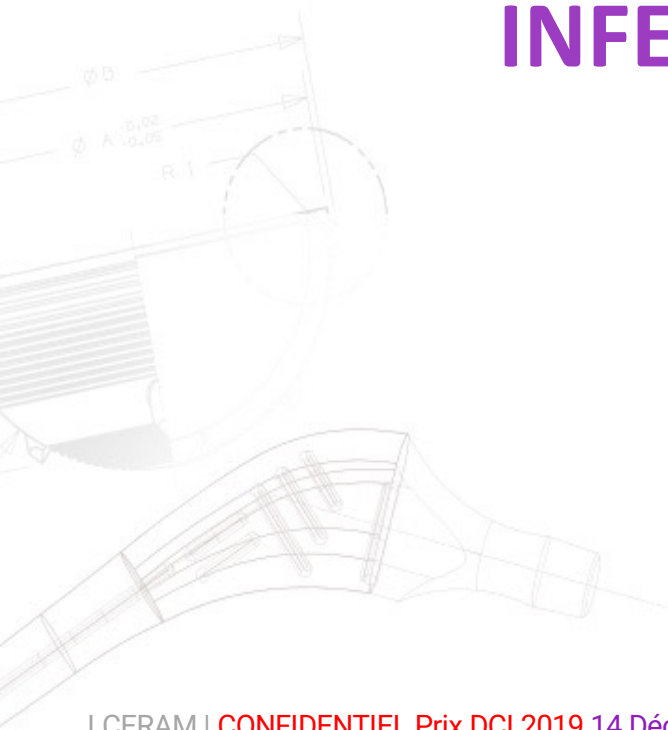
L'OMS a déclaré que l'une des 10 plus grandes menaces pour la santé publique à laquelle se trouvait confrontée l'humanité est la résistance aux antimicrobiens.

Activités

- ✓ Usine de production
- ✓ Laboratoires R&D
- ✓ Publications scientifiques
- ✓ Relation étroite avec les chirurgiens
- ✓ Comité scientifique indépendant et spécialisé



INFECTION OSSEUSE

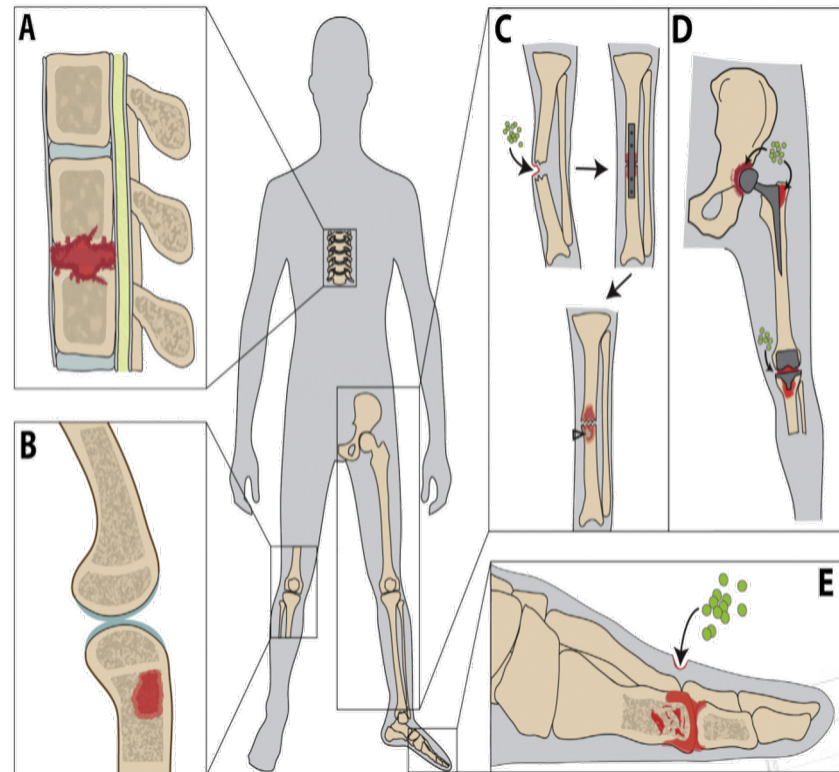


Infection

- Infection à court terme
 - Infection suite à une opération
 - 1-4% infection suite à une implantation d'une prothèse orthopédique
- Infection sur le long terme
 - Pas due à une opération
 - Survenue plusieurs années après implantation
- Faible diffusion des antibiotiques au niveau de l'os

Contamination bactérienne

- Hématogène
- Inoculation directe
- Contiguïté



Birt MC et al. Journal of Orthopaedics 14 (2017) 45–52

- Adhésion

- Colonisation

Pas d'activation du système immunitaire

- Invasion

- Rupture de la barrière (plaie, etc...)

- Bactérie → tissu / sang

- Réponse immunitaire

- Interaction hôte pathogène

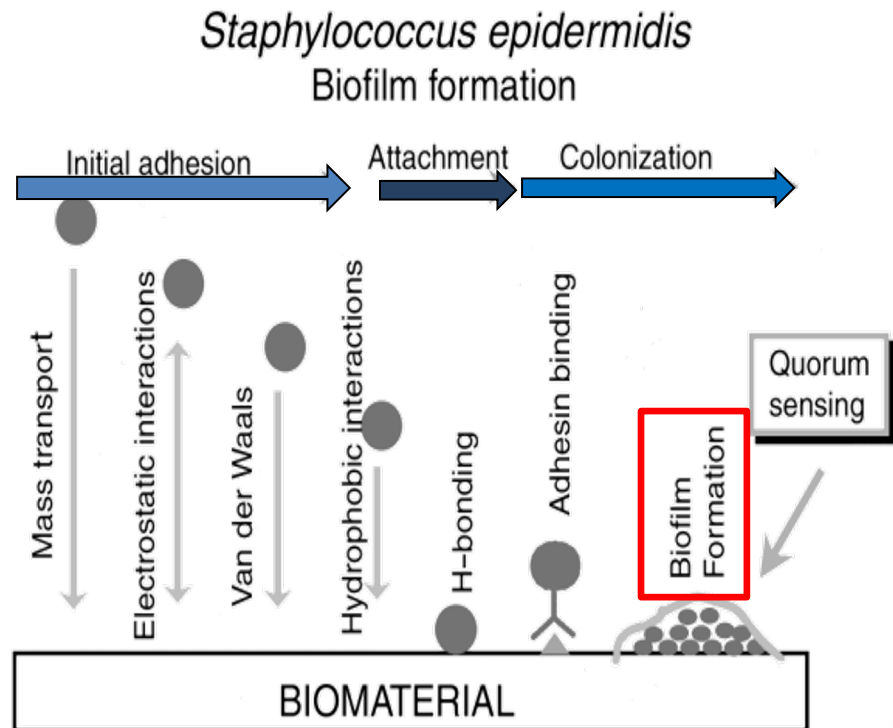
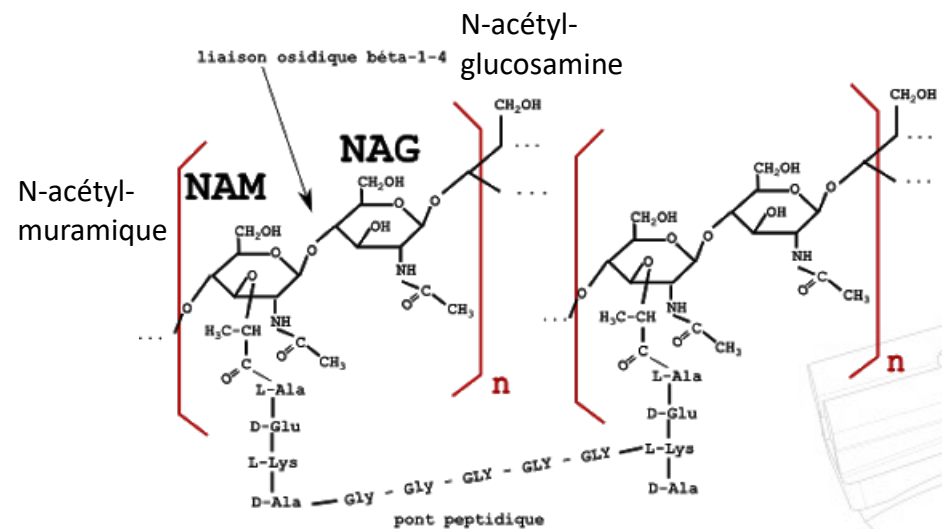
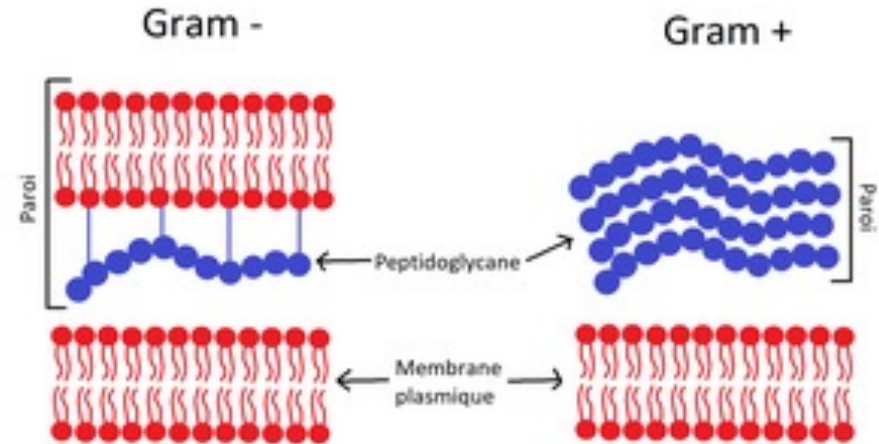
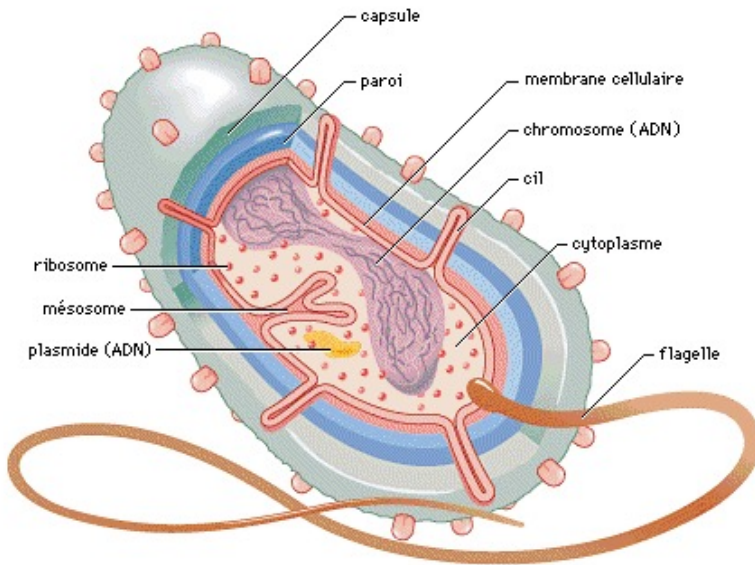


Figure 1 Factors involved in the colonization of a plastic biomaterial by *S. epidermidis*.

A. Pascual, Clin Microbiol Infect 2002; 8: 256–264

Contexte de l'étude

Infection bactérienne

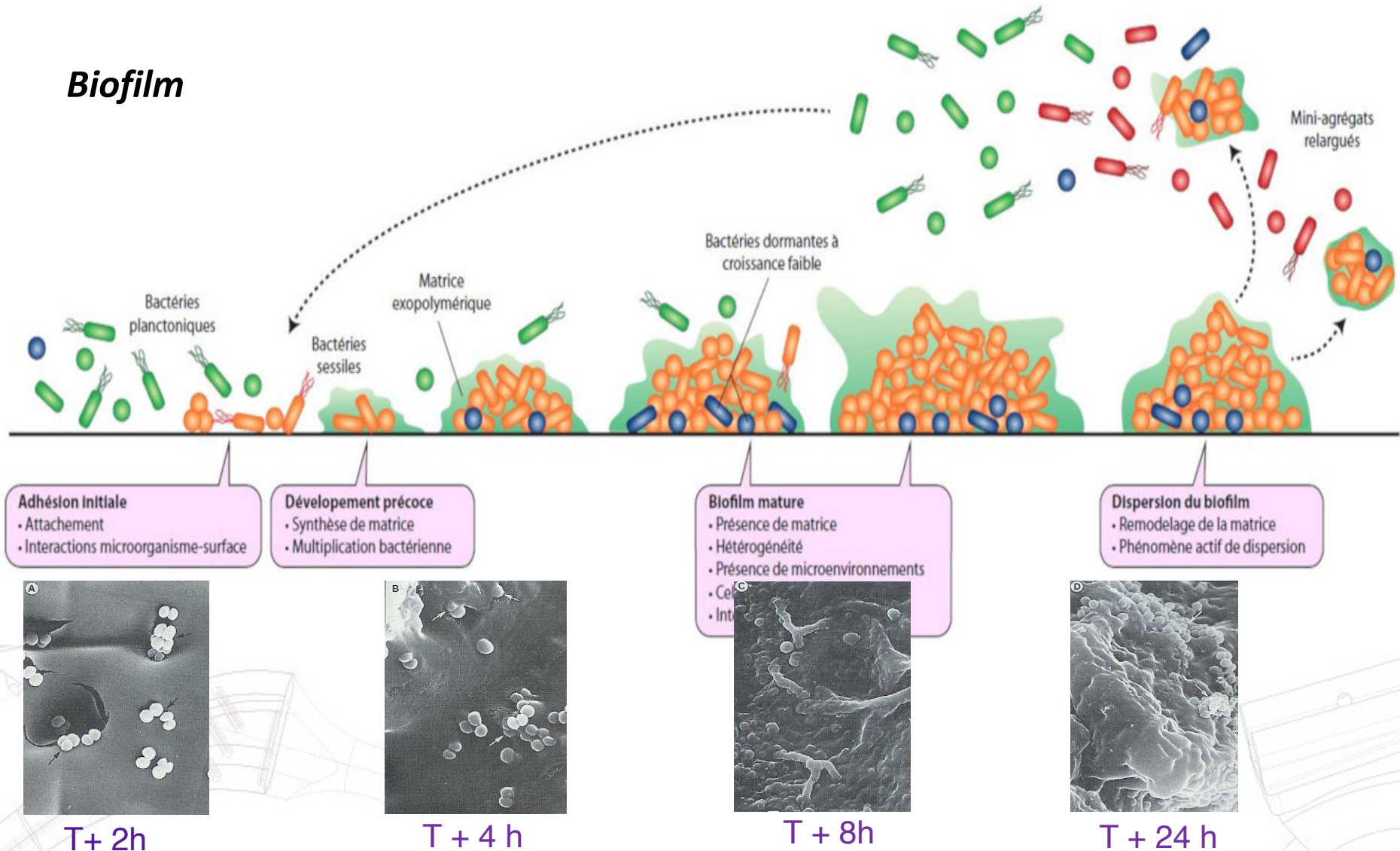


Polysaccharide du Peptidoglycane

JF Perrin

Contexte de l'étude

Biofilm

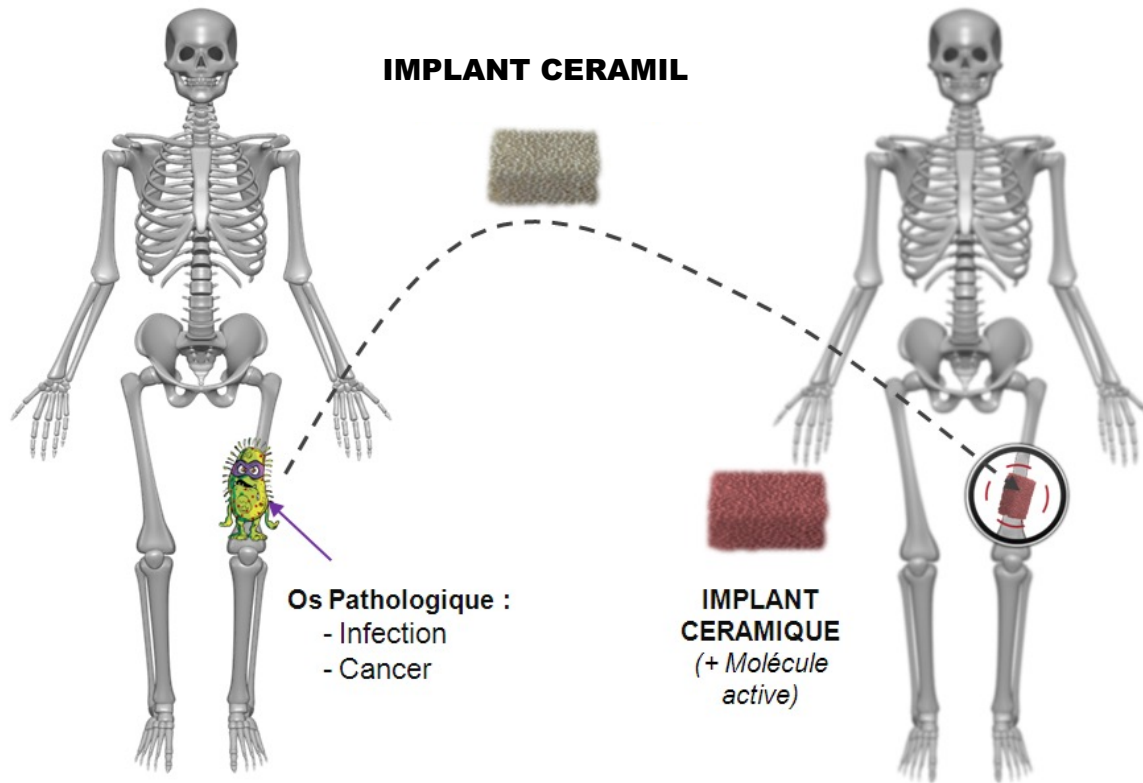


CERAMIQUE CHARGÉE EN ANTIBIOTIQUES

IMPLANTATION EN SITE OSSEUX INFECTÉ

Implant Ceramil chargé en antibiotique(s)

Intérêt



1/ Remplacer l'os détruit ou pathologique

2/ Faciliter la stabilisation mécanique de la reconstruction

3/ Optimiser l'administration des antibiotiques

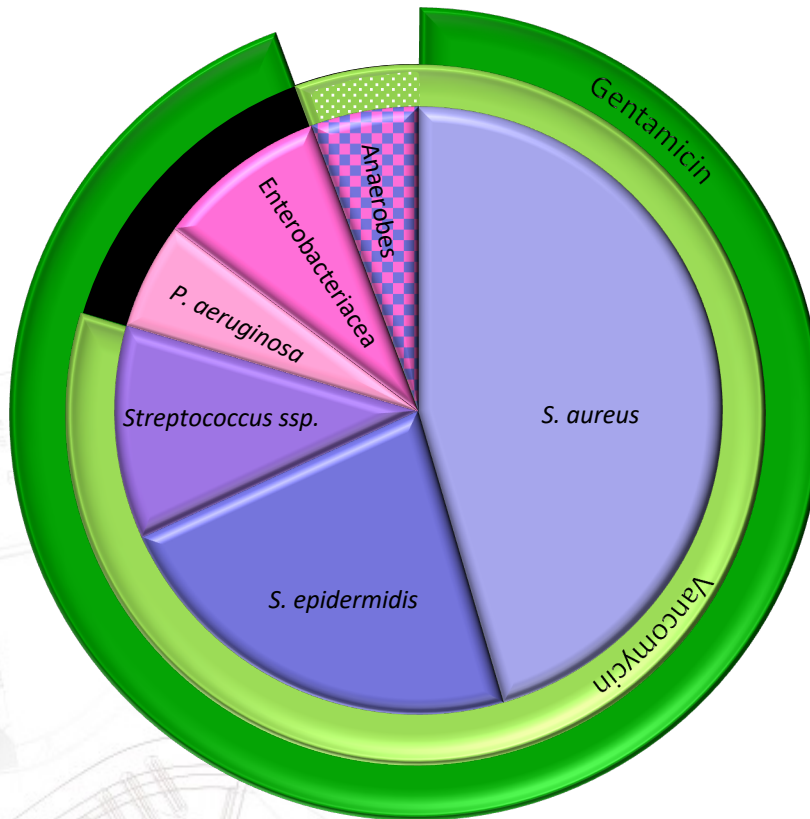
- Passer outre la pharmacodynamie
- Obtenir des concentrations efficaces

4/ Diminuer la toxicité, les effets secondaires

Quantité d'antibiotique(s)
indétectable dans la voie systémique

Quels antibiotique (s) ?

Spectre des antibiotiques

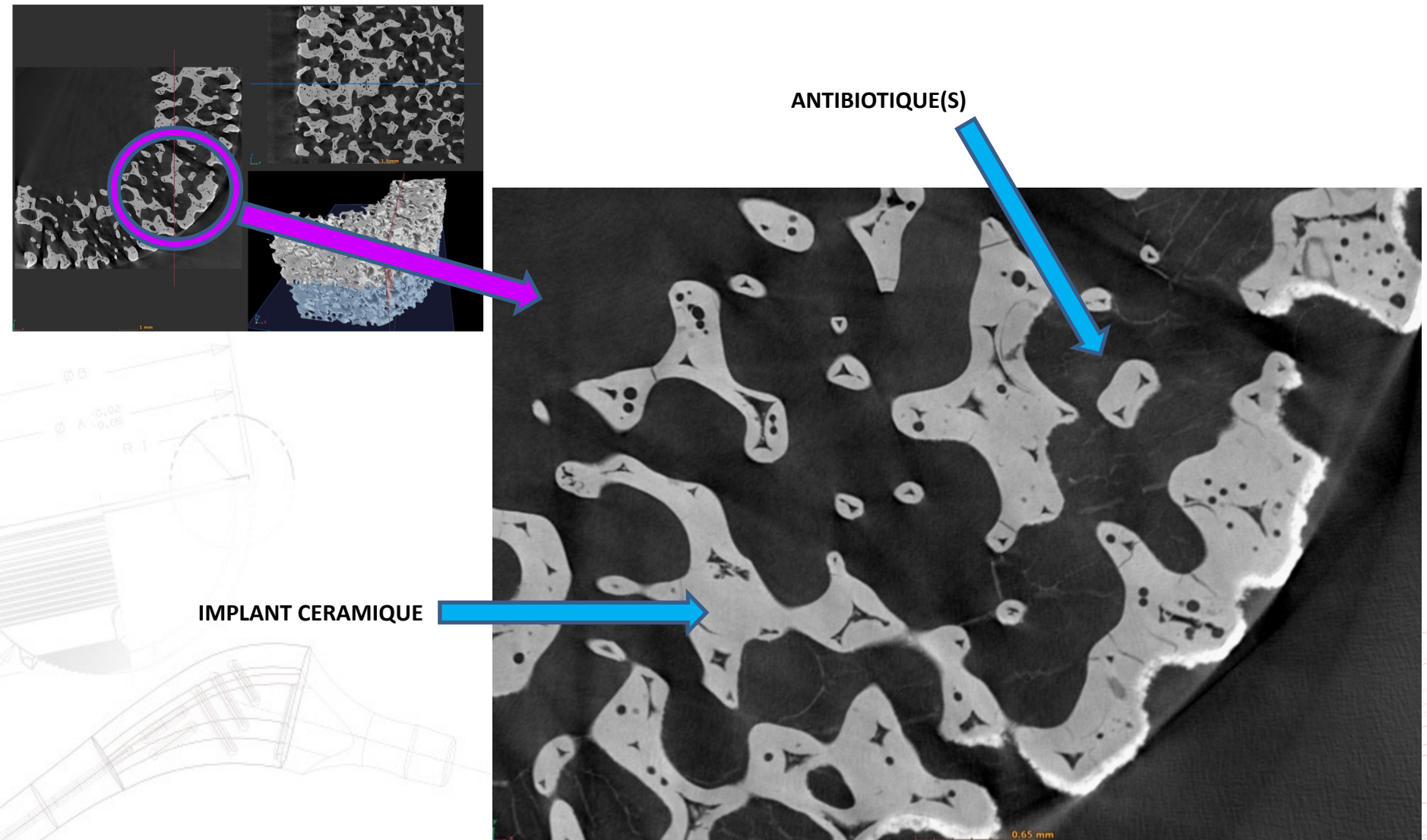


Pourquoi le choix de la Gentamicine et/ou de la Vancomycine ?

- Couramment utilisés en chirurgie orthopédique (voie systémique)
- Efficaces sur la majorité des bactéries impliquées dans les infections osseuses postopératoires

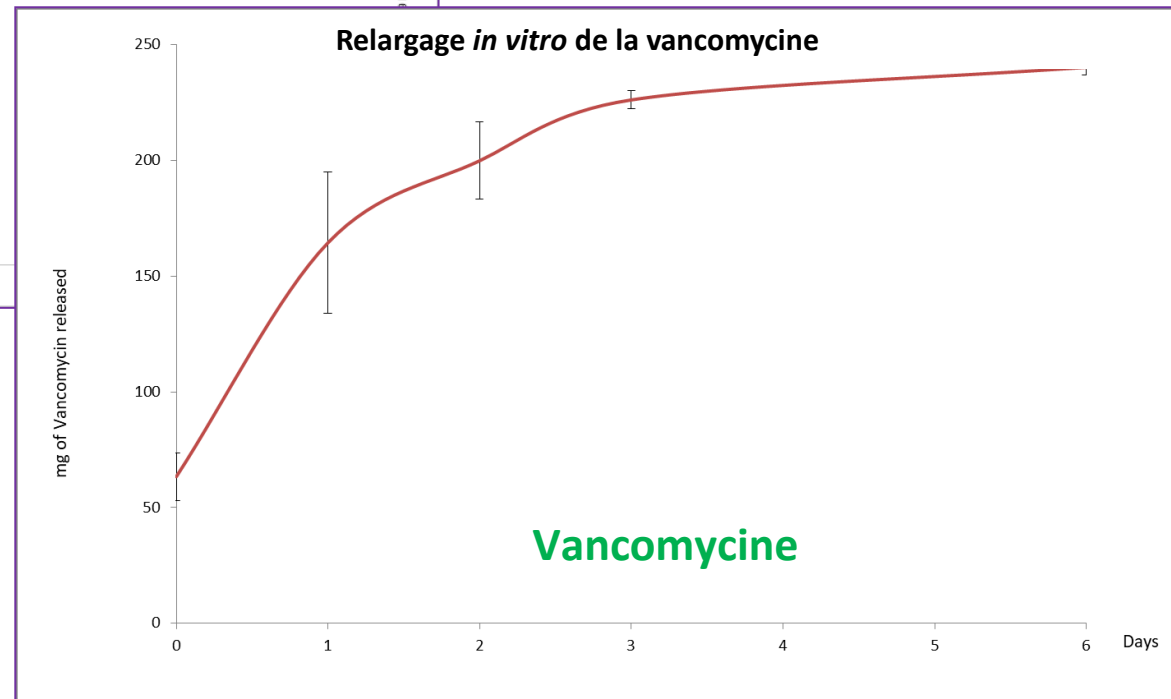
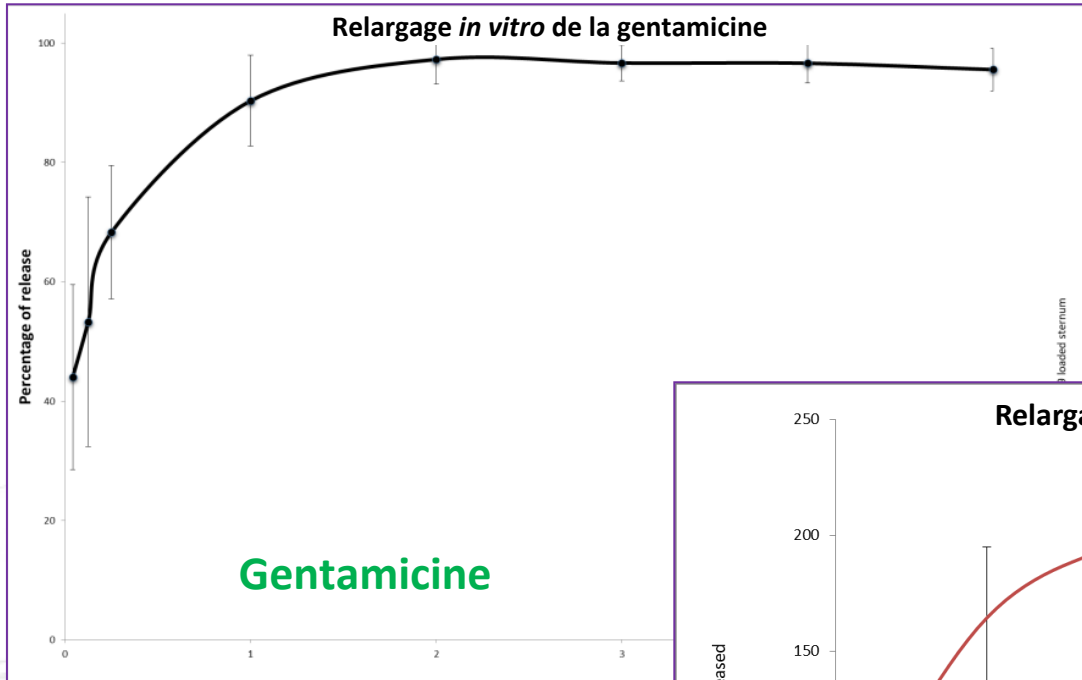
Implant Ceramil chargé en antibiotique (s)

Antibiotique(s) intégré(s) au cœur de l'implant

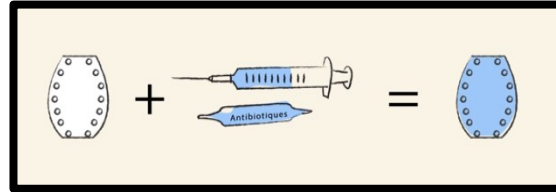


Implant Ceramil chargé en antibiotique (s)

Cinétiques de relargage *in vitro* des antibiotiques



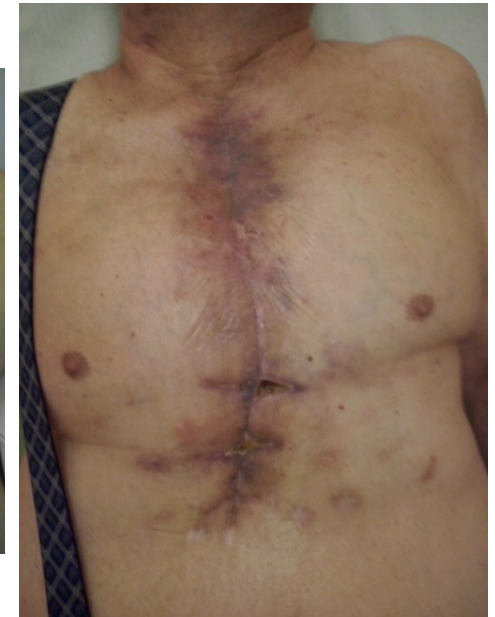
Première mondiale en 2016



Après 10 mois
d'hospitalisation



J7



M3 post-chirurgie
Jour de la sortie de
l'hôpital

- Dosages locaux : concentration efficace en antibiotique
- Dosages sanguins : antibiotique indétectable

PROTECTION AU LONG TERME D'INFECTION DES DISPOSITIFS MEDICAUX

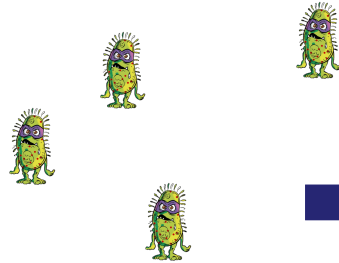
Brevet

Problématique

Infection à distance



Prothèse



Solution



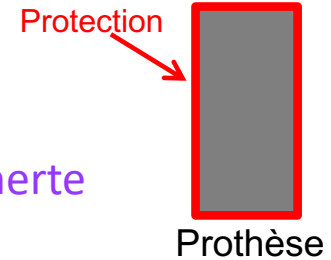
Prothèse

Protection

Quelles solutions pour protéger les implants d'une infection?

- « Recouvrir » la surface de l'implant pour empêcher les bactéries de se déposer et de s'ancrer à la surface des implants

- Protection physique : recouvrir la surface de l'implant par une **molécule inerte**



- Surface de l'implant n'est plus libre : bactéries ne peuvent plus s'y déposer



- Molécules inertes pour le corps
- Absence de relargage

- Protections physique + chimique : recouvrir la surface de l'implant par une **molécule active**



- Surface de l'implant n'est plus libre : bactéries ne peuvent plus s'y déposer
- Molécule active sur les bactéries
- Relargage de la molécule active non risqué

Quelles contraintes pour la création d'une modification chimique de surface?

- Conservation des propriétés physico-chimiques et mécaniques des implants
Exemple: Acier inoxydable 316L implantable (ISO 5832-1)
- Stabilité de la synthèse chimique de surface des implants:
 - Greffage covalent
 - Pas de relargage
 - Résistance aux rayons gamma (stérilisation)
 - Pas d'effets secondaires (cytotoxicité (norme ISO 10993-5),...

Solution « idéale »

- Propriétés voulues

- Protection de l'implant au long court (depuis son implantation)
- Prévention de l'adhésion bactérienne
 - Barrière physique sur l'implant
 - Effet de l'antibiotique

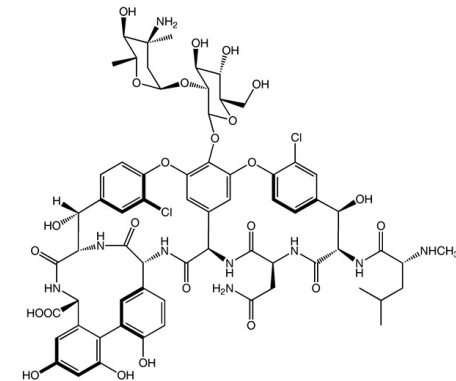
- Verrous technologiques à lever

- Ne pas détériorer les propriétés physico-chimiques de l'implant
- Ne pas altérer l'efficacité de l'antibiotique

Principe



Bras espaceur



Antibiotique: Vancomycine

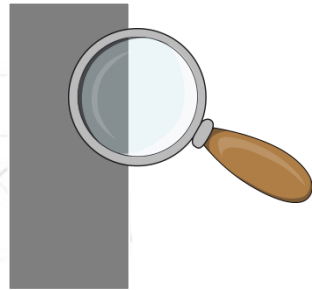
M= 1449 g/mol

- Nécessité d'un bras espaceur
- Quel bras espaceur? Quelle longueur?

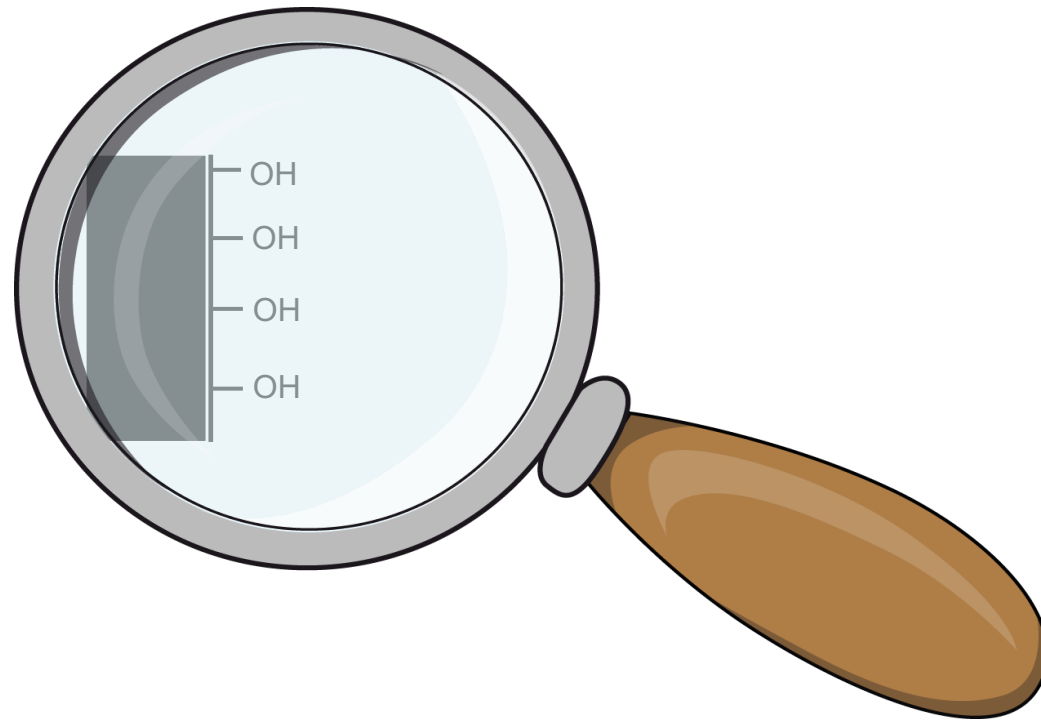
Quelle conception de synthèse chimique de surface?

- Greffage covalent
 - Choix des réactifs
 - Choix des solvants
 - Choix de la synthèse chimique (réactivités)
 - Conditions opératoires compatibles avec l'antibiotique (biomolécule)
- Réactivité spécifique : pas de co-produits de synthèse
- Norme cytotoxicité
- Réflexion :
 - Nombres d'étapes de synthèse
 - Facilité de manipulation vers production
 - Tests de vieillissement
 - Tests de stabilité du DM en mise en contrainte mécanique

Principe : le support



Prothèse



- Réactivité chimique de surface: quels sites disponibles, comment être sélectif?
- Quel pré-traitement de surface?

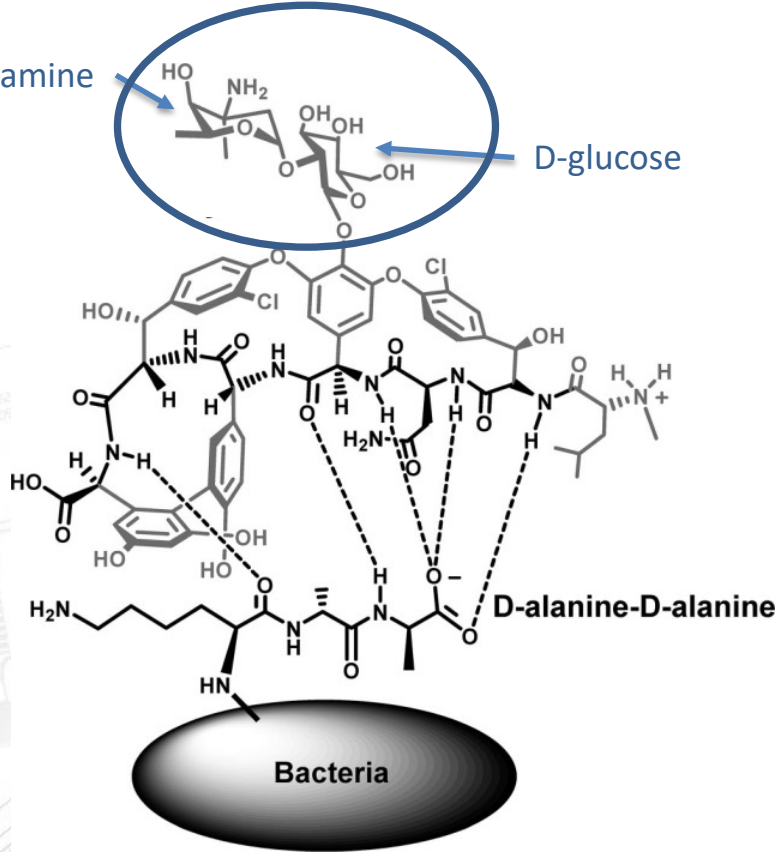
Principe : l'antibiotique

Vancomycine : glycopeptide

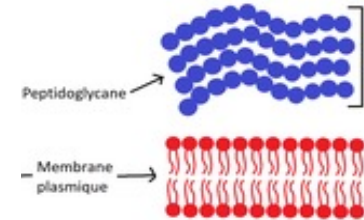
Unité disaccharide

L-vancosamine

D-glucose



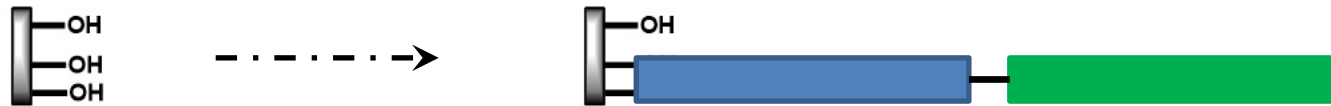
Gram +



- Action sur une bactérie à Gram positif
- Inhibition de la paroi bactérienne
- 5 liaisons H entre squelette heptapeptidique de la vancomycine et le dipeptide D-ala-D-ala qui s'étend à partir de la paroi cellulaire.

Arnold J. Kell et al., ACS Nano, 2008, 2(9):1777-1788

Synthèse chimique de surface



Milieu aqueux
TA



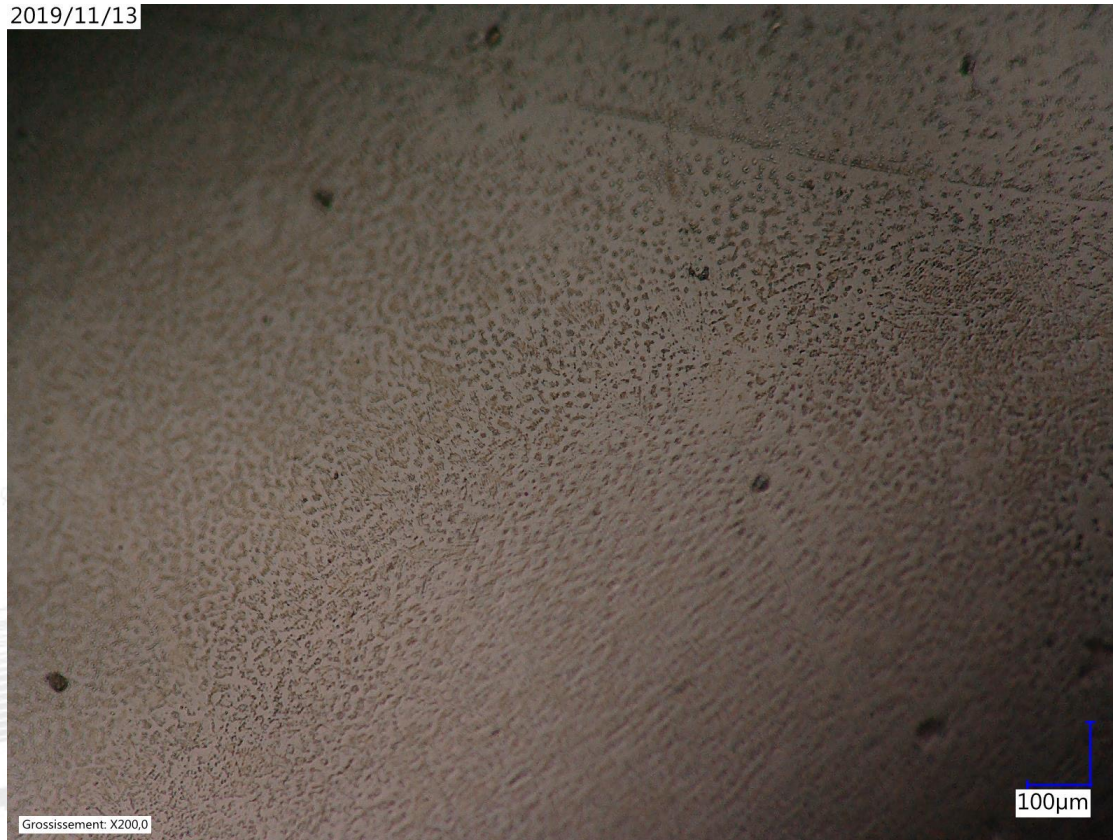
Vancomycine

- Caractérisation chimique de surface
- Analyse des milieux de synthèse
- Développement de méthode de quantification de la Vancomycine

Greffage de la vancomycine sur des pastilles métalliques

Observation microscopique

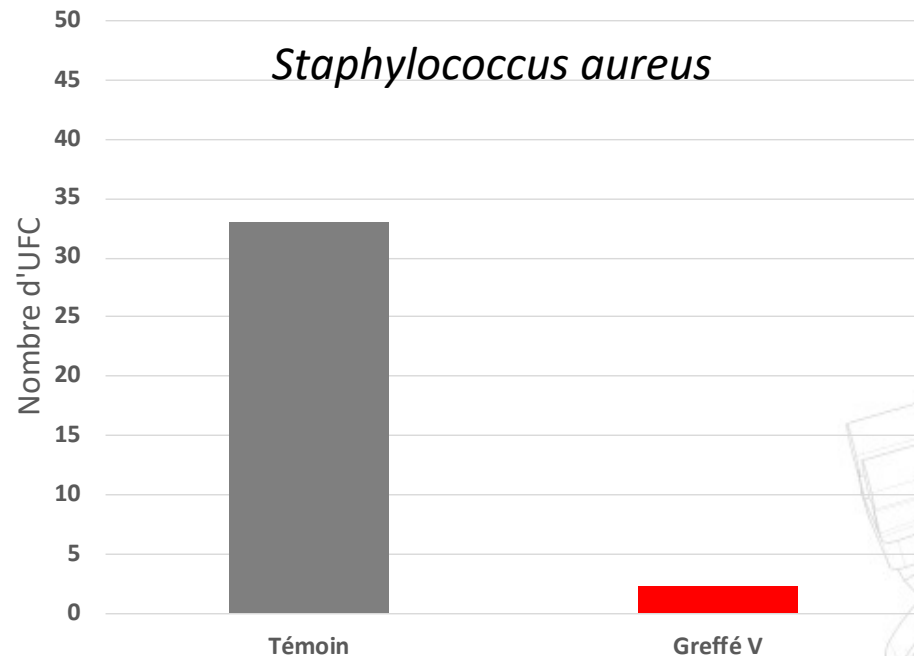
2019/11/13



- Antibiotique greffé
- Répartition homogène

Validation du procédé

- Quantification de l'antibiotique
- Vérification de la pérennité de l'implant modifié chimiquement
- Tests de vieillissement
- Stérilisation
- Test de cytotoxicité
- Tests de l'efficacité des implants stérilisés développés en présence de bactéries



Protection longue durée

- Protection de l'implant au long cours depuis son implantation
- Prévention de l'adhésion bactérienne
 - Effet antibiotique
 - Barrière physique
- Réalisé :
 - Tests sur des implants de plus grande surface
 - Tests de culture cellulaire
 - Tests bactériens
- A venir : étude animale *in vivo* puis étude clinique

Remerciements



Mr KERISIT
PDG



Dr DENES
Directeur Scientifique
Médecin infectiologue



Dr LEVEQUE
Responsable
Céramique
Dr en céramique



Dr BARRIERE
Responsable Biologie-
bactériologie
Dr en Biologie

+ Production métallique



IMPLANTS DE HAUTE TECHNOLOGIE

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Retrouvez nous



<http://www.iceram.fr/en/>



I.CERAM



<https://www.linkedin.com/company/11174472/>

chimie@iceram.fr