

Sur une expérience de transfert industriel dans le domaine des biomatériaux à usage orthopédique

Gilbert Bonel* professeur émérite à l'Institut National Polytechnique de Toulouse, directeur de la société Bioland

An industrial transfer experience in biomaterials for orthopaedic uses

During the last fifty years a spectacular progress has been realized in orthopaedy. Surgeons have learnt how to rebuild hip joints in an efficient way. At the present time, surgical interventions on knees and shoulders are being developed. They know how to reconstitute the bone capital, as well.

So, more and more sophisticated materials are needed, presenting mechanical well adapted properties, positively reacting with the bone environment. Research workers are trying to perfect some materials presenting biodegradable or osteoconductive, if not osteoinductive properties. The author surveys some research ways, in this field.

Research activities in biomaterials are most certainly eminent, especially in France ; but the industrial transfer is done rather badly. The author evokes a successful industrial transfer experience, realized by a team coming from the public research. This experience shows that it is beneficial for a small company to invest in research, in an important way.

Biomatériaux, transfert industriel, orthopédie.

Biomaterials, industrial transfer, orthopaedics.

Lorsque, voici une vingtaine d'années, le Laboratoire de physico-chimie des solides de l'INP (Institut National Polytechnique) de Toulouse commença à s'intéresser aux tissus calcifiés et aux matériaux susceptibles de les remplacer, les besoins étaient déjà exprimés de manière précise : les utilisateurs ne se contentaient plus de produits aux propriétés mécaniques adaptées, ne provoquant ni inflammation ni rejet. Ils réclamaient des matériaux interagissant avec l'organisme, tout au moins ostéoconducteurs, c'est-à-dire bons supports de la cellule osseuse, sinon ostéoinducteurs, c'est-à-dire capables d'induire une recalcification là où le tissu osseux a perdu,

tout au moins partiellement, la capacité de se renouveler. Aujourd'hui encore, on cherche à optimiser les propriétés mécaniques des biomatériaux, mais on s'intéresse surtout à leur comportement biologique ; biodégradabilité, ostéoconduction sont les propriétés que l'on considère.

Tant que le choix des matériaux destinés à fabriquer des pièces prothétiques reposait essentiellement sur la valeur de paramètres mécaniques, il n'était pas nécessaire que les industriels fournissent un très gros effort d'innovation en ce qui concerne les matières premières qui leur étaient nécessaires. Il leur suffisait de choisir parmi les matériaux mis au point pour d'autres usages - l'aéronautique par exemple - ceux qui étaient les mieux adaptés. Il n'en est plus du tout de même actuellement et l'industrie des biomatériaux est bien forcée de concevoir et de mettre au point les produits à comporte-

ment biologique précis que personne n'a encore éprouvé le besoin d'élaborer. Une nécessaire collaboration doit donc s'établir entre chercheurs et industriels.

Les chercheurs s'intéressent depuis longtemps aux biomatériaux ; il existe, en particulier en France, des équipes de renommée internationale, spécialistes des polymères, des céramiques, des verres, des métaux et alliages qui ont fait avancer les connaissances en ce qui concerne leur usage en tant que biomatériaux. Par contre se pose peut-être, parfois, un problème de transfert de savoir et de savoir-faire au secteur industriel.

Depuis de nombreuses années, le laboratoire auquel nous appartenions avait pris l'habitude, sous l'impulsion de son directeur, le professeur Montel, de développer des recherches appliquées à côté de recherches à caractère plus spéculatif. Ce laboratoire, spécialisé dans la physico-chimie des phosphates de calcium s'intéressait aux relations structures-propriétés de ces matériaux. Il examinait en particulier les substitutions

* 3, rue des Vosges, 31 100 Toulouse.
Tél. : 61.40.14.19.

possibles dans le réseau de l'apatite, réseau particulièrement hospitalier, admettant toutes sortes d'ions et aussi des lacunes dont la présence peut conduire à de très larges écarts à la stoechiométrie (voir C. Rey, *L'Actualité Chimique*, 1995, 7, p. 41). Les recherches appliquées dans divers domaines, minéralurgie (J.-C. Trombe), optique (J.-L. Lacout), biologie osseuse (R. Legros, C. Rey)... que nous avons conduites nous ont amené à établir de nombreuses relations avec les industriels. Ceci nous a mis à même d'imaginer la difficulté de transférer un savoir-faire et de réaliser un produit commercialisable. Particulièrement attiré par ces problèmes, nous avons voulu nous y impliquer. Pour cela, nous avons créé la société Bioland.

Dans cet article, nous présenterons les produits que la société Bioland a mis au point en tenant compte des nouvelles préoccupations concernant les interactions avec l'environnement dans l'organisme. Nous évoquerons également les développements possibles dans le domaine. Cependant, nous souhaitons tout d'abord présenter la société essayant de montrer comment la participation d'une équipe de chercheurs à la fondation d'une PMI peut être une expérience fructueuse pour l'entreprise et passionnante pour les participants.

Bioland : hier et aujourd'hui

La société Bioland est née en 1988 parce que la société Landanger et nous-mêmes nourrissions des ambitions convergentes. Landanger, la maison mère, souhaitait diversifier son activité en élaborant certains produits qui accompagnent les prothèses articulaires, celles-ci restant le principal objet de son négoce. Depuis quelque temps, nous cherchions à rassembler sur un même site les divers spécialistes nécessaires pour la mise au point de biomatériaux de type nouveau. Ceci, difficile au CNRS et à l'université, a pu être réalisé plus aisément dans une entreprise où seuls les impératifs économiques limitaient notre action. L'équipe créée, constituée de jeunes débutants, qu'il s'agisse des chercheurs, des techniciens et des personnels de fabrication, a commis beaucoup d'erreurs : manque d'organisation, gestion

peu rigoureuse, choix des productions en fonction de la nouveauté et de l'efficacité et non sur le résultat d'une étude de marché... Elle a rapidement pris conscience de ses erreurs, s'est adjoint des personnels expérimentés dans les domaines qu'elle ne maîtrisait pas, production, qualité, et a progressé. Bioland n'est pas encore arrivée à maturité ; c'est une entreprise à très fort potentiel de croissance. Elle fait maintenant preuve de professionnalisme dans tous les domaines. Elle est certifiée Iso 9001 et tous ses produits bénéficient du label CE.

La situation actuelle de Bioland peut être précisée à l'aide de quelques chiffres. L'entreprise emploie environ soixante-dix personnes. Il s'y trouve un encadrement anormalement important pour une modeste PMI (14 cadres dont un ingénieur et 8 docteurs ès sciences), l'essentiel étant affecté au groupe de recherches et développement. Le nombre d'employés a augmenté au fil des années en même temps que le chiffre d'affaires. En 1991-92, celui-ci était de 13 millions de francs ; il est de 28 millions en 1994-95.

Bioland a commencé par une activité unique. Il s'agit de l'élaboration de revêtements de prothèses constitués d'une couche mince de céramique d'apatite. Bioland a ensuite diversifié ses productions tout en cherchant à multiplier sa clientèle. La société vit toujours essentiellement de la sous-traitance de pièces métalliques qu'elle revêt d'hydroxyapatite (environ 65 % de son chiffre d'affaires). Cependant, Bioland se trouve actuellement à la veille d'une phase d'expansion rapide due au succès de ses nouveaux produits :

- les obturateurs fémoraux, qui se vendent bien, viennent de recevoir un agrément américain ; un très grand marché s'ouvre pour eux ;
- les ventes d'os bovin déprotéiné, mis sur le marché en septembre 1994, se développent rapidement ;
- Bioland enregistre d'importantes commandes de ciment acrylique, produit optimisé depuis seulement trois ou quatre mois ;
- Bioland propose une nouvelle technique de traitement des surfaces métalliques par des "sprays" de même nature que le substrat, réalisés en atmosphère contrôlée.

Les produits élaborés par Bioland

L'essentiel de l'activité économique dans le domaine de l'orthopédie ne relève pas, tout au moins pour le moment, du savoir-faire d'entreprises telles que Bioland. On vend surtout du matériel réalisé avec des matériaux métalliques : titane allié, chrome-cobalt, aciers. Une étude du marché européen estime que, en 1998, on distribuera pour :

- 2 805 millions de francs de prothèses de la hanche,
- 1 930 millions de francs de systèmes de fixation internes,
- 1 585 millions de francs de prothèses diverses (cheville, coude, poignet, doigt).
- 280 millions de francs de systèmes de fixation externes.

Rappelons que Bioland sous-traite le revêtement de ces matériels. Sinon, il propose des produits de complément dont le chiffre d'affaires est négligeable en comparaison des chiffres ci-dessus ; le seul marché important qu'il aborde est celui du ciment dont 540 000 doses, d'une valeur de l'ordre de 150 millions de francs sont mises annuellement sur le marché mondial.

Les ciments acryliques

Les ciments acryliques sont constitués d'un mélange de monomères méthyl-métacrylate et butyl-métacrylate et d'un prépolymère sous forme de grains associé à un produit de contraste qui permet le contrôle de la mise en place de la prothèse. L'ampoule de liquide contient de plus un inhibiteur de polymérisation, l'hydroquinone, et un activateur de polymérisation, la N, N-diméthyl paratoluidine (figure 1).

Ces produits semblent aisés à fabriquer. Il n'en est rien et leur mise au point



Figure 1 - Composants du ciment acrylique (Biolos 1 et Biolos 3) différents par la consistance du mélange avant la prise en masse.

exige un réel savoir-faire pour éviter tous les écueils qui concernent la pollution bactérienne primaire, la stabilisation des constituants, la maîtrise de la reproductibilité du temps de prise.

L'équipe a dû surmonter beaucoup d'embûches mais, depuis peu, elle distribue des produits de qualité parfaite. Sa part de marché est encore très modeste, de l'ordre de 30 000 doses/an.

Obturbateurs fémoraux

Quel que soit le mode de mise en place du ciment dans le fût fémoral, il est nécessaire d'exercer sur lui une pression pour qu'il épouse toutes les aspérités de l'os. Aussi est-il indiqué de mettre en œuvre un obturbateur fémoral qui protège la zone médullaire basse du fémur (figure 2) ; il est intéressant qu'il soit biodégradable. La société propose depuis trois ans un obturbateur en gélatine associé à du glycérol (figure 3), la présence de glycérol préservant l'élasti-



Figure 2 - Modélisation de la mise en place d'une prothèse cimentée dans le fût fémoral humain. On distingue l'obturbateur fémoral dans la partie inférieure de la figure.



Figure 3 - Quelques obturbateurs fabriqués par Bioland.

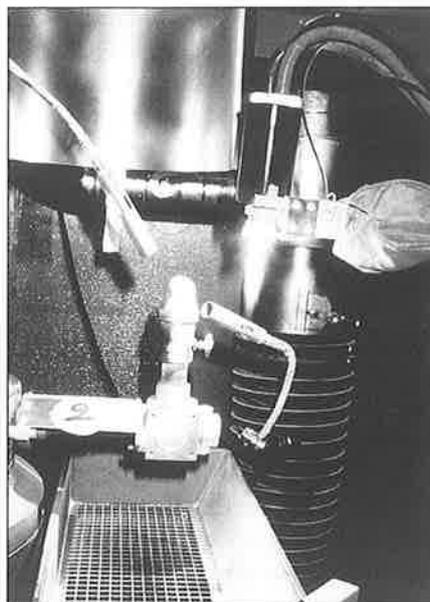


Figure 4 - Torche à plasma en "standby".

cité du dispositif durant son stockage. Le marché mondial de ces articles est de l'ordre de grandeur de celui du ciment ; Bioland vend beaucoup plus d'obturbateurs que de ciment.

Revêtements

Le principal risque lors de l'utilisation des ciments découle de leur comportement en fatigue. A la longue, ils se fissurent et les prothèses se descellent. Ce phénomène intervient en moyenne une quinzaine d'années après l'implantation. Aussi, a-t-on cherché à éviter cette



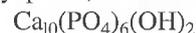
Figure 5 - Quelques modèles de prothèses de la hanche, tige et cotyle ; de nombreux exemplaires sont revêtus d'une céramique en hydroxyapatite.



Figure 6 - Revêtement de l'hydroxyapatite : détail montrant l'état de surface conçu pour optimiser la fixation de l'os.

méthode de fixation. On peut assurer la stabilité primaire de la prothèse par ajustement et tabler sur la repousse osseuse pour renforcer et pérenniser cette fixation. Afin d'améliorer cette dernière, on optimise l'état de surface de la prothèse à l'aide de treillages ou bien en frittant soit des billes soit des mousses métalliques. Ces techniques n'ont néanmoins pas connu les développements importants dont a bénéficié la technique de céramisation par plasma (figure 4) des prothèses avec de l'hydroxyapatite (figures 5 et 6).

L'hydroxyapatite, de formule :



est un sel de calcium de l'acide orthophosphorique dont la structure cristallographique et la composition sont très proches de celles de la phase minérale du

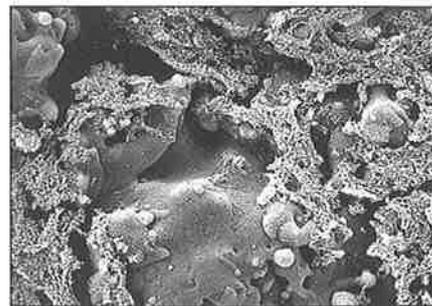


Figure 7 - Premières étapes de l'apparition d'un tissu néoformé immature. Microscopie à balayage de la surface d'une prothèse implantée chez l'homme (2 mois). La matière organique a été oxydée par NaOCl. On voit qu'une formation osseuse (gris clair) s'est développée à partir du dépôt d'apatite (gris sombre).

tissu calcifié. Aussi, une céramique d'apatite joue-t-elle le rôle de leurre pour les ostéoblastes responsables de la construction de l'os. Des lignées ostéoblastiques se disposent sur sa surface et la reconstitution du tissu se fait sur deux fronts qui convergent l'un vers l'autre (figure 7). D'où la formation rapide de tissu cicatriciel assurant la fixation secondaire de la prothèse (figures 8 et 9). Notons qu'en l'absence de ce phosphate, il se forme toujours, à l'interface implant-tissu, une couche de tissu fibreux ne garantissant pas des micromouvements responsables du descellement (figure 10).



Figure 8 - formation d'un tissu osseux mature, chez l'homme (6 mois). Microscopie optique par réflexion. Gris clair : zone médullaire, gris foncé : tissu nouvellement formé, zone parsemée de points : revêtements ($e \sim 130 \mu$), zone blanche : métal. On distingue les lamelles du tissu osseux.

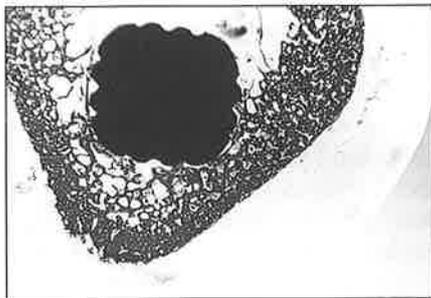


Figure 9 - Coupe transversale d'un fémur humain implanté par une prothèse revêtue d'hydroxyapatite. On distingue les trabécules osseuses "pontant" la prothèse au cortex osseux.

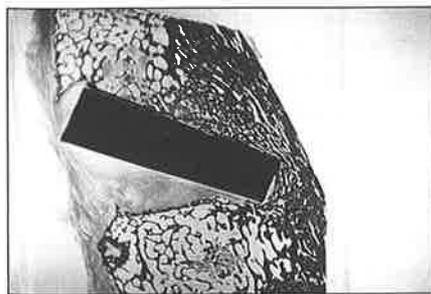


Figure 10 - Une partie de l'implant a été revêtue par l'hydroxyapatite : l'os se forme jusqu'à la surface de l'implant. Une partie n'a pas été revêtue, il s'est formé du tissu fibreux (gris clair).

Poudres d'apatite

Pour pouvoir céramiser, il faut disposer de poudres de composition, structure, texture adéquates. Bioland est l'un des principaux producteurs mondiaux de poudre d'hydroxyapatite : l'activité est néanmoins modeste puisqu'elle conduit à la préparation de 6 tonnes/an de produit essentiellement destiné à la consommation interne. La fabrication comporte une étape de précipitation-maturation (figure 11), une étape de broyage sélection et, enfin, une rectification par tamisage de la tranche granulométrique désirée. On produit ainsi des poudres dites "biorock". Bioland a mis au point la "bioroll", matériau granulé et fritté qui est en cours d'essai à la torche.

Céramiques

A partir de cette poudre, il est possible de diversifier les productions. On a vu que les céramiques de phosphate de calcium sont de bons supports de la cellule osseuse (figure 12). Elles constituent donc un environnement favorable à la multiplication de cette cellule et

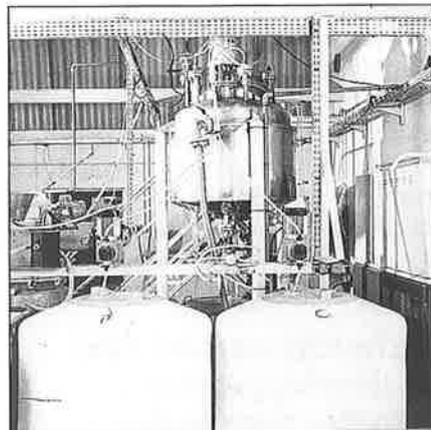


Figure 11 - Réacteur de préparation de l'hydroxyapatite et son environnement.

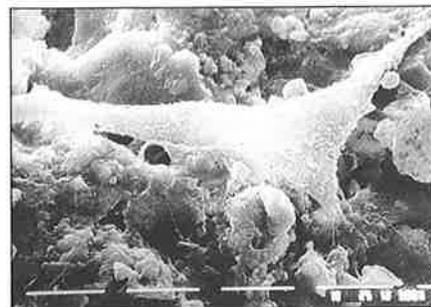


Figure 12 - Ostéoblaste développé sur un revêtement d'hydroxyapatite. Dans un milieu défavorable, celui-ci se rétracte en forme de boule (grossissement : barre = 10μ).

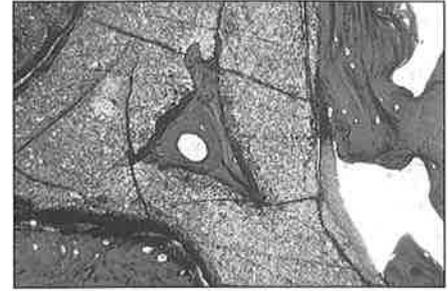


Figure 13 - Repousse osseuse à l'intérieur d'une céramique poreuse. Les zones recalciées sont en gris sombre.

secondairement à la reconstruction (figure 13).

Comme, par ailleurs, ces phosphates de calcium, apatite, phosphates tricalciques sont lentement solubles, on a imaginé de fabriquer des céramiques plus ou moins massives susceptibles d'être lysées et remplacées par de l'os (figure 14).

Les céramiques denses que nous proposons à nos clients ont diverses applications (figure 15). Certaines ont été utilisées pour réaliser des fusions vertébrales, d'autres constituent des coins d'ostéotomie. Beaucoup d'applications nouvelles sont envisageables mais elles ne s'imposeront que très lentement.

Les céramiques poreuses (figure 16) sont beaucoup plus facilement réhabilitables. Malheureusement, leurs propri-

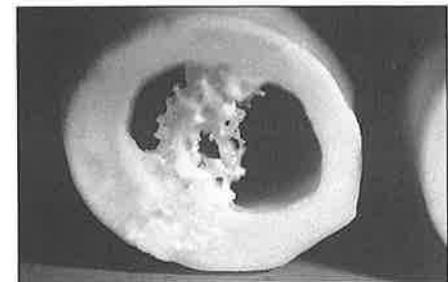


Figure 14 - Coupe d'un os de mouton après 2 mois d'implantation d'une céramique poreuse en phosphate de calcium. Celle-ci a été complètement réhabilitée dans la zone corticale.

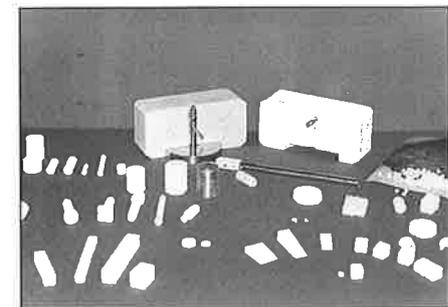


Figure 15 - Diverses formes de céramiques denses en apatite proposées à la vente. Au fond, moule de coulage en plâtre.



Figure 16 - Quelques échantillons de céramiques de porosité variable.

étés mécaniques deviennent rapidement médiocres lorsque le pourcentage de porosité augmente. Elles sont utilisables pour des comblements osseux dans des zones non contraintes. Les céramiques poreuses constituent une tentative d'imiter des textures de l'os spongieux. Cependant, les propriétés mécaniques de celui-ci sont incomparablement meilleures que celles des céramiques. Aussi, parallèlement, a-t-on essayé d'utiliser de l'os spongieux comme matériau de comblement.

Oxbone

Les pores de l'os spongieux contiennent des graisses et des matériaux antigéniques, membranes cellulaires par exemple, qu'il faut éliminer. On les dissout, on les oxyde avec divers réactifs. On peut aussi les détruire par calcination. Malheureusement, les réactifs chimiques pénètrent mal à l'intérieur d'un échantillon

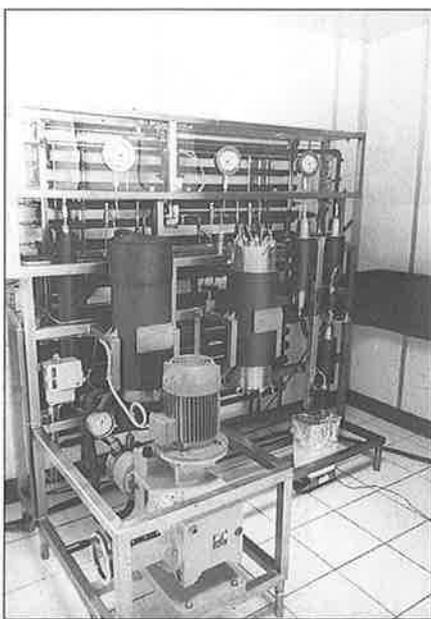


Figure 17 - Vue partielle de l'installation destinée à traiter les échantillons osseux sous atmosphère de CO₂ supercritique ; le réacteur est partie blanc, partie gris.

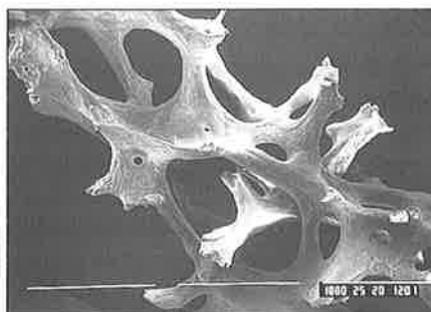


Figure 18 - Texture osseuse prête à l'emploi.

de trop grande taille et la calcination effondre les propriétés mécaniques. Bioland a mis au point une technique qui met en œuvre du gaz carbonique supercritique (figure 17). La société prépare ainsi l'"oxbone" (figure 18) qu'elle peut présenter sous la forme d'échantillons de grande taille recherchés par les chirurgiens, non pollués par les solvants chlorés usuellement mis en œuvre, dont les propriétés mécaniques et le comportement biologique sont remarquables.

Par ailleurs, nos chercheurs viennent de montrer que, de plus, le traitement est virucide, ce qui les a conduits à déposer un brevet et à proposer de traiter les os de banque humains. On améliore ainsi leur comportement biologique en supprimant tout produit antigénique et on assure surtout de manière quasi absolue la stérilité des échantillons. On peut espérer que le principal marché de matériau de comblement (on utilise des greffons d'origine naturelle dans 95 % des 250 000 interventions faites en Europe par an) est ainsi ouvert à la société.

Recherche-perspectives de développement des activités dans le domaine des biomatériaux

Pour mener à bien les recherches qui lui paraissent intéressantes, Bioland dispose, malgré son engagement financier sérieux (92-93, 45 % du chiffre d'affaires ; 94-95, 25 % du chiffre d'affaires), de ressources trop modestes à mettre à la disposition de son laboratoire. Dans une certaine mesure, elle pallie cette difficulté en collaborant avec les laboratoires de recherche du secteur public. Bioland n'a actuellement les moyens de s'intéresser qu'aux céramiques et couches minces bioréactives, aux polymères, aux matériaux d'origine naturelle.

Les grandes tendances dans le domaine sont, d'une part, l'amélioration des propriétés mécaniques des matériels ou, plutôt, leur adaptation aux usages prévus et, d'autre part, l'amélioration du comportement biologique du matériel : biodégradabilité, mais surtout ostéo-induction.

Amélioration des propriétés mécaniques

Envisageons succinctement les améliorations des propriétés mécaniques susceptibles d'être recherchées pour chacun des types de matériaux actuellement mis en œuvre ou potentiellement utilisables, que Bioland s'y intéresse ou non. La liste des études évoquées ici est loin d'être exhaustive.

Métaux

On continuera longtemps d'utiliser les métaux pour fabriquer des prothèses articulaires : diverses nuances d'aciers pour les dispositifs temporaires, le titane pour les prothèses de la hanche, le chrome-cobalt pour les prothèses du genou. Le titane de relativement faible densité est le matériau noble du moment. Comme ses propriétés tribologiques sont médiocres, on a préconisé l'implantation ionique d'azote.

Polymères structuraux

On recherche un module de Young voisin de celui de l'os pour améliorer la transmission des efforts et éviter que le tissu ne soit irrégulièrement contraint, les zones non soumises à l'effort se résorbant. Des tentatives ont été réalisées à grands frais, mais les études théoriques préalables ont été négligées, ce qui est parfaitement inconséquent. On a proposé comme matériau le polyéthyl-aryl-cétone chargé ou non chargé en carbone ; on a fabriqué des prothèses en carbone-carbone dont on sait que, tout au plus, elles ne se comportent pas plus mal que les prothèses métalliques.

S'il apparaissait évident, ce qui n'est certainement pas aujourd'hui le cas, qu'il y ait avantage à remplacer le métal par tout autre matériau, les freins au changement seraient moins puissants. Il n'est pas aisé de bouleverser les habitudes et, de plus, les chirurgiens sont très prudents lorsqu'il s'agit d'innover. Donc, pas de révolution, mais une évolution des formes, une utilisation de matériaux d'appoint, tels que les polymères biodégradables, pour réaliser les parties de

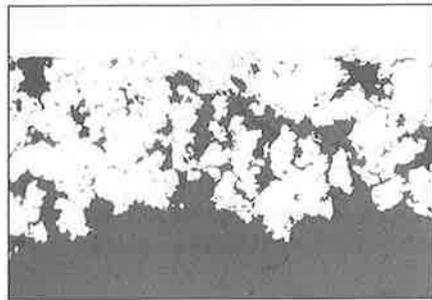
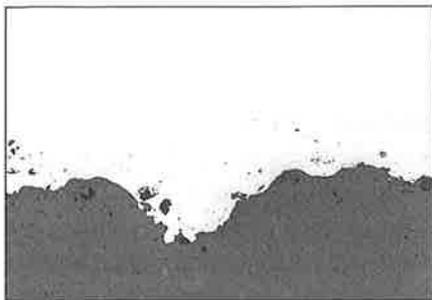


Figure 19 - Revêtements de titane sur des pièces massives de titane :
a : en atmosphère contrôlée.

b : sous vide.

c : à l'air.

prothèses uniquement utiles au moment de leur mise en place.

Revêtements

L'amélioration de l'état de surface des prothèses à revêtir a paru nécessaire car le phosphate de calcium participe au "turn-over" et le tissu calcifié vient à la longue au contact du titane. Or, les surfaces actuellement sablées ne participent pas idéalement à la constitution de l'interface tissu prothèse. Bioland a travaillé au développement d'une attaque électrochimique de la surface pour former des piqûres, mais le procédé était difficile à envisager industriellement. La société a donc finalement adopté le dépôt plasma sous atmosphère contrôlée (figure 19a) précédé par un nettoyage de la surface en polarisation anodique par rapport à la torche. Le procédé moins coûteux et plus efficace que le dépôt plasma sous vide (figure 19b) permet de déposer du titane allié exempt d'oxygène et d'azote contrairement à ce qui est proposé ici et là (figure 19c). Le procédé est actuellement expérimenté à Sevenans par le professeur Coddet.

Céramiques

Les progrès ne viendront pas seulement de l'utilisation de matériaux nouveaux, mais du développement de leurs applications. Les céramiques d'alumine sont d'un bon usage dans la construction de l'articulation de la hanche. Les céramiques de zirconium les remplacent avantageusement, leur meilleure ténacité permettant de réaliser des sphères de plus petit diamètre préservant le capital osseux du bassin. Actuellement, les céramistes ne fabriquent que des têtes de prothèses de la hanche parce que ce sont les seuls produits de grande série utilisés. Il est clair qu'il existe beaucoup d'autres "niches" qui pourraient être exploitées. Par exemple, les doigts, les poignets, et les genoux pourraient peut-être être en céra-

mique. On diversifierait encore mieux les usages si l'on pouvait fabriquer des matériaux hétérogènes : on le peut par plasma formage. On pourrait alors imaginer des pièces dont une partie en alumine ou zirconium assurerait le comportement mécanique nécessaire ; une partie en phosphate conférerait les propriétés biologiques.

On essaie aussi d'améliorer les propriétés mécaniques des céramiques en phosphate de calcium. La mise en forme des céramiques poreuses, le déliantage en particulier, pose problème. On cherche aussi à fabriquer des composites dont la ténacité serait améliorée. Le Laboratoire des céramiques de Limoges (professeur Bernache-Assolan) met au point une céramique d'apatite renforcée avec des plaquettes d'alumine. Ultérieurement, ces plaquettes seront remplacées par des monocristaux d'hydroxyapatite.

Ciments

Nous avons évoqué le médiocre comportement en fatigue des ciments acryliques. Bien évidemment, on pourrait chercher à les remplacer. Cependant, il serait assez difficile d'imposer un matériau nouveau au marché. Ducheyne (université de Pennsylvanie) a imaginé de remédier au médiocre comportement en fatigue des polyacrylates en leur incorporant des fibres de titane ; nous pensons que les utilisateurs seraient réticents, mais il est imaginable d'améliorer ce ciment en prêtant un peu attention aux produits de contraste, oxyde de zirconium en particulier qu'on leur incorpore. Pourquoi ne pas imaginer que l'oxyde de zirconium de texture adaptée devienne un produit de renfort ?

Ciments ioniques

Nous avons dit les réticences des chirurgiens pour ce qui concerne la mise en œuvre de ciments de type nouveau. Néanmoins, les éventuels ciments à base de phosphates de calcium ont suscité leur

curiosité, bien qu'il n'existe encore aucun produit dans le commerce.

Il est possible d'élaborer un ciment à partir d'une préparation fluide en mettant à profit une réaction chimique qui génère des cristaux. Par intrication de ceux-ci, à l'image du phénomène qui intervient lors de la prise du plâtre, il se forme un solide. Suite aux travaux du docteur Brown, Bioland a longuement expérimenté avec le docteur Lemaitre (EPF Lausanne) la préparation d'un ciment par réaction entre l'acide orthophosphorique et le phosphate tricalcique β . Le docteur Driessens (université polytechnique de Catalogne, Barcelone), qui a dénombré environ quatre cent cinquante possibilités de formulation du ciment, a proposé un ciment dont la prise en masse résulte de l'hydrolyse du phosphate tricalcique. La société Norian (États-Unis) semble vouloir commercialiser un ciment constitué d'apatite carbonatée. Malheureusement, ces matériaux de faible densité relative présentent des propriétés mécaniques médiocres. Il faudra les améliorer, éventuellement par renforcement à l'aide de fibres.

Ligaments

On vend en Europe 80 000 à 110 000 ligaments ; cette activité est en régression parce que les ligaments artificiels en polytétrafluoréthylène ou en polyester se rompent rapidement. Les chirurgiens leur préfèrent les ligaments naturels auto-logues. Il serait intéressant de voir si la tendance ne pourrait être inversée. Avant de chercher à fabriquer le ligament idéal, il serait peut-être utile d'étudier comment ces ligaments se rompent. L'un de nos collaborateurs actuels, au cours de son "VSNAT", a mené, en collaboration avec le Pr Guidoin (université Laval à Québec), une étude sur la rupture des ligaments. Les conclusions qu'il en a tiré le conduiront certainement à mettre au point un ligament de type nouveau.

Amélioration du comportement vis-à-vis du milieu environnant

Actuellement, nous nous efforçons surtout d'améliorer le comportement biologique des biomatériaux. Certains doivent être biodégradables. Certains autres doivent être capables de libérer des drogues, antimitotiques, anti-inflammatoires, antibiotiques. Il est intéressant que tous soient bioconducteurs. Idéalement, il faudrait maîtriser la bioinduction.

Biodégradations

Nous avons évoqué la biodégradabilité du phosphate de calcium, caractéristique d'autant plus marquée que celui-ci est plus acide. De nombreux autres matériaux sont certainement biodégradables ; encore faut-il que les produits de dégradation soient évacués sans mal pour l'organisme. Nous n'avons personnellement pas une grande expérience des matériaux polymères biodégradables. Il en existe certainement d'autres que les polylactiques et les polyglycoliques. Cependant, c'est à ceux-là que l'on s'intéresse actuellement.

Leurs propriétés mécaniques ne sont pas excellentes. Elles sont suffisantes pour certaines applications ; on pourrait d'ailleurs les améliorer en soignant leur mise en forme. Quelques sociétés telles que Purac ou Bohringer proposent des polylactiques, des polyglycoliques, des copolymères divers, de telle manière que l'on puisse choisir leur vitesse de dégradation. L'inconvénient de ces produits réside dans le fait que la dégradation, par hydrolyse, intervient tout d'abord au cœur de la pièce et est autocatalytique. Dans ces conditions, une quantité importante d'acide est libérée en peu de temps, ce qui est préjudiciable au phosphate du tissu. De plus, le phénomène provoque des réactions inflammatoires. On imagine les améliorations que l'on peut apporter à ces matériels qui sont actuellement utilisés sans trop d'état d'âme.

Les porteurs de drogue

On a besoin de porteurs de drogues, et il est proposé d'utiliser des microbilles de polymères biodégradables. D'autres proposent des ciments, des céramiques en phosphate. Tous ces supports doivent libérer le médicament de façon progressive et c'est là que réside la difficulté.

Chaque fois qu'une prothèse est mise en place, il existe un risque d'infection et l'on évalue le risque à 3,5 % de cas. Ceci

suscite l'intérêt pour les ciments acryliques aux antibiotiques. Évidemment, le même risque est encouru lorsque les prothèses sont mises en place sans ciment : il existe des dispositifs de prévention utilisables dans ce cas et Bioland, par exemple, dépose un brevet sur l'utilisation de l'un d'entre eux.

Ostéoinduction

L'amélioration des produits, l'extension des domaines d'application nous font progresser. Néanmoins, les innovations décisives seront le fruit du travail fondamental à mener par les biologistes ; aussi doit-on impérativement étoffer leurs équipes. Celles-ci apprendront dans l'avenir à manier des implants capables d'intervenir directement dans l'ostéogénèse. Il faut, en effet, conférer des propriétés d'ostéoinduction aux biomatériaux que l'on intègre à des tissus dont le potentiel régénératif est affaibli. Deux stratégies peuvent être adoptées : ou bien on associe des protéines morphogénétiques à des implants ostéoconducteurs, ou bien l'on cultive sur l'implant des cellules osseuses prélevées sur l'individu à traiter pour constituer un implant semi-vivant.

Une réunion dont le thème était l'utilisation des protéines morphogénétiques a eu lieu à Bordeaux, en juin dernier, au cours de laquelle il a été fait le point sur l'avancement des travaux de recherche dans ce domaine. Il en est ressorti essentiellement que les mécanismes d'action sont encore très largement méconnus. Le nombre très important de molécules actives et leur action conjuguée avec de nombreux autres facteurs de croissance rend ce domaine de recherche fort complexe. Les différents intervenants ont donc souligné que l'on était loin de pouvoir disposer de ces protéines ostéo-inductrices en pratique clinique courante. Le seul élément d'espoir vient de Genetic Institute (États-Unis) dont la molécule recombinante rh-BMP a donné de très bons résultats chez l'animal et est actuellement testée chez l'homme.

D'autre part, on a vu que l'ostéoblaste se développe de façon remarquable à la surface de céramiques en phosphate et l'on peut penser pouvoir reproduire *in vitro* des cellules prélevées sur un patient, puis les réintroduire sous la forme d'un implant semi-vivant. Nous avons conduit des essais positifs de ce type voici quelques années et nous nous

proposons de les poursuivre.

Dans ce domaine, il reste beaucoup de problèmes à résoudre avant d'atteindre un résultat tangible. Ils concernent la sélection des cellules et le recueil des cellules sélectionnées ; la différenciation de celles-ci dans le milieu de culture ; les risques de pérennisation ; l'amélioration du rendement des cultures et la manière dont serait organisée l'activité commerciale qui pourrait découler du projet.

Une seule équipe est incapable de mener celui-ci à bien.

Nous avons examiné au fil des ans le contenu des programmes européens. Les sujets abordés ne nous semblent pas souvent d'un intérêt capital. Si l'Europe veut résolument avancer dans le domaine des biomatériaux, elle devrait prendre pour thème principal l'ostéoinduction.

Conclusion

L'évocation des travaux dans lesquels Bioland s'implique ou devrait s'impliquer montre que le champ des recherches est très vaste, comprenant des études très appliquées à court terme et des travaux fondamentaux difficiles dès qu'il s'agit de prendre en compte les phénomènes de calcification et d'ossification. Ces travaux doivent évidemment être menés en collaboration entre la recherche publique et la recherche privée.

On peut imaginer la situation privilégiée d'une équipe de recherche, telle que celle de Bioland, du fait qu'elle est multidisciplinaire, comprenant médecin et biologistes capables de dialoguer avec les spécialistes des matériaux, de définir les besoins avec les chirurgiens leurs clients, dressant le cahier des charges des produits à réaliser, capable de mettre au point ces produits et d'assurer ensuite le passage de la fabrication en laboratoire à la production industrielle. Le fait que recherche et production soient associées, alors même qu'il ne s'agit que d'une simple PMI, l'une nourrissant l'autre, a été une idée fructueuse. Le développement commercial qui s'amorce plaide en sa faveur.

Et puis, le plaisir est grand pour les chercheurs de voir leurs idées donner naissance à des réalisations concrètes : des produits commercialisés.