

Composites organiques-inorganiques pour la substitution et la réparation osseuse : concepts, premiers résultats et potentialités

Organic-inorganic composites for bone substitute and bone repair applications: concepts, first results and potentialities

Marianna Peroglio¹, Nathalie Ginsac¹, Jérôme Chevalier^{1,2}, Laurent Gremillard, Sylvain Meille¹, Laurent Chazeau¹, Catherine Gauthier¹ et Jean-Marc Chenal¹

¹ INSA de Lyon, MATEIS, UMR CNRS 5510, 69621 Villeurbanne Cedex, France

² Institut Universitaire de France, 103, Bd. Saint-Michel, 75005 Paris, France

Abstract. Here we show a brief outline of organic-inorganic composites for bone substitute and bone repair applications. Two types of composites are presented. In a first strategy, porous ceramics and bioactive glasses processed by sintering methods are impregnated by a polymer. The strong improvement of the mechanical properties of the ceramic scaffolds by a polymer phase can be linked to the one present in bone with the role of collagen on bone toughness. In a second strategy, a bioresorbable polymer and an osteo-inductive glass-ceramic in the form of fillers are chosen to process bone repair devices by polymer technologies (injection). The two examples presented show that architecture, multi-functional inorganic-organic composites can be processed for the development of devices able to improve bone regeneration processes.

Résumé. Ce document présente un très bref aperçu de l'intérêt des matériaux composites organique – inorganique pour la substitution et la réparation osseuse. Deux types de composites sont présentés. Dans une première partie, des matériaux poreux en céramique ou bio-verre élaborés par la technologie des poudres sont imprégnés par un polymère. Cette imprégnation se traduit par une forte augmentation de l'énergie à la rupture du squelette céramique, permettant de limiter le risque de rupture fragile. L'augmentation des propriétés mécaniques des substituts osseux céramiques par une phase polymère peut être mise en regard des mécanismes de renforcement présents dans l'os et du rôle du collagène sur la ténacité de celui-ci. Dans une deuxième partie, des composites denses sont élaborés par des technologies de plasturgie, qui permettent de réaliser des produits de formes complexes. Les phases polymères et céramiques sont ici choisies pour leurs caractères respectifs résorbable et ostéo-inducteur. Ces composites permettent la création rapide d'hydroxyapatite à leur surface et accélèrent la guérison osseuse. A terme, ils sont résorbés. Ces deux exemples démontrent les potentialités de tels multi-matériaux architecturés pour la réalisation de substituts osseux plus résistants mécaniquement et apportant de nouvelles fonctionnalités, ainsi que pour la production de produits d'ostéosynthèse favorisant les processus de guérison osseuse.

INTRODUCTION

De nombreux progrès ont eu lieu ces vingt dernières années dans le domaine de la substitution et la réparation osseuse, notamment grâce à des avancées notables dans le domaine des matériaux. Pendant longtemps les matériaux recherchés devaient être inertes pour éviter tout risque d'inflammation ou de rejet. C'est encore le cas pour de nombreux composants de prothèses orthopédiques par exemple. Aujourd'hui, une interaction positive entre le matériau et les tissus vivants est clairement visée, dans le but d'une intégration voire d'un remplacement par les tissus naturels. La plupart des substituts osseux actuels sont des pièces poreuses en phosphate de calcium «bi-phasique», c'est-à-dire constituées d'hydroxyapatite et de phosphate tricalcique. Les systèmes de réparation sont eux fabriqués en métal (vis, plaques) ou en polymère (cages de fusion). Les phosphates de calcium sont réputés ostéo-conducteurs : leur composition chimique proche de la partie inorganique de l'os favorise la croissance de celui-ci à leur contact. Rendus poreux, ceux-ci peuvent alors conduire la repousse osseuse et favoriser l'intégration à long terme. Il est clairement envisageable de créer des architectures proches de celle de l'os et ostéo-conductrices.

Les phosphates de calcium ne sont par contre pas ostéo-inducteurs, dans le sens où ils n'induisent pas la formation d'os. Les bio-verres semblent avoir ces propriétés. Les substituts osseux en céramiques sont aussi très fragiles et nécessitent d'ultimes précautions lors de leur manipulation (par exemple lors de leur mise en place pendant la chirurgie). Ils ne peuvent pas non plus être utilisés en sites porteurs. Une stratégie d'augmentation de la résistance à la rupture des phosphates de calcium et des bio-verres peut consister à les associer avec des matériaux polymères biocompatibles. Nous devons rappeler que l'os ou la nacre, très tenaces l'un et l'autre, sont des matériaux biologiques comprenant une phase inorganique et une phase organique. Deux stratégies sont ici développées : un squelette céramique imprégné de polymère ou une matrice polymère (Polyacide lactique) chargée de particules de bio-verre.

IMPRÉGNATION DE SQUELETTES CÉRAMIQUES PAR UNE PHASE POLYMÈRE : VERS DES SUBSTITUTS PLUS TENACES

Des substituts osseux en phosphate de calcium ou en bio-verre, développés au laboratoire dans des études

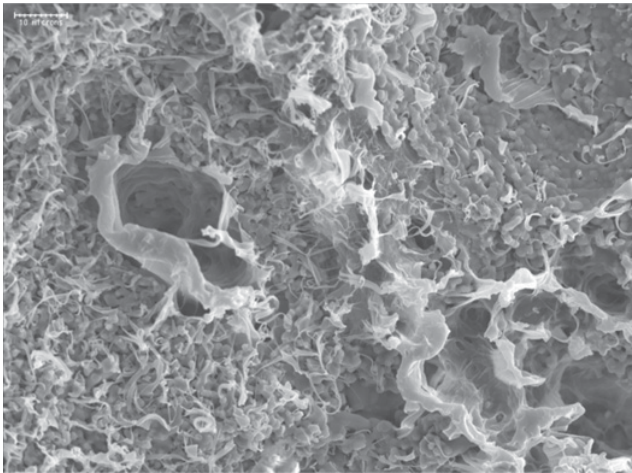


Figure 1. Faciès de rupture d'un substitut osseux en phosphate de calcium bi-phasique imprégné de polycaprolactone.

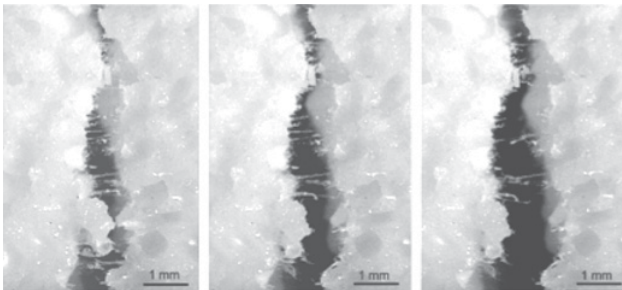


Figure 2. Suivi de la fissuration d'un substitut osseux organique-inorganique. On note la présence de nombreuses fibrilles de polymère.

précédentes et aujourd'hui commercialisés sous les noms Atlantik® par la société Medical Group ou So-Bone® par Noraker respectivement sont imprégnés par du Polycaprolactone. Des squelettes en alumine sont par ailleurs aussi imprégnés, comme matériaux modèles pour l'analyse du comportement mécanique. Le polymère choisi est le poly(ϵ -caprolactone) car il possède une grande énergie à la rupture et il est biocompatible.

La figure 1 présente une image de la surface de rupture d'un substitut hybride organique – inorganique, ou des fibrilles de polymère sont clairement visibles. Ces fibrilles participent au pontage des fissures lors d'essais de fissuration, comme le montre la figure 2.

Quantitativement, nous présentons sur la figure 3 l'évolution de l'énergie nécessaire à l'apparition d'un premier endommagement dans le biomatériau et celle nécessaire à la rupture en fonction du taux de polymère imprégné dans le squelette céramique.

Quelle que soit la céramique utilisée comme squelette, l'énergie à la rupture est proportionnelle au taux de phase polymère. Aussi, si les contraintes nécessaires à l'apparition du premier endommagement sont reliées au squelette en céramique et à sa porosité, il est possible d'augmenter d'un facteur 10 les énergies à la rupture. Une comparaison avec l'os est intéressante : en effet, ce sont

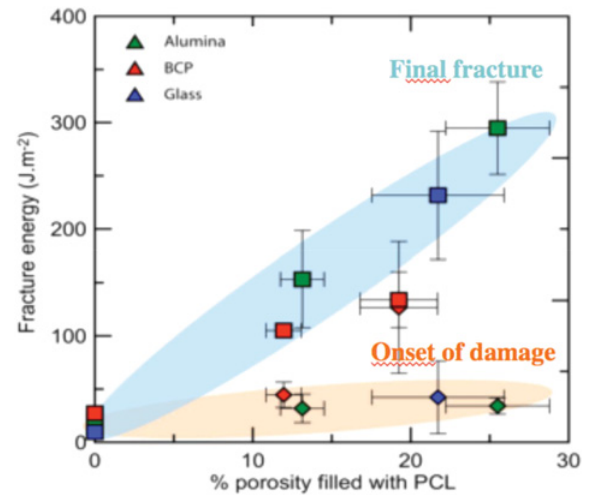


Figure 3. Evolution de l'énergie nécessaire au début d'endommagement et à la rupture en fonction du taux de porosité imprégné par le polycaprolactone, pour trois types de céramiques (alumine, phosphate de calcium bi-phasique et bio-verre).



Figure 4. Image de substituts osseux non imprégnés (a) ou imprégnés avec du polycaprolactone (b) après essais de traction.

les fibrilles de collagène qui pontent les micro-fissures possiblement présentes dans le tissu. Celles-ci participent à la ténacité de l'os. On sait par ailleurs que l'énergie à la rupture de l'os est fortement dépendante du taux de collagène.

D'un point de vue applicatif, la figure (4) présente des substituts Atlantik® imprégnés ou non, après des essais de compression menés jusqu'à des fortes déformations. Les substituts imprégnés gardent une certaine intégrité, alors que ceux non intégrés sont désintégrés.

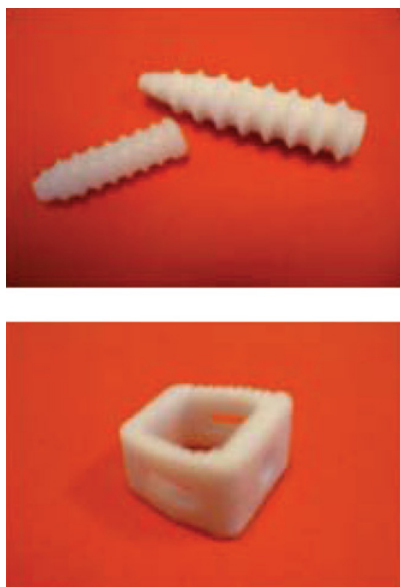


Figure 5. Vis d'interférence (en haut) et cage de fusion vertébrale (en bas) en composite PDLLA-Bioverre (20 vol.%). Crédit entreprises Noraker et Statice.

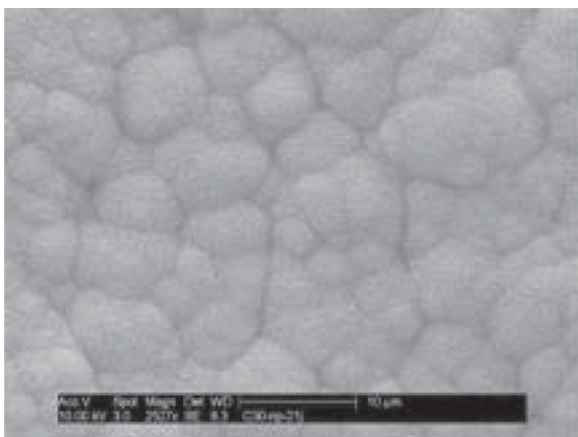


Figure 6. Couche d'hydroxyapatite continue et homogène à la surface des composites, après 21 jours d'immersion dans une solution physiologique (SBF).

COMPOSITES ORGANIQUE-INORGANIQUE OBTENUS PAR INJECTIONS : VERS DES PRODUITS BIO RÉSORBABLES, OSTÉO-INDUCTEURS, DE FORME COMPLEXES

Des composites PDLLA-Bioverre sont mis en forme par des procédés d'injection. Ils permettent d'obtenir des formes complexes, comme le montrent les deux exemples de la figure 5. Sans rentrer ici dans le détail de l'élaboration, qui est accessible dans la référence de thèse jointe, l'homogénéité de ces composites est vérifiée, notamment par des méthodes de tomographie des Rayons X. L'inclusion des particules de bio-verres à l'intérieur du polymère permet d'induire la formation d'hydroxyapatite très rapidement à sa surface, lors de tests *in vitro* dans des liquides physiologiques (Fig. 6).

Des essais d'implantation chez l'animal mettent en évidence la formation d'os rapide autour des implants, même après des durées d'implantation courtes (Fig. 7).

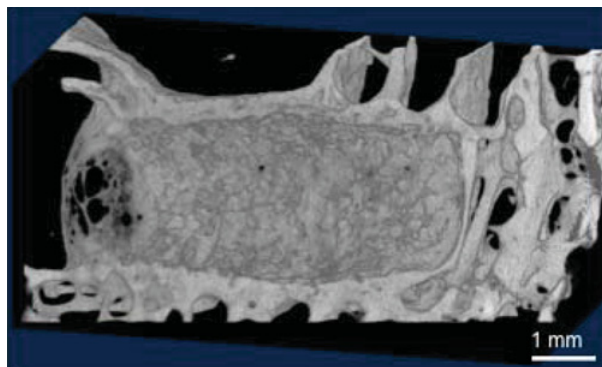


Figure 7. Reconstruction 3D obtenue en tomographie aux Rayons X de l'os au contact du biomatériau, après 6 mois d'implantation (essais sur lapins).

Des essais complémentaires sont en cours, et des produits sont développés dans le cadre du projet FUI HOBBIT.

CONCLUSION

Des composites organiques-inorganiques ont été développés suivant deux voies, correspondant à deux applications différentes. Des substituts osseux poreux ont été partiellement imprégnés par du polycaprolactone dans le but d'augmenter leurs propriétés mécaniques et permettre en clinique une manipulation plus aisée. Des composites denses, à matrice polymère résorbable et comprenant des particules de bio-verres ont été élaborés par des procédés simples de plasturgie. Ces derniers sont utilisables pour favoriser les processus de guérison osseuse, dans le cas d'une chirurgie réparatrice. En outre la présence de polymère dans ces systèmes permet d'ouvrir la voie à un relargage contrôlé de principes actifs.

Références

- Ginsac, N., Chenal, J.-M., Meille, S., Pacard, E., Zenati, R., Hartmann, D.J., Chevalier, J. Crystallization processes at the surface of polylactic acid-bioactive glass composites during immersion in simulated body fluid (2011) *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 99 B (2), pp. 412–419.
- Peroglio, M., Gremillard, L., Gauthier, C., Chazeau, L., Verrier, S., Alini, M., Chevalier, J. Mechanical properties and cytocompatibility of poly(ϵ -caprolactone)-infiltrated biphasic calcium phosphate scaffolds with bimodal pore distribution (2010) *Acta Biomaterialia*, 6 (11), pp. 4369–4379.
- Chevalier, J., Gremillard, L. *Ceramics for medical applications: A picture for the next 20 years* (2009) *Journal of the European Ceramic Society*, 29 (7), pp. 1245–1255.
- Peroglio, M., Gremillard, L., Chevalier, J., Chazeau, L., Gauthier, C., Hamaide, T. Toughening of bio-ceramics scaffolds by polymer coating (2007) *Journal of the European Ceramic Society*, 27 (7), pp. 2679–2685.
- Ginsac N. *Caractérisation de matériaux composites polyacide lactique - bioverre pour application dans la réparation osseuse*. Thèse de doctorat de l'INSA de Lyon, année 2011.