

Polymères bioactifs et implants biodégradables

Résumé Les biomatériaux polymères entrent pour une bonne part dans l'allongement toujours croissant de l'espérance de vie et dans la préservation d'une bonne qualité de vie des patients, tous âges confondus. Malgré cela, l'implantation d'un biomatériau dans les tissus induit une série de réactions appelée « réponse de l'hôte » qui, si elle est contrôlée, permet une véritable intégration de l'implant dans les tissus environnants, et si elle ne l'est pas, conduit à une réaction à un corps étranger, voire une réaction hostile de l'hôte. Des solutions de tous ordres ont été proposées, parmi lesquelles le biomimétisme et la biodégradabilité représentent celles du futur.

Mots-clés Biomatériaux, polymères bioactifs, implants, polymères biodégradables, réponse de l'hôte, électrofilage.

Abstract Bioactive polymers and biodegradable implants

Polymeric biomaterials play a large part in the ever-increasing lengthening of life expectancy and in the preservation of a quality of life for patients of all ages. Despite this, the implantation of a biomaterial in the tissues induces a series of reactions called "host response" which if controlled allows a true integration of the implant in the surrounding tissues and leads to a reaction to foreign body or even a hostile reaction from the host if it is not. Solutions of all kinds have been proposed, among them biomimicry and biodegradability represent those of the future.

Keywords Biomaterials, bioactive polymers, implants, biodegradable polymers, host response, electrospinning.

L'allongement de l'espérance de vie et le vieillissement de la population qui en découle conduisent à l'émergence d'une augmentation de pathologies ainsi qu'à une demande accrue en dispositifs médicaux et en prothèses permettant aux patients de maintenir une activité physique normale. Pour résoudre ces problèmes de santé, sociétaux et économiques, les expertises conjuguées des chimistes polyméristes et des matériaux, des biologistes et des chirurgiens, des biomécaniciens et des partenaires industriels du domaine sont nécessaires afin de proposer des dispositifs médicaux de plus en plus performants, moins invasifs et biodégradables dès lors que cela est possible [1].

Parmi les trois classes de dispositifs médicaux existants, les dispositifs implantables sont ceux pour lesquels les exigences et la réglementation sont les plus contraignantes. En effet, ils doivent améliorer la qualité de vie des patients mais être en même temps mécaniquement résistants, acceptés par le système vivant sans développer de réponse hostile de l'hôte, sans induire d'augmentation de coût [2]. Pour ces différentes raisons, l'histoire des implants est longue et jalonnée de succès et d'échecs et l'innovation tourne à la quête du graal. Malgré cela, les progrès constants en science des biomatériaux ont conduit aux dernières innovations qui consistent à développer « des polymères, des surfaces et des prothèses bioactives », qui peuvent être implantés dans le corps humain sans induire une réponse hostile de l'hôte [3]. Ce vrai grand défi permettra, s'il est relevé, d'offrir des dispositifs médicaux performants acceptés – autrement dit « biointégrés » – par le système vivant.

Pour obtenir des prothèses et des implants « biointégrables et biointégrés », la fonctionnalisation de leur surface par des groupements chimiques présents sur des biomolécules d'intérêt permet de leurrer le système vivant et de masquer l'origine synthétique de ces surfaces [4-7]. Pour réaliser cela, la fonctionnalisation consiste à greffer des polymères « bioactifs » sur la surface d'implants par voie covalente ; cette solution a fait ses preuves dans plusieurs applications qui seront décrites ultérieurement. Les polymères bioactifs

sont composés de chaînes macromoléculaires capables d'imiter des biomolécules présentes dans le système vivant. Ils peuvent être naturels ou biosourcés, synthétisés par diverses réactions de polymérisation simples ou complexes, ou obtenus par fonctionnalisation de chaînes macromoléculaires existantes par des groupes chimiques spécifiques choisis. Lorsqu'ils sont greffés sur des implants polymères, métalliques ou céramiques, ceux-ci sont alors reconnus comme des entités « naturelles » et non comme des corps étrangers, évitant ainsi le développement d'une réponse indésirable de l'hôte.

Le développement des polymères et implants bioactifs a débuté depuis une quarantaine d'années, avec la finalité de mimer des biomolécules d'intérêt et de contrôler des réponses biologiques ciblées. Ainsi, plusieurs exemples de fonctionnalisation de chaînes macromoléculaires par substitution, par copolymérisation ou par greffage radicalaire, ont été réalisés et leurs activités biologiques *in vitro* et *in vivo* démontrées : activité anticoagulante, inhibition ou non de l'adhésion cellulaire et/ou bactérienne, ostéointégration, et plus généralement biointégration dans les tissus. Le mécanisme à l'origine des activités biologiques des polymères bioactifs est directement lié à la composition chimique des groupements fonctionnels choisis pour « mimer » les biomolécules. Différentes méthodes de greffage – « greffage à partir de », ou « grafting from », et « greffage sur », ou « grafting to » – des polymères bioactifs sur des biomatériaux et implants polymères et métalliques et les réponses biologiques *in vitro* et *in vivo* observées seront décrites [8-14]. Enfin, l'utilisation grandissante des polymères biodégradables pour les dispositifs médicaux apparaît comme une nécessité.

Polymères bioactifs et surfaces bioactives

Afin d'identifier les groupes chimiques qui doivent être nécessairement présents sur la surface des implants pour induire une réponse appropriée du système vivant, le choix s'est porté sur les fonctions portées par les macromolécules naturelles

que sont les glycosaminoglycanes (GAG) présentes et indispensables dans l'environnement cellulaire et tissulaire. L'idée était de mimer l'activité de ces GAG en fonctionnalisant des polymères par les groupements sulfonate et/ou carboxylate et/ou hydroxyle présents sur les GAG (figure 1). La synthèse de polymères « bioactifs modèles » par copolymérisation radicalaire de monomères porteurs des groupements fonctionnels des GAG dans des proportions très précises et leur évaluation biologique systématique sont à l'origine du concept de « polymère bioactif ».

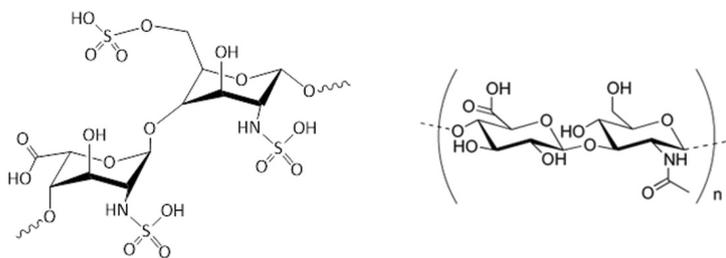


Figure 1 - GAG : héparine et acide hyaluronique.

La méthode utilisée pour synthétiser le premier « polymère bioactif modèle » a été l'homopolymérisation et/ou la copolymérisation radicalaire des monomères anioniques – styrène sulfonate de sodium et acide méthacrylique –, et des monomères acryliques méthacrylate de méthyle [15] (figure 2). L'objectif était d'obtenir des surfaces polymères présentant les groupes fonctionnels sulfonate et/ou carboxylate afin de mettre en évidence leur rôle dans le contrôle d'une réponse biologique précise ; par ailleurs, le monomère non fonctionnalisé permet de garantir une stabilité nécessaire du copolymère en milieu physiologique pour réaliser les analyses biologiques ciblées. Ces polymères bioactifs modèles ont montré leur capacité de modulation de l'adhésion, de la prolifération et de l'activité de différents types cellulaires, ainsi que l'adhésion des bactéries impliquées dans les infections sur prothèses.

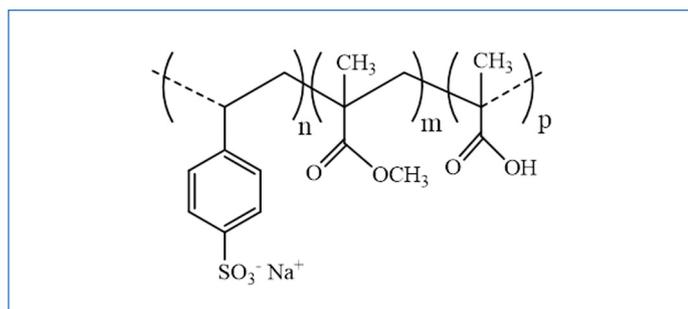


Figure 2 - Copolymères bioactifs poly(MMA NaSS MA).

L'ensemble des travaux dédiés à l'étude de l'activité biologique de ces polymères fonctionnalisés a montré que c'est la composition chimique des copolymères en groupements sulfonate et carboxylate qui permet la modulation des réponses cellulaires et bactériennes. Le mécanisme à l'origine de cette modulation des réponses biologiques des surfaces bioactives a été étudié et démontré *in vitro* et *in vivo* : la présence des groupements fonctionnels choisis induit une spécificité – affinité, conformation, orientation, configuration – de l'adsorption des protéines plasmatiques d'adhésion telles que la fibronectine, la vitronectine et le collagène. Ces protéines adsorbées sur les surfaces bioactives interagissent avec les cellules et les bactéries par le biais des récepteurs

spécifiques de ces protéines, les intégrines pour les cellules et les adhésines pour les bactéries, et modulent la réponse cellulaire ou bactérienne, i.e. favorisent ou inhibent leur adhésion et leur prolifération [8-16]. Ce travail de recherche fondamentale a permis de mettre en évidence et/ou de comprendre les activités biologiques des polymères bioactifs et d'établir ainsi une relation entre les propriétés biologiques et les structures macromoléculaires fonctionnalisées.

Des polymères aux implants innovants

L'intérêt de la synthèse et du développement de polymères bioactifs « modèles » était mécanistique pour montrer que ce sont les fonctions portées par les biomolécules ou les polymères bioactifs, leur nombre et leur distribution qui sont à l'origine de leur biocompatibilité et de leur biointégration. L'étape suivante a consisté à réaliser une fonctionnalisation ciblée de la surface d'implants ou de prothèses polymères, métalliques ou céramiques par greffage covalent des polymères bioactifs et à vérifier l'activité biologique revendiquée afin de proposer in fine des dispositifs médicaux implantables innovants « biointégrables ». Réaliser cette fonctionnalisation ciblée et l'adapter à des surfaces aux propriétés physico-chimiques et aux réactivités très différentes – silicone, poly(éthylène téréphtalate) (PET), titane et ses alliages – a nécessité la mise au point de techniques de greffage sur mesure, radicalaires pour la plupart. Ces techniques ont permis le greffage covalent de polymères bioactifs directement à la surface d'implants encore à l'étude, mais aussi de prothèses disponibles dans le commerce, afin qu'ils présentent les activités biologiques d'intérêt pour les applications revendiquées en chirurgie orthopédique principalement (colonisation cellulaire et inhibition de l'adhésion bactérienne). Toutes les surfaces/implants greffés de polymères bioactifs ont été largement testés *in vitro* et *in vivo*, ce qui a permis de poursuivre avec une implantation chez le patient. Deux prothèses – LIGART, prothèse ligamentaire synthétique en PET (société LARS), et ACTISURF, prothèse totale de hanche en alliage de titane (société CERAVÉR) – font ou ont fait l'objet d'études précliniques chez l'animal et cliniques chez l'homme (en cours pour ACTISURF).

Prothèse ligamentaire bioactive et biointégrable LIGART

Une des solutions thérapeutiques après la rupture du ligament croisé antérieur est la reconstruction ligamentaire utilisant des tissus autologues. Cette technique chirurgicale donne d'excellents résultats mais entraîne des effets délétères sur les sites de prélèvement, des douleurs et des nécroses tissulaires, et surtout une réhabilitation très longue. Les ligaments synthétiques apparus dans les années 1980 étaient destinés à éviter ces écueils mais ont fait l'objet d'un échec retentissant responsable du quasi-arrêt de leur utilisation. Parmi les causes principales se trouvent le très mauvais choix des polymères pour réaliser les prothèses et la méconnaissance de la réponse de l'hôte aux biomatériaux dans l'environnement fermé de l'articulation du genou. La prothèse ligamentaire LIGART est obtenue par fonctionnalisation de la prothèse commerciale LARS™ en PET par greffage radicalaire covalent du poly(styrène sulfonate de sodium) (pNaSS) (figure 3). Cette fonctionnalisation réalisée en deux étapes – oxydation/création de (hydro)peroxydes en surface et polymérisation radicalaire amorcée par voie thermique du

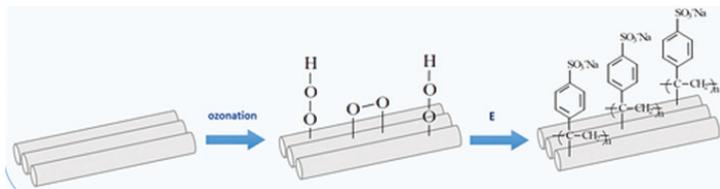


Figure 3 - Fonctionnalisation de fibres de polyester par le poly(styrène sulfonate de sodium).

NaSS – permet de rendre la prothèse bioactive et « biointégrée » dans les tissus environnants [9].

Cette réponse biologique contrôlée a été mise en évidence dans un modèle préclinique chez la brebis puis clinique chez le chien (V. Viateau, École nationale vétérinaire d'Alfort) : contrôle de la réponse inflammatoire, amélioration du comportement biomécanique, recolonisation du ligament, activité cellulaire des tissus recolonisant la prothèse ligamentaire identique à celle du ligament natif [12-13] (figure 4). Cette étude longue et complète est une des premières qui démontre que le traitement chimique de la surface d'une prothèse existante par greffage de polymères porteurs de fonctions chimiques choisies pour mimer des biomolécules permet de contrôler la réponse biologique de l'hôte.

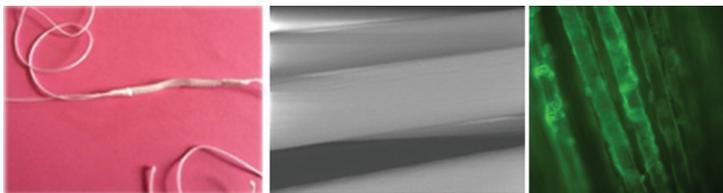


Figure 4 - Prothèse ligamentaire, structure fibrillaire et colonisation cellulaire (de gauche à droite).

Prothèse totale de hanche bioactive ACTISURF

L'objectif était de proposer une nouvelle génération de prothèse de hanche en alliage de titane Ti6Al4V greffée par liaison covalente d'un polymère bioactif afin d'être « ostéointégrée » (intégrée dans les tissus osseux) et capable de prévenir les infections. Cette prothèse de hanche « bioactive » a été élaborée par greffage radicalaire du pNaSS sur la surface métallique de l'implant. Pour relever ce défi, la technique de greffage à partir de la surface a été privilégiée : le greffage nécessite une étape d'activation de la surface par oxydation pour créer des hydroperoxydes qui, lysés sous l'action de la chaleur, génèrent des radicaux à partir desquels les chaînes macromoléculaires de pNaSS croissent. Le procédé a été breveté puis licencié et utilisé par la société CERAVER [10-11]. La réponse biologique a été largement étudiée *in vitro* et *in vivo* et ces prothèses sont implantées chez l'homme depuis 2017 dans le cadre d'une étude clinique [14-20]. La fonctionnalisation du titane par un polymère bioactif permet de contrôler la réaction inflammatoire, d'améliorer l'ostéointégration et de diminuer les infections bactériennes [21] (figure 5).

Ces deux prothèses « bioactives » sont les fruits de nombreux travaux qui relèvent de la chimie et de la physico-chimie des polymères pour déterminer les conditions optimales d'activation des surfaces polymères et métalliques et de greffage radicalaire d'un polymère anionique sur une surface polymère ou métallique. L'ensemble de ces travaux montre que la présence de groupements fonctionnels sur la surface des implants permet de leurrer le système vivant ; ils sont

reconnus comme des entités naturelles et non comme des corps étrangers : ces implants sont « biointégrés » !

Les travaux sur les polymères et les surfaces bioactives ne sont pas terminés ; les derniers développements se concentrent sur l'extension du processus de greffage à d'autres surfaces comme la céramique, mais aussi les surfaces biodégradables, afin de doter de nouveaux implants de propriétés bioactives et d'empêcher la réponse de l'hôte hostile comme la fibrose et l'infection.

La nécessaire biodégradabilité

Les enjeux

Malgré l'amélioration significative apportée par le traitement de surface des implants pour favoriser leur biointégration, leur présence dans les tissus pendant de nombreuses années reste un problème majeur pour les patients et les chirurgiens. Pour y pallier, l'ingénierie tissulaire, qui met en œuvre une matrice biodégradable, des cellules et des biomolécules, apparaît comme une perspective d'avenir en permettant la régénération, voire la création de tissus et d'organes fonctionnels.

L'ingénierie tissulaire s'appuie sur trois piliers identifiés : l'échafaudage, les cellules et les biomolécules. Les échafaudages doivent être biodégradables, présenter des propriétés mécaniques proches de celles des tissus initiaux, et être capables de favoriser l'adhésion, la prolifération et la différenciation cellulaire pour que les tissus formés aient les mêmes fonctionnalités que les tissus initiaux. Les propriétés nécessaires des échafaudages sont le rapport surface/volume qui doit être important pour permettre la colonisation des cellules, l'interconnectivité entre les pores pour permettre la diffusion des fluides biologiques, et le maintien des propriétés mécaniques jusqu'à la formation de tissus fonctionnels. Les échafaudages sont réalisés à partir de polymères ou de céramiques biodégradables.

Les polymères biodégradables

Les polymères biodégradables occupent une place majeure dans l'élaboration d'implants résorbables. Ce sont le plus souvent des polyesters aliphatiques dont la synthèse fait appel à des techniques de polymérisation de type polymérisation par ouverture de cycle ou polycondensation. Ils présentent des propriétés physiques, chimiques, thermiques, mécaniques et de dégradation prévisibles et reproductibles

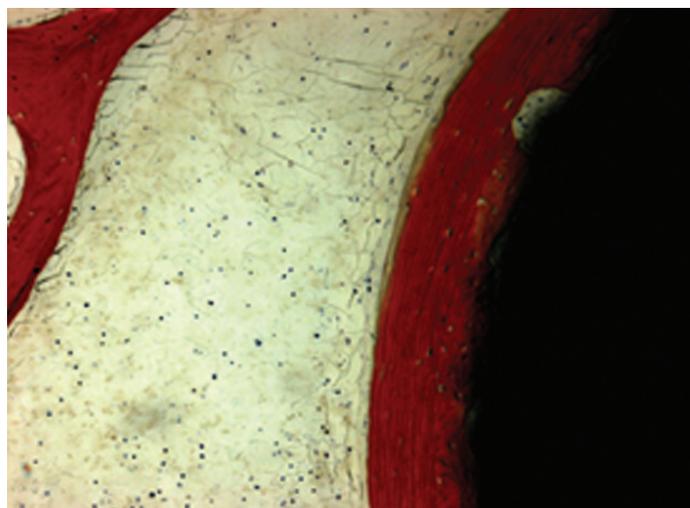


Figure 5 - Réponse osseuse d'une prothèse en titane bioactif (ACTISURF).

Polyesters aliphatiques	
PGA	
PLA	
PCL	
PHB	
PTMC	
Polyanhydrides	
Polyphosphazène	

pouvant être modulées afin de répondre aux exigences spécifiques de différentes applications médicales et chirurgicales (urologie, cardiologie, orthopédie, stomatologie, ophtalmologie).

De plus, ils sont aisément mis en œuvre dans les formes et les tailles désirées en fonction de la zone et de l'application ciblées. Les polymères synthétiques biodégradables les plus utilisés pour les applications biomédicales sont l'acide poly(lactique) (PLA), l'acide poly(glycolique) (PGA), la poly(ϵ -caprolactone) (PCL). Ces polyesters aliphatiques constituent une classe importante de polymères thermoplastiques biodégradables (voir *tableau*). Leur dégradation se produit par clivage hydrolytique et/ou enzymatique conduisant à la formation d' α -hydroxyacides qui, dans la plupart des cas, sont finalement métabolisés ou éliminés par filtration rénale.

Le PLA est utilisé depuis de nombreuses années pour des applications médicales telles que les fils de suture, les vis et les broches orthopédiques ou la délivrance de médicament [22]. Il a été très rapidement adopté par la communauté scientifique des biomatériaux pour ses propriétés de biorésorbabilité, de biocompatibilité, de dégradation contrôlable dans le temps (six mois à deux ans) et ses propriétés mécaniques (module de Young élevé : 3 GPa, comparable à celui du polystyrène ou du PET) qui garantissent un domaine d'application assez large. La dégradation du PLA se produit par scission des chaînes principales ou latérales ; elle est généralement induite par activation thermique, hydrolyse, activité biologique (enzymes), oxydation ou photolyse.

Le polyglycolide (PGA) est aussi un des premiers polymères synthétiques biodégradables utilisés pour des applications

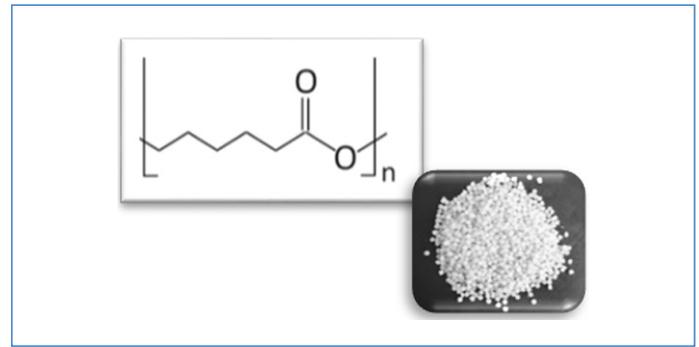


Figure 6 - La polycaprolactone, polyester aliphatique semi-cristallin (T_g : -60 °C ; T_f : +60 °C ; dégradation lente (jusqu'à 4 ans).

médicales. Ce polymère, très peu soluble, présente un taux de cristallinité de 45 à 55 % et un module de Young élevé (environ 7 GPa) par comparaison à ceux du PLA et de la PCL. Le PGA a la particularité de se dégrader rapidement *in vivo* (1 à 2 mois). Grâce à cela, il est largement utilisé comme fil de suture [23]. Des copolymères à base de PGA ont été développés afin de moduler sa vitesse de dégradation ; le plus utilisé est le PLA-PGA (ou PLGA) – ce sont les deux formes de l'acide lactique et les rapports LA/GA qui permettent de moduler les propriétés du polymère final. Le PLGA est comme le PLA décrit comme possédant de bonnes propriétés d'adhésion et de prolifération cellulaire, ce qui fait d'eux de bons candidats pour des applications en ingénierie tissulaire [24].

La poly(ϵ -caprolactone) (PCL) fait l'objet d'un usage intensif dans de nombreux dispositifs médicaux (fils de suture, patches, ligament, os, cartilage) grâce à son innocuité maintes fois démontrée (*figure 6*). Elle se dégrade lentement (jusqu'à quatre ans suivant sa masse molaire et la morphologie du matériau), ce qui permet d'éviter une concentration élevée de produits de dégradation et la modification du pH local, d'assurer un remodelage cellulaire et tissulaire contrôlé, et de maintenir des propriétés mécaniques suffisantes dans le temps. En outre, la PCL possède des propriétés rhéologiques et viscoélastiques bien supérieures à celles des autres polyesters résorbables que sont le PLA ou le PLGA, et elle est plus facile à mettre en œuvre et à manipuler que ces derniers pour élaborer différentes gammes d'échafaudages ou de tissus. Enfin, en modifiant la structure de la PCL (masse molaire et taux de cristallinité), il est possible de moduler ses propriétés mécaniques pour s'approcher de celles du tissu natif que l'on veut régénérer. La PCL destinée à l'ingénierie tissulaire peut être mise en forme par différentes techniques telles que l'extrusion de fils et de fibres de diamètres variables, l'électrofilage et le « spunbound » (décomposé en deux principales étapes : extrusion et création des fils (« spun ») et liage des fibres ou consolidation (« bond »)).

Les applications

L'électrofilage et ses applications

Le procédé d'électrofilage est une technique d'intérêt pour l'ingénierie tissulaire puisqu'elle permet l'élaboration d'échafaudages fibreux de porosités très variables [25-26].

Le principe réside dans l'application d'une haute tension sur une solution de polymère pour engendrer la formation d'un jet qui se dépose sur un collecteur et peut former un tissu fibreux. La versatilité de l'électrofilage permet de fabriquer des structures tissulaires fibreuses avec un diamètre de fibres

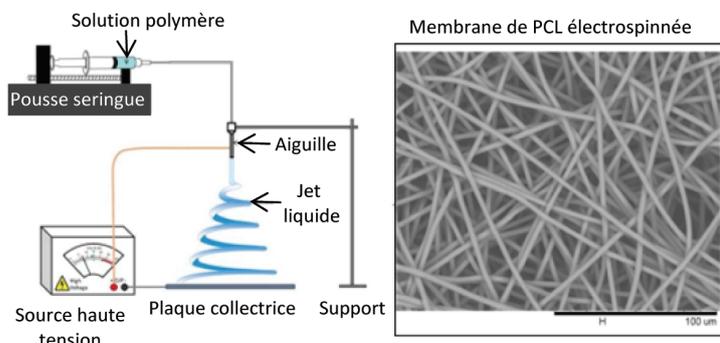


Figure 7 - Représentation schématique d'un appareil d'électrofilage.

ajustable en fonction de la nature, la masse et la concentration du polymère, de la nature du solvant et du débit de la solution (figure 7).

L'électrofilage est utilisé pour la fabrication d'échafaudages micro- et nanofibreux à partir de polymères biodégradables naturels tels que le chitosane ou le collagène, ou synthétiques comme les polyesters PCL, PLA, PGA et PLGA. Ces échafaudages sont utilisés en ingénierie tissulaire pour la reconstruction de la peau, de tissus nerveux, du cartilage, de ligaments articulaires ou parodontaux, de substituts de vaisseaux sanguins, ou encore pour la fabrication de patchs et de pansements [27-28].

Dans ce contexte, des membranes de PCL ont été électrofilées, greffées ou non de polymère bioactif et testées pour déterminer leur réponse biologique *in vitro* et *in vivo* en collaboration avec C. Vaquette (élaboration des membranes, University of Queensland, Australie), M. Cucchiarini (ingénierie du cartilage, Saarland University, Allemagne), J. Stirnemann (malformation du spina bifida, Hôpital Necker, Paris).

• Application au spina bifida

Le spina bifida est une malformation congénitale se caractérisant par un défaut de non-fermeture du tube neural [29] qui expose la moelle épinière à l'environnement intra-utérin. La forme la plus grave de cette malformation est la myéломéningocèle, caractérisée par la protrusion des méninges et de la moelle épinière à travers des arcs vertébraux ouverts (figure 8). Elle survient sporadiquement avec une prévalence de 1/1 000 naissances. Le diagnostic est généralement posé trop tardivement et les lésions progressives acquises *in utero* de la moelle épinière et intracrâniennes entraînent différentes pathologies (paraplégie, incontinence et troubles cognitifs). La réparation chirurgicale intra-utérine prénatale améliore le pronostic mais les enfants restent gravement handicapés. Pour pallier ce problème, une procédure innovante moins invasive pouvant être réalisée assez tôt pendant la grossesse est en cours de développement. Elle est basée sur l'utilisation d'une membrane pour couvrir la lésion qui soit biocompatible, étanche, résistante aux mouvements du fœtus et flexible pour pouvoir être insérée par fœtoscopie. La membrane de PCL électrofilée rendue bioactive par greffage radical d'un polymère bioactif en surface répond au cahier des charges de l'Hôpital Necker (figure 8) [30]. L'implant bioactif permettra de couvrir la lésion pour éviter le contact avec l'environnement, mais également la croissance de l'épithélium pour régénérer les tissus. Des membranes de PCL ont été greffées de polymères bioactifs et ont montré un effet positif vis-à-vis de la réponse fibroblastique [30]. Ces membranes bioactives devraient permettre la croissance d'un épithélium fonctionnel et offrir une protection étanche de la moelle épinière.

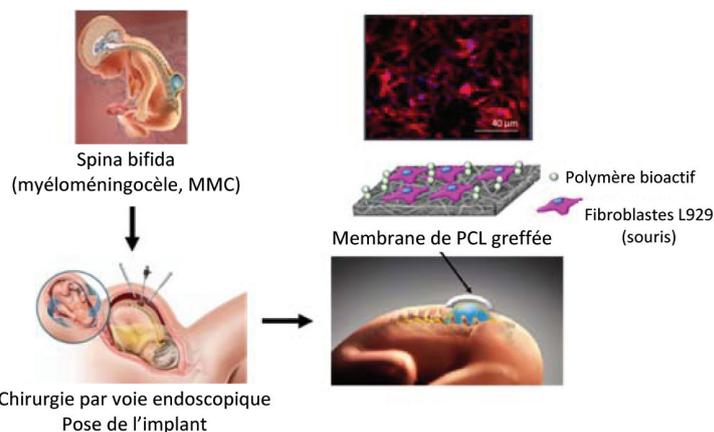


Figure 8 - Implant dans le cas de la malformation du spina bifida et réponse cellulaire.

LIGA2BIO, une prothèse ligamentaire biodégradable et biointégrable en polycaprolactone

Les premiers ligaments synthétiques qui sont apparus dans les années 1980 ont connu un très bref engouement et un échec retentissant qui a mis fin à leur utilisation pour plusieurs décennies mais dont la cause était le très mauvais choix des polymères utilisés (PTFE, PP, PET). Dans les années 2000, la prothèse bioactive LIGART à base de PET (voir plus haut) a mis fin aux réticences des chirurgiens vis-à-vis des ligaments synthétiques. Depuis, le développement de la prothèse ligamentaire qui a suscité tant d'intérêts contradictoires s'est brusquement accéléré et la demande d'un ligament synthétique biodégradable est très forte aujourd'hui. Le ligament LIGA2BIO bioactif et biodégradable (programme PSCP, BPI France, LARS/Texinov, Université Sorbonne Paris Nord) permet de lever les réticences et les incertitudes des chirurgiens et des patients en conjuguant les intérêts apportés par le greffage des fibres de PCL de la prothèse par le pNaSS pour améliorer la réponse biologique et favoriser la colonisation cellulaire, et par la biodégradabilité contrôlée et lente de l'échafaudage en PCL qui assure un remplacement progressif de la structure synthétique par un tissu naturel sain et « régénéré » [17-18, 31-32] (figure 9).

Une étude de la dégradation de ces structures *in vitro* dans des conditions physiologiques montre qu'après plus de deux ans, les produits de dégradation n'entraînent pas de réaction inflammatoire, la réponse cellulaire est toujours améliorée,

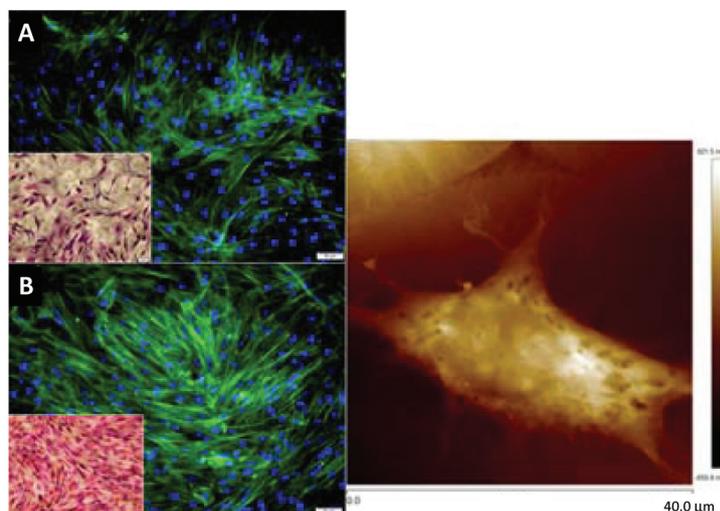


Figure 9 - Différence de réponse cellulaire sur PCL vierge (A) et PCL greffée de pNaSS (B et image AFM à droite).

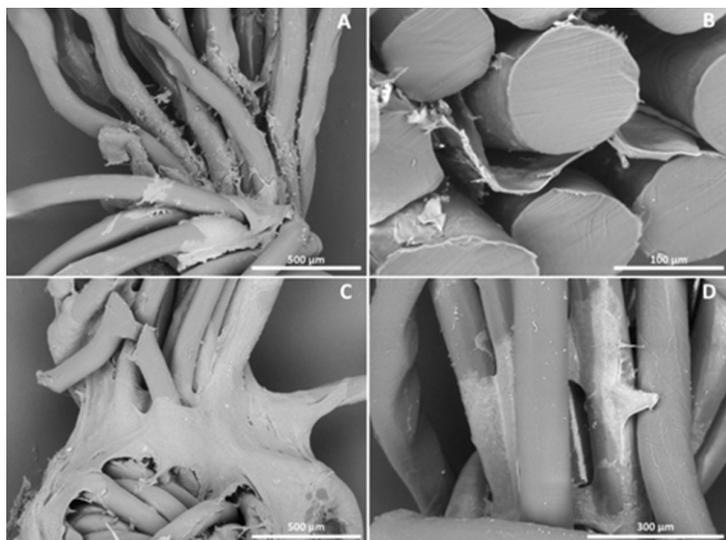


Figure 10 - Colonisation cellulaire d'un prototype de prothèse ligamentaire en PCL fonctionnalisée par le pNaSS. A et B : partie intra-articulaire ; C et D : partie intra-osseuse.

et les propriétés mécaniques nécessaires au maintien de l'articulation du genou sont toujours supérieures à celles du ligament natif. De plus, les résultats de l'étude de la réponse biologique *in vivo* chez le petit (rat) et grand animal (brebis) confirment les résultats obtenus *in vitro* et montrent que la prothèse LIGA2BIO permet de contrôler la réponse de l'hôte et favorise la colonisation de la prothèse par des cellules et des tissus présentant l'activité du tissu ligamentaire natif, la biodégradabilité de cette structure étant progressive (figure 10). Cette approche a permis de jeter les bases solides de la création d'un dispositif médical biodégradable implantable et biointégrable.

Vers les implants du futur

Les polymères sont une source quasiment inépuisable pour élaborer des matériaux innovants, et cela est particulièrement vrai dans le domaine des matériaux pour la santé. Les biomatériaux, et plus généralement les dispositifs médicaux, bénéficient très largement des propriétés variables, nombreuses et extensibles à l'infini des structures macromoléculaires. La fonctionnalisation des surfaces d'implants par des polymères ou des macromolécules mimant des entités biologiques conjuguée à la biodégradabilité est un outil très performant et prometteur pour réaliser les prothèses et implants de dernière génération.

[1] J.A. Hubbell, Bioactive biomaterials, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **1999**, *10*, p. 123-129.
 [2] V. Mignonney, Bioactive polymers and surfaces: a solution for implant devices, in *Biomaterials*, V. Mignonney (ed.), Bioengineering and health science series, Wiley, **2014**, p. 101-113.
 [3] V. Mignonney, History of biomaterials, in *Biomaterials*, V. Mignonney (ed.), Bioengineering and health science series, Wiley, **2014**, p. 1-10.
 [4] D. Grainger, S.W. Kim, J. Feijen, Poly(dimethylsiloxane)-poly(ethyleneoxide)-heparin block copolymers. I. Synthesis and characterization, *J. Biomed. Mater. Res.*, **1988**, *22*, p. 231-249.
 [5] J. West, J.A. Hubbell, Bioactive polymers, in *Synthetic Biodegradable Polymer Scaffolds in Bioactive Polymers*, A. Atala, D. Mooney (eds), Birkhäuser, Boston, **1997**, p. 83-95.
 [6] J.M. Seeger, N. Klingman, Improved *in vivo* endothelialization of prosthetic grafts by surface modification with fibronectin, *J. Vasc. Surg.*, **1988**, *8*, p. 476-482.
 [7] V. Wagner, J.T. Koberstein, J.D. Bryers, Protein and bacterial fouling characteristics of peptide and antibody decorated surfaces of PEG-poly(acrylic acid) co-polymers, *Biomaterials*, **2004**, *25*, p. 2247-2263.
 [8] F. El Kadhali, G. Hélarly, G. Pavon-Djavid, V. Mignonney, Modulating fibroblast cell proliferation with functionalized poly(methyl methacrylate) based copolymers: chemical composition and monomer distribution effect, *Biomacromolecules*, **2002**, *3*, p. 51-56.

[9] M. Ciobanu, A. Siove, V. Gueguen, D. Castner, V. Mignonney, Radical graft polymerization of styrene sulfonate on poly(ethylene terephthalate) films for ACL applications: "grafting from" and chemical characterization, *Biomacromolecules*, **2006**, *7*, p. 755-760.
 [10] G. Hélarly, F. Noircière, J. Mayingui, V. Mignonney, A new approach to graft bioactive polymer on titanium implants: improvement of MG 63 cell differentiation onto this coating, *Acta Biomater.*, **2009**, *5*, p. 124-133.
 [11] A. Michiardi *et al.*, Bioactive polymer grafting onto titanium alloy surfaces, *Acta Biomater.*, **2010**, *6*, p. 667-675.
 [12] C. Vaquette *et al.*, The effect of polystyrene sodium sulfonate grafting on polyethylene terephthalate artificial ligaments on *in vitro* mineralisation and *in vivo* bone tissue integration, *Biomaterials*, **2013**, *34*, p. 7048-7063.
 [13] V. Viateau *et al.*, Biological and biomechanical evaluation of the ligament advanced reinforcement system (LARS AC) in a sheep model of anterior cruciate ligament replacement: a 3-month and 12-month study, *Arthroscopy*, **2013**, *29*, p. 1079-1088.
 [14] H.P. Felgueiras *et al.*, Bone tissue response induced by bioactive polymer functionalized Ti6Al4V surfaces: *in vitro* and *in vivo* study, *J. Colloid Interface Sci.*, **2017**, *491*, p. 44-54.
 [15] J. Belleney, G. Hélarly, V. Mignonney, Terpolymerization of methyl methacrylate, poly(ethylene glycol) ethyl ether methacrylate with methacrylic acid and sodium styrene sulfonate: determination of the reactivity ratios, *Eur. Polym. J.*, **2002**, *38*, p. 439-444.
 [16] S. Berlot *et al.*, Biomimetic poly(methyl methacrylate)-based terpolymers: modulation of bacterial adhesion effect, *Biomacromolecules*, **2002**, *3*, p. 63-68.
 [17] A. Leroux, E. Maurice, V. Viateau, V. Mignonney, Feasibility study of the elaboration of a biodegradable and bioactive ligament made of poly(ϵ -caprolactone)-pNaSS grafted fibers for the reconstruction of anterior cruciate ligament: *in vivo* experiment, *IRBM*, **2019**, *40*, p. 38-44.
 [18] A. Leroux, C. Egles, V. Mignonney, Impact of chemical and physical treatments on the mechanical properties of poly(ϵ -caprolactone) fibers bundles for the anterior cruciate ligament reconstruction, *PLoS One*, **2018**, *13*, e0205722.
 [19] J.K. Venkatesan, C. Falentin-Daudré, A. Leroux, V. Mignonney, M. Cucchiari, Controlled release of gene therapy constructs from solid scaffolds for therapeutic applications in orthopedics, *Discov. Med.*, **2018**, *25*, p. 195-203.
 [20] H.P. Felgueiras *et al.*, Competitive adsorption of plasma proteins using a quartz crystal microbalance, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2016**, *8*, p. 13207-13217.
 [21] H.P. Felgueiras, I. Ben Aissa, M.D. Evans, V. Mignonney, Contributions of adhesive proteins to the cellular and bacterial response to surfaces treated with bioactive polymers: case of poly(sodium styrene sulfonate) grafted titanium surfaces, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **2015**, *26*, p. 261-275.
 [22] G. Spenlehauer, M. Vert, J.P. Benoit, A. Bodaert, *In vitro* and *in vivo* degradation of poly(D,L lactide/glycolide) type microspheres made by solvent evaporation method, *Biomaterials*, **1989**, *10*, p. 557-563.
 [23] I. Engelberg, J. Kohn, Physico-mechanical properties of degradable polymers used in medical applications: a comparative study, *Biomaterials*, **1991**, *12*, p. 292-304.
 [24] *Comprehensive Biomaterials*, P. Ducheyne, K. Healy, D. Huttmacher, D. Grainger, C. Kirkpatrick (eds), Elsevier Science, **2015**.
 [25] M.T. Hunley, T.E. Long, Electrospinning functional nanoscale fibers: a perspective for the future, *Polym. Int.*, **2008**, *57*, p. 385-389.
 [26] D.H. Reneker, A.L. Yarin, H. Fong, S. Koombhongse, Bending instability of electrically charged liquid jets of polymer solutions in electrospinning, *J. Appl. Phys.*, **2000**, *87*, p. 4531-47.
 [27] M. Hakkarainen, Aliphatic polyesters: abiotic and biotic degradation and degradation products, *Adv. Polym. Sci.*, **2002**, *157*, p. 113-138.
 [28] W.J. Li, C.T. Laurencin, E.J. Caterson, R.S. Tuan, F.K. Ko, Electrospun nanofibrous structure: a novel scaffold for tissue engineering, *J. Biomed. Mater. Res.*, **2002**, *60*, p. 613-621.
 [29] N.S. Adzick *et al.*, A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele, *N. Engl. J. Med.*, **2011**, *364*, p. 993-1004.
 [30] G. Amokrane *et al.*, Electrospun poly(ϵ -caprolactone) fiber scaffolds functionalized by the covalent grafting of a bioactive polymer: surface characterization and influence on *in vitro* biological response, *ACS Omega*, **2019**, *4*, p. 17194-17208.
 [31] A. Leroux, J.K. Venkatesan, D.G. Castner, M. Cucchiari, V. Mignonney, Analysis of early cellular responses of anterior cruciate ligament fibroblasts seeded on different molecular weight polycaprolactone films functionalized by a bioactive poly(sodium styrene sulfonate) polymer, *Biointerphases*, **2019**, *14*, 041004.
 [32] T.N. Nguyen, A. Rangel, V. Mignonney, Kinetic and degradation reactions of poly(sodium 4-styrene sulfonate) grafting "from" ozonized poly(ϵ -caprolactone) surfaces, *Polym. Degrad. Stabil.*, **2020**, *176*, 109154.

Véronique MIGNONNEY, professeure, et **Céline FALENTIN-DAUDRÉ**, maître de conférences, LBPS/CSPBAT UMR CNRS 7244, Université Sorbonne Paris Nord, Villetaneuse.

* veronique.mignonney@univ-paris13.fr ;
 falentin-daudre@univ-paris13.fr