

# Biomimétisme et biocéramiques

Christèle Combes et Christian Rey

### Summary

#### Biomimetism and bioceramics

Biomimetism appears as an appealing concept for biomaterials used as tissue or organs substitutes. In a first part the mineral component of hard tissue is described. Nature has learned how to use every particularity of calcium phosphate chemistry to adapt the tissues to their diverse biological functions. The mineral/organic ratio, the crystal dimensions, the stoichiometry and the surface properties are controlled and adapted to reach specific properties. Biomaterials for bone substitution fulfil generally only part of the tissue function. The basis of the biological activity of bioceramics, their biointegration and biodegradation are exposed. Several examples of calcium phosphate bioceramics are described.

### Mots-clés

**Os, apatite, phosphates de calcium, biocéramiques, biomimétisme.**

### Key-words

**Bone, apatite, calcium phosphates, bioceramics, biomimetism.**

L'imitation des processus biologiques ou des matériaux naturels n'est pas toujours utile ni souhaitable. Il est cependant des domaines où le biomimétisme semble plus justifié, c'est le cas notamment des biomatériaux implantables destinés à remplacer un tissu ou un organe défaillant. Paradoxalement, les premiers biomatériaux ont été choisis parmi les matériaux dont on disposait (céramiques : alumine, plâtre, métaux précieux, acier inoxydable ; polymères : PMMA, PE, silicones) et ils avaient peu de chose à voir avec les tissus qu'ils remplaçaient. Ce n'est que très récemment qu'ont commencé à apparaître des matériaux spécialement adaptés à une implantation et présentant des avantages biologiques indéniables (matériaux biodégradables et/ou bioactifs). La raison de ce développement tient à la nature même des matériaux du vivant. On est émerveillé par les propriétés de ces matériaux, la variété des architectures, leur finesse, leur adaptabilité, leur durabilité. Ils ont été une source d'inspiration, surtout dans le domaine artistique, et depuis peu dans le domaine scientifique. La prouesse est d'autant plus remarquable que ces matériaux, existant en de multiples exemplaires, sont nécessairement constitués à partir d'éléments simples et relativement abondants. La principale difficulté à leur imitation ne tient donc pas en la rareté des constituants, mais en leur organisation généralement très sophistiquée et que nos techniques sont encore incapables de reproduire. Les tissus durs donnent de multiples exemples plus ou moins réussis de ces matériaux adaptés à des fonctions biologiques précises, nous nous intéresserons plus particulièrement au tissu osseux dans la première partie de cet article. Nous présenterons ensuite les biocéramiques implantables conçues sur des bases biomimétiques.

### Les tissus durs

Il existe dans la nature une grande variété de tissus durs synthétisés par des organismes vivants. Les protéines seules ne conduisent pas à ce que l'on appelle les « tissus durs », malgré l'existence de parties dures (ongles, griffes, sabots), en kératine le plus souvent. Les tissus durs résultent, dans la grande majorité des cas, de l'association de molécules biologiques (de nature protidique le plus souvent) avec des minéraux. Le taux de minéralisation

(pourcentage de matière minérale dans le tissu) est très variable et peut aller de quelques dizaines de pour cents dans certaines écailles de poissons au voisinage de 100 % dans des tissus comme l'émail dentaire ou les coquillages. Une des caractéristiques essentielles de ces tissus est cependant l'association avec les matières organiques qui limitent et contrôlent la formation du minéral.

On distingue plusieurs types de contrôle des biominéralisations, le plus commun et le plus étudié est le système « template » : la minéralisation s'effectue sur un substrat généralement constitué de macromolécules organiques qui favorisent et orientent la formation des cristaux. Les tissus durs des mammifères résultent le plus souvent de la minéralisation de matrices organiques auto-assemblées. Dans le cas des os, il s'agit de fibres de collagène structurées. Au cours de la minéralisation, l'eau associée aux structures de collagène est progressivement remplacée par le minéral. La formation de ce dernier est étroitement contrôlée par la présence de zones de nucléation délimitées et un contrôle strict de la croissance cristalline par des inhibiteurs de croissance cristalline ioniques à l'intérieur de la matrice et des inhibiteurs macromoléculaires à l'extérieur des fibres. Dans certains cas d'os hyperminéralisés, il existe une destruction de la matrice organique qui permet d'accroître la proportion de minéral. C'est également le cas dans l'émail dentaire où la minéralisation s'accompagne de l'élimination de certaines protéines. Dans d'autres cas, la matrice organique, constituée de cellules organiques repliées, se déploie au cours de la minéralisation, délimitant l'espace de minéralisation.

Les biominéraux les plus communs sont les carbonates et les phosphates de calcium. Les carbonates se trouvent essentiellement dans les formes de vie les plus primitives. Les trois variétés cristallines les plus communes du carbonate de calcium (vaterite, aragonite, calcite) sont présentes. Les phosphates de calcium sont également présents dans des formes de vie très primitives, le plus souvent sous forme de phase amorphe ou très mal cristallisée, mais ils ont pris une importance particulière chez les vertébrés où ils existent essentiellement sous forme cristallisée d'apatite. Cette structure unique permet, comme nous le verrons, une adaptabilité remarquable à la fonction biologique des différents tissus.

Les tissus minéralisés apparaissent comme le terme d'une évolution complexe. Chez les êtres unicellulaires les plus primitifs, il est généralement admis que la formation de minéraux à l'intérieur de la cellule est utilisée comme réservoir d'ions nécessaires à la vie. Chez certains organismes, ces nodules peuvent être excrétés et forment des concrétions à l'extérieur de l'organisme. Ces deux fonctions réservoir d'ions et élimination sont les seules qui se manifestent chez les unicellulaires. Elles constituent un processus de régulation des concentrations intracellulaires en ions minéraux. Les concrétions minérales externes peuvent être également utilisées comme support de colonies cellulaires (coraux par exemple) dont elles permettent l'organisation et assurent la protection. Ces deux fonctions de protection et de structuration des parties molles sont vraisemblablement postérieures à celles de réservoir et d'élimination [1]. Cependant, ces organisations ne permettraient pas la mobilité des colonies ou des individus. Cette capacité est partiellement rétablie chez certains mollusques, mais c'est avec le squelette interne articulé des vertébrés qu'elle trouve toute son expression. La formation des crocs, dents et défenses est également une étape importante de l'évolution. Associée à la mobilité, elle donnait aux espèces de plus grandes chances de survie. Il est remarquable que l'apparition de fonctions supplémentaires au cours de l'évolution s'accompagne le plus souvent de la conservation des fonctions anciennes. Ainsi, si nos os servent à structurer l'organisme et permettent sa mobilité, ils ont gardé leur rôle de réservoir d'ions minéraux et de régulation des fluides biologiques.

Notre exposé se limitera au minéral osseux. Nous présenterons tout d'abord le tissu osseux, puis nous nous intéresserons à la physico-chimie des apatites biologiques et nous verrons comment l'évolution a su utiliser les caractéristiques d'un minéral pour l'adapter à une fonction biologique.

### Caractéristiques du tissu osseux

Les tissus osseux peuvent être définis comme un matériau composite minéral-organique. Leur composition varie selon les espèces, la localisation du tissu, l'âge, le régime alimentaire, les maladies. Pour la partie médiane d'un os long (os cortical) de mammifère, la matrice organique représente environ 22 % (en masse), le minéral 69 %, le restant (soit 9 %) étant de l'eau constituant le fluide osseux ou liée soit à la matrice organique, soit au minéral. La matrice organique est elle-même constituée à 90 % par du collagène de type 1. Il existe par ailleurs dans l'os des cellules, alimentées par un réseau complexe de canalicules (canal de Havers) et différents types de protéines non collagéniques. Il y a cependant des types d'os très différents avec des teneurs en minéral variables. L'arête du hareng, par exemple, n'est pas vascularisée et elle se minéralise progressivement. Sa teneur en minéral est toujours inférieure à celle d'un os de mammifère et elle peut se déformer.

Chez les mammifères, l'os est en perpétuelle évolution, au cours de la croissance tout d'abord, mais également chez l'adulte (remodelage osseux). Les raisons de ce remodelage seront précisées ultérieurement.

L'architecture d'un os cortical de mammifère est remarquable. Les fibres de collagène s'organisent en un réseau concentrique autour d'un canalicule (ostéon). Le minéral cristallise dans les espaces extra- et intra-fibrillaires. Les cristaux constitués de fines plaquettes allongées de

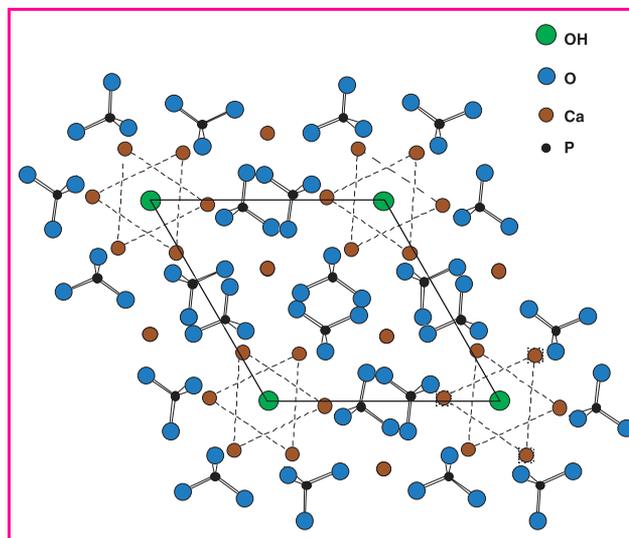


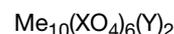
Figure 1 - Projection sur le plan de base (001) de la maille de l'hydroxyapatite.

Les deux triangles calcium bordant les « tunnels » de la structure sont situés aux cotes  $z = 1/4$  et  $z = 3/4$ . Les ions  $\text{OH}^-$  sont légèrement en-dessous ou au-dessus de ces triangles.

dimensions nanométriques présentent une orientation commune. Les ostéons se reconstituent en permanence en raison de l'action conjuguée de cellules chargées de détruire le tissu osseux (ostéoclastes) et de cellules chargées de le reconstruire (ostéoblastes).

### Le minéral

Le minéral osseux présente une structure d'apatite. Les apatites constituent une vaste famille de composés ionocovalents pouvant être représentée par la formule générique :



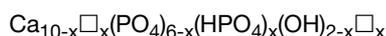
dans laquelle Me est un ion bivalent,  $\text{XO}_4$  un anion trivalent, et Y un ion monovalent. La structure type est hexagonale (groupe d'espace  $\text{P6}_3/\text{m}$ ). Elle peut être décrite comme un empilement de plans  $\text{Me}_6(\text{XO}_4)_6$  aux cotes  $z = 1/4$  et  $3/4$  (figure 1) ; les ions  $\text{XO}_4^{3-}$  présentent deux atomes d'oxygène dans le plan : O(I) et O(II), et deux autres cristalographiquement équivalents dans un plan perpendiculaire : O(III) et O(III'). Les ions  $\text{Me}^{2+}$ (II) forment des triangles équilatéraux. Ces plans sont liés par les 4 atomes Me (type II) restant aux cotes 0 et 1/2.

Cet empilement ménage des tunnels centrés sur l'axe sénnaire hélicoïdal et bordés par les triangles des ions  $\text{Me}^{2+}$ (I) et les atomes d'oxygène O(III et III') qui constituent un hexagone gauche à la cote  $z = 1/2$ . Les ions  $\text{Y}^-$  sont situés dans ces tunnels et reposent sur les tripodes constitués par les triangles  $\text{Me}^{2+}$ (II). La cote de ces ions varie suivant la taille des cations  $\text{Me}^{2+}$  et de l'anion  $\text{Y}^-$ . Dans la fluorapatite phosphocalcique par exemple ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{F})_2$ ), les petits anions ( $\text{F}^-$ ) trouvent place au centre du triangle équilatéral Ca(II) à la cote 1/4 ou 3/4. Les anions plus gros ont leur centre de gravité au-dessus (+) ou au-dessous (-) de cette cote. Localement le miroir m est perdu, mais il subsiste dans la plupart de ces apatites un désordre statistique. Dans certaines chlorapatites ou hydroxyapatites phosphocalciques stœchiométriques, il peut s'établir un ordre dans lequel

tous les ions OH ou Cl d'un tunnel sont situés d'un même côté d'un triangle Ca(II), (+) par exemple, et les ions OH ou Cl d'un tunnel adjacent de l'autre côté (-). Il en résulte une structure ordonnée et l'apatite possède alors une maille monoclinique avec un doublement du paramètre a.

Dans cet édifice ionique, des substitutions partielles ou totales peuvent avoir lieu sans que la structure soit notablement modifiée. Ces substitutions peuvent se faire avec des ions de même charge, ou de charge différente. Ainsi des ions  $\text{Ca}^{2+}$  peuvent être remplacés par des ions  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  [2]. Cette caractéristique est utilisée par certains organismes pour éliminer des éléments toxiques ; dans d'autres, elle constitue une source de contamination. Les anions  $\text{PO}_4^{3-}$  et  $\text{OH}^-$  peuvent quant à eux être respectivement remplacés par des ions  $\text{VO}_4^{3-}$ ,  $\text{AsO}_4^{3-}$ , et/ou  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{Br}^-$  et  $\text{I}^-$ .

Les substitutions par des ions de charges différentes nécessitent une compensation de charge pour respecter l'électroneutralité du solide. Celle-ci peut consister en la création de lacunes en ions de charge opposée, ou le couplage de substituants de charges différentes. Il se forme alors des apatites de formules complexes souvent partiellement lacunaires ou déficientes. Ainsi, la substitution d'ions  $\text{PO}_4^{3-}$  par des ions  $\text{HPO}_4^{2-}$  entraîne la formation d'une lacune en ion calcium et d'une lacune en ion  $\text{OH}^-$  [3]. La formule de ces apatites déficientes en ions calcium est la suivante [4] :



On n'a jamais mis en évidence d'apatites lacunaires en ions  $\text{XO}_4$ . Ces ions, les plus gros de la structure, semblent nécessaires à sa stabilité [5]. Dans ces composés, la formule limite correspond à des tunnels entièrement vides  $x = 2$ . Certains ions, comme les ions carbonate, peuvent se substituer soit à des ions  $\text{PO}_4^{3-}$ , soit à des ions  $\text{OH}^-$ , soit encore aux deux à la fois. Il se forme alors des apatites carbonatées respectivement en site de type B, de type A ou de type AB [6]. Les apatites de type B contiennent des lacunes en ions calcium et  $\text{OH}^-$ . La substitution en site A entraîne uniquement la création de lacunes sur les sites  $\text{Y}^-$ . Des ions  $\text{PO}_4^{3-}$  peuvent être substitués à la fois par des ions  $\text{CO}_3^{2-}$  et  $\text{HPO}_4^{2-}$  comme c'est le cas dans la plupart des apatites biologiques. Enfin, des substitutions couplées peuvent aussi avoir lieu. Par exemple, le remplacement simultané d'un ion  $\text{Ca}^{2+}$  par un ion  $\text{Na}^+$  et d'un ion  $\text{PO}_4^{3-}$  par un ion  $\text{CO}_3^{2-}$  n'entraîne ni déséquilibre de charges, ni création de lacunes ioniques. De très nombreux exemples d'apatites non stœchiométriques et/ou substituées ont été répertoriés. Il est à noter également que de nombreuses solutions solides existent entre les différentes apatites.

Notons enfin que certaines substitutions telles celles des ions  $\text{PO}_4^{3-}$  par des ions  $\text{CO}_3^{2-}$  conduisent à la création d'une lacune oxygène qui pourrait être occupée par des molécules d'eau ou par un autre anion [7].

### Composition chimique et réactivité

La structure des apatites conditionne leur réactivité. Ainsi, les ions  $\text{Y}^-$  dans les tunnels (site A) peuvent être facilement échangés à haute température sans altération des cristaux. Au contraire, les ions  $\text{XO}_4^{3-}$  et probablement les ions  $\text{Me}^{2+}$ , qui constituent l'ossature de l'apatite, ne peuvent l'être qu'à l'occasion de la restructuration du réseau.

L'existence de lacunes et/ou de substituants peut modifier considérablement la cohésion de la structure et altérer sensiblement les propriétés physico-chimiques des apatites.

Ces apatites sont thermiquement instables et se décomposent à des températures variables suivant la nature de la non stœchiométrie, généralement entre 400 et 700 °C. Par ailleurs, bien qu'il n'existe pas dans ce domaine d'étude approfondie, la dissolution des apatites lacunaires serait plus rapide et plus importante que celle des apatites stœchiométriques qui ont une plus grande cohésion [8]. L'existence de substituants et de lacunes permet une variation quasi-continue des propriétés physico-chimiques et confère à la structure apatitique une adaptabilité assez remarquable qui est mise à profit par de nombreux organismes. Considérons à titre d'exemple la composition moyenne de l'émail dentaire et du minéral osseux :

Émail :



Os :



L'apatite de l'émail est très proche de la stœchiométrie. Cette composition lui assure une moindre solubilité et lui permet de résister aux attaques acides des aliments ou des bactéries de la flore buccale. Le record de stabilité est probablement détenu par l'émail des dents de requins, constitué d'une fluorapatite pratiquement stœchiométrique, parmi les plus insolubles des apatites. Au contraire, la composition du minéral osseux révèle une quantité considérable de lacunes qui facilitent sa dissolution et lui permettent de jouer son rôle de réservoir d'ions. L'adaptabilité à la fonction biologique va cependant bien au-delà de la sélection d'une composition chimique : le taux de minéralisation de la matrice organique, la taille et l'orientation cristalline sont également utilisées. Ainsi, l'émail dentaire présente un taux de minéralisation voisin de 100 %. Il est constitué de très gros cristaux, de faible surface spécifique, dont la dissolution est lente. Ces cristaux présentent une orientation commune avec l'axe c de la maille apatitique perpendiculaire à la surface de l'émail. Cette orientation dans la direction d'élongation des cristaux, qui correspond à la vitesse de croissance cristalline la plus élevée, permettrait une reminéralisation partielle de l'émail par la salive. Au contraire, le minéral osseux présente une densité de minéralisation variable, plus faible dans les zones épiphysaires de remodelage rapide. Il est formé de nanocristaux de très grande surface spécifique facilitant les phénomènes de dissolution. L'orientation de ces cristaux semble beaucoup moins rigoureuse que celle de l'émail.

La réactivité des apatites n'est cependant pas uniquement liée à leur composition chimique ou leur taille cristalline. Les nanocristallites présentent des propriétés particulières.

### Caractéristiques structurales fines des nanocristallites

Les apatites de synthèse fraîchement préparées ou les tissus au tout début de la minéralisation présentent à côté des sites apatitiques bien identifiés d'autres environnements ioniques (dits non apatitiques) [9]. Ces environnements montrent des caractéristiques spectroscopiques particulières et une certaine analogie avec les phosphates de calcium hydratés tels que le phosphate dicalcique dihydraté ou le phosphate octocalcique.

Ces structures sont en fait apparentées et le phosphate octocalcique peut être décrit comme une structure lamellaire constituée d'un assemblage de feuillets denses correspondant à une demi-maille apatitique et de feuillets hydratés correspondant à la composition chimique du phosphate

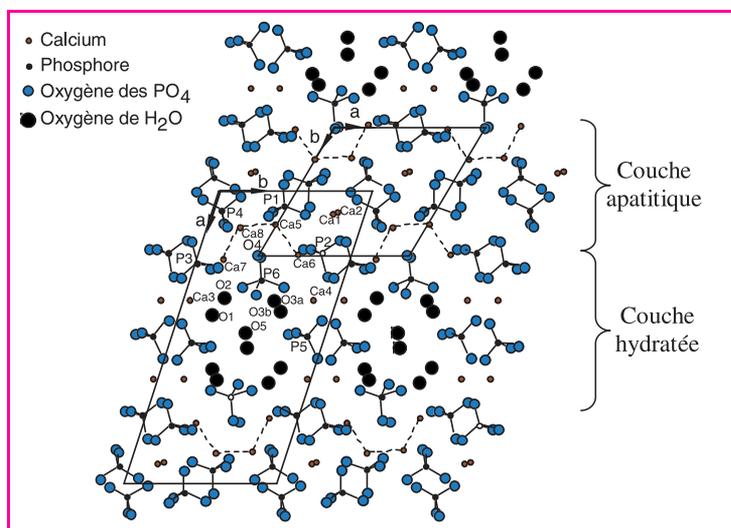


Figure 2 - Projection sur le plan de base 001 de la structure du phosphate octocalcique (OCP).

Le domaine « apatitique » correspond au losange supérieur, analogue à la maille de l'apatite (voir figure 1). Le quadrilatère inférieur correspond à la maille de l'OCP. Seuls les atomes d'oxygène des molécules d'eau de la couche hydratée sont représentés.

dicalcique (figure 2) [10]. Il a été suggéré qu'il était possible de passer progressivement de la structure OCP à la structure apatitique par réaction topotactique correspondant à l'élimination de la couche hydratée [11]. Il faut cependant noter que les environnements non apatitiques mis en évidence par les techniques spectroscopiques ne s'identifient à aucune des phases bien cristallisées. Il s'agit d'environnements spécifiques proches de ces phases mais pas identiques. Ces environnements sont responsables de la grande réactivité des apatites nanocristallines.

### Propriétés des apatites biologiques et de leurs analogues de synthèse

La réactivité des apatites biologiques dépend de plusieurs facteurs : la présence d'environnements non apatitiques mais aussi la composition, la taille et la morphologie cristalline. Parmi ces facteurs, la présence d'environnements non apatitiques est déterminante en ce qui concerne les nanocristaux. Elle se traduit en particulier par des propriétés de maturation, d'échange ionique et d'adsorption.

#### Maturation des apatites

La maturation correspond à une évolution des apatites en solution conduisant à des apatites de plus en plus stables dans un milieu déterminé.

On distingue différents types de maturation selon la force motrice du phénomène. Le mûrissement d'Ostwald correspond à une diminution de l'énergie de surface des solides et se traduit par une dissolution des petits cristaux au profit des gros. Ce phénomène, toujours présent, est relativement lent et n'apparaît pas prépondérant pour les échelles de temps biologiques. Il se manifeste cependant dans les gisements de phosphates ou les fossiles dans lesquels la matrice organique est en grande partie dégradée et où le minéral paraît bien mieux cristallisé que celui d'un os contemporain. Le second type de maturation est déterminé par la composition chimique. Les apatites non stœchiométriques sont générale-

ment plus solubles que les apatites stœchiométriques et parmi celles-ci, la fluorhydroxyapatite est l'une des plus stables. Cette évolution de la structure apatitique, impliquant également des phénomènes de dissolution-reprécipitation, est aussi relativement lente et elle ne paraît pas non plus essentielle dans les systèmes biologiques. Par contre, les os fossiles montrent généralement une composition différente de celle d'un os contemporain, avec une proportion généralement plus élevée de métaux lourds et d'ions fluorure. Le troisième type de maturation est lié à la présence des environnements non apatitiques : il est relativement rapide et semble le seul phénomène déterminant pour les apatites biologiques.

Les premiers précipités sont très riches en environnements non apatitiques, cependant ils sont très instables. La maturation se traduit par une diminution de la proportion de ces environnements et un accroissement de la proportion des environnements apatitiques (figure 3) [12]. Durant ce processus, un certain nombre d'ions de la couche hydratée peuvent être intégrés de façon irréversible au réseau apatitique. D'autres, au contraire, ne peuvent être intégrés en quantité appréciable (c'est notamment le cas du magnésium dans les apatites phosphocalciques) et ils enrichissent la couche hydratée ou forment éventuellement d'autres phases [13]. La maturation du minéral osseux se traduit en particulier par une augmentation de la teneur en ions carbonate et une diminution de celle en ions  $\text{HPO}_4^{2-}$ . La capacité de maturation du minéral osseux est en fait exclusivement déterminée par sa teneur en environnements non apatitiques et la phase finale mature n'évolue plus pour des périodes biologiques. La composition des apatites est donc représentative du milieu de maturation.

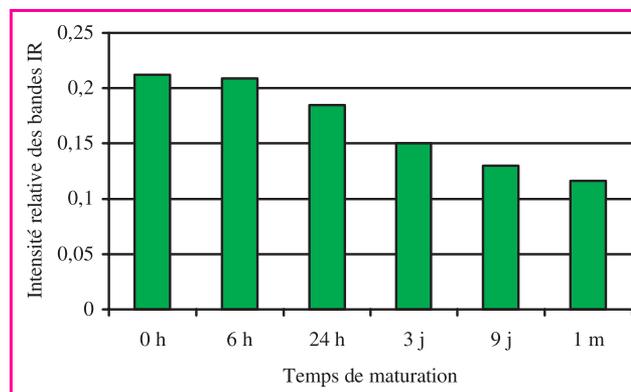


Figure 3 - Évolution de la proportion d'ions  $\text{HPO}_4^{2-}$  non apatitiques en fonction du temps de maturation du précipité.

#### Échanges ioniques

Les ions de la couche hydratée peuvent être aisément échangés dans des réactions réversibles. Ainsi, lorsqu'une apatite fraîchement précipitée est plongée dans une solution d'ions carbonate, ces derniers peuvent se substituer très rapidement aux ions  $\text{HPO}_4^{2-}$  de la surface et inversement (figure 4).

Cette capacité d'échange décroît cependant très rapidement avec le temps en raison des phénomènes de maturation qui conduisent à une diminution de la couche hydratée remplacée par une apatite plus stable (figure 5). Des observations analogues ont été effectuées pour les échanges cationiques [13].

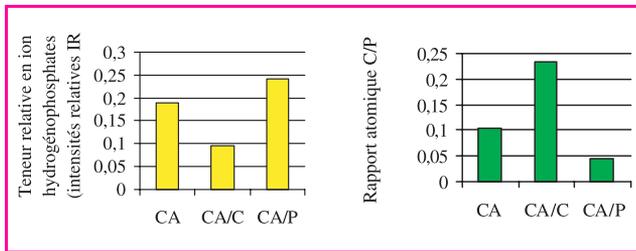


Figure 4 - Exemple d'échanges ioniques (carbonate-phosphate). CA : apatite carbonatée initiale maturée 24 h, CA/C : apatite carbonatée traitée dans une solution de carbonate d'ammonium (1 mois, 10 mn) ; CA/P : apatite carbonatée traitée dans une solution de phosphate d'ammonium (1 mois, 10 mn). Les ions se substituent sans modifier les caractéristiques de l'échantillon initial (taille des cristaux, non stœchiométrie). L'échange est réversible.

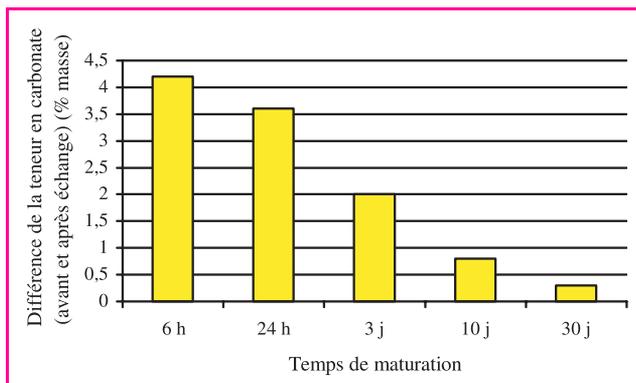


Figure 5 - Évolution de la capacité d'échange ionique des apatites précipitées au cours de la maturation. Cas de l'échange hydrogénophosphate-carbonate.

### Adsorption

Les échanges ioniques dans la couche hydratée d'apatites osseuses se traduisent par une libération massive de protéines [14]. Inversement, à concentrations à l'équilibre identiques, la fixation de certains facteurs de croissance est beaucoup plus importante sur les surfaces d'apatites nanocristallines que sur celles d'apatites stœchiométriques [15]. Ce résultat est cependant à nuancer et dépend beaucoup du type de protéines. En ce qui concerne l'albumine par exemple, les isothermes d'adsorption sont du type « Langmuir », mais leurs caractéristiques varient avec la maturation des apatites : la constante d'affinité semble croître considérablement avec le temps de maturation alors que la quantité maximale adsorbée diminue [16]. Généralement, les protéines sont adsorbées de façon irréversible.

Les propriétés d'adsorption des apatites sont mises à profit en chromatographie sur colonne. L'éluion des protéines est obtenue par déplacement à l'aide de solutions de concentration croissante en phosphate.

### Surface des apatites nanocristallines et conséquences biologiques

Une représentation schématique de la surface des apatites et des réactions de surface est proposée sur la figure 6. Il est probable qu'une couche hydratée renfermant des espèces ioniques relativement mobiles existe à la surface des

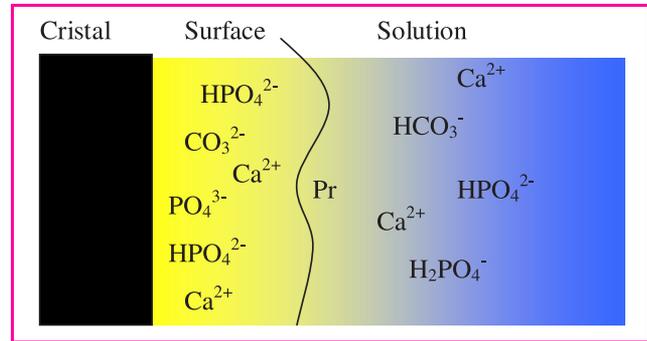


Figure 6 - La surface des apatites fraîchement précipitées est constituée d'une couche hydratée renfermant des espèces ioniques mobiles, facilement échangeables. Des protéines (Pr) peuvent également s'incorporer à cette couche et être déplacées par échange ionique.

apatites. Cette couche pourrait se rapprocher de celle du phosphate octocalcique. Elle s'en distingue cependant par la possibilité d'accueillir des ions carbonate et d'autres ions minéraux tels les ions  $Mg^{2+}$ . Cette couche pourrait rendre compte d'un certain nombre de propriétés de ces apatites, notamment une conductivité électrique très élevée, révélant une mobilité ionique de surface importante. Sa présence permet en outre de mieux comprendre le comportement des apatites biologiques. Elle participe efficacement à l'homéostasie en raison de la grande surface spécifique du minéral osseux et constitue un réservoir d'ions relativement important mais dépendant de l'état de maturation. La maturation est un phénomène physico-chimique inévitable : elle conduit à une perte de ces propriétés vitales d'échange ionique. Il est donc essentiel que le minéral puisse se renouveler. Cependant, comme les cycles de remodelage osseux s'espacent avec l'âge, les propriétés de surface se dégradent inévitablement. Cette évolution explique la sensibilité plus importante des enfants à certaines intoxications par des éléments minéraux comme le plomb et la localisation préférentielle de ces contaminants dans les zones osseuses au remodelage rapide (épiphyses). Les conséquences de cette structure minérale très particulière n'ont pas toutes été explorées, il est cependant vraisemblable que le minéral osseux soit aussi impliqué dans des régulations hormonales ou l'interaction chimique avec la matrice organique qui pourrait déterminer les propriétés mécaniques du tissu.

### Le problème du substitut osseux

Les pertes osseuses peuvent se produire dans différents traumatismes, elles peuvent résulter également de diverses interventions chirurgicales destinées à éliminer des tumeurs cancéreuses ou des foyers infectieux. Enfin, les substituts peuvent également être utilisés pour renforcer des os fragilisés par des maladies comme l'ostéoporose et permettre la pose de prothèses.

### Greffes de tissu et greffe d'organe

Le même terme est utilisé pour désigner deux opérations de substitution bien différentes. La greffe d'organe vise à restaurer la fonction biologique originelle. Le rétablissement du flux sanguin assure la viabilité des cellules et leur permet de jouer leur rôle. Dans le cas d'une greffe osseuse, ou plus

généralement d'une greffe tissulaire, le rétablissement de la circulation sanguine est souvent très difficile. Ainsi dans le cas d'un os cortical compact, la substitution d'un fragment par un fragment de même nature conduit à une altération des flux sanguins dans les parties à proximité de la jonction. La mauvaise vascularisation, la petitesse et la distribution des canalicules ne permettent pas d'assurer leur jonction, et généralement la greffe d'un tissu cortical est très mauvaise et ne prend pas. Contrairement à l'organe, la greffe du tissu osseux implique un processus biologique de réparation semblable à celui qui se produit lors d'une fracture : un cal se forme, se vascularise, les cellules ostéoblastiques génèrent une matrice collagénique qui se calcifie. Ces événements sont différents de ceux qui se produisent lors d'une greffe d'organe. Pour les favoriser, il faut en fait donner aux cellules un support poreux qui permet leur fixation, leur multiplication et favorise leur activité. Ainsi, le substitut de choix d'un os cortical n'est pas un tissu osseux de même nature, mais un tissu poreux (os spongieux) qui permettra au processus de réparation de s'établir. La présence dans la moelle osseuse de cellules indifférenciées qui peuvent, en particulier, évoluer vers la formation d'ostéoblastes favorise la réparation.

On distingue généralement plusieurs types de greffe dont les inconvénients ont maintes fois été commentés. Les autogreffes pour lesquelles le greffon est prélevé sur le patient (généralement sur la crête iliaque), offrent une quantité de matériau limitée, parfois de mauvaise qualité (si le patient est âgé ou souffre d'ostéoporose par exemple). Outre les difficultés opératoires, elles s'accompagnent fréquemment de douleurs au niveau du site de prélèvement. Les allogreffes (greffon prélevé sur une autre personne) et les xéno-greffes (greffon prélevé sur un animal) présentent des risques d'infection et de rejet. Il est possible de traiter ces dernières pour éviter ces inconvénients, mais la greffe ne présente alors plus de cellules vivantes et n'offre aucun avantage par rapport à un produit de synthèse.

## Les biocéramiques

Les céramiques biomédicales sont destinées à être implantées dans un organisme vivant et vont donc être en contact avec des tissus et/ou des fluides biologiques. Parmi les différentes biocéramiques disponibles, certaines n'ont pas été développées pour un usage spécifiquement biomédical (alumine, alumino-silicates, zircone, carbone vitreux ou encore le nitrure de titane, etc.) et ont été choisies en raison de leurs propriétés et de leur biocompatibilité, mais nous ne décrivons pas ce type de céramiques dans ce chapitre. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux céramiques destinées à un usage médical spécifique qui allient à leur propriétés traditionnelles, une activité biologique favorisant l'intégration aux tissus et leur réparation : on parle alors de céramiques bioactives.

Les céramiques sont essentiellement utilisées en tant que substituts osseux en chirurgie orthopédique, maxillo-faciale et plastique. Selon le type et la forme du défaut à combler, le site d'implantation et les contraintes mécaniques, les chirurgiens ont à leur disposition différents types de biocéramiques avec des propriétés biologiques variables. Comme nous pourrions le voir à travers les exemples illustrant la fin de ce chapitre, la plupart des biocéramiques actuellement commercialisées se présentent sous forme de céramiques denses ou à porosité variable, de ciments, de dépôts ou de composites selon l'application visée.

Il nous paraît important de souligner que quel que soit le type de céramique choisi, on n'aboutira qu'à un rétablissement partiel de la fonction défaillante ou de la partie à combler.

## Bioactivité

Le terme « bioactivité » a des significations différentes selon les auteurs. Généralement, un matériau bioactif a la propriété de se lier directement au tissu osseux sans formation d'une interface fibreuse. Ce terme est également utilisé pour désigner des matériaux qui favorisent les processus de réparation tissulaire. Ces deux conceptions de la bioactivité recouvrent des phénomènes biologiques différents, mais elles peuvent se trouver réunies dans un même matériau. La première définition considère l'interaction implant-tissu alors que la seconde s'attache à l'interaction implant-cellule.

### L'interaction implant-tissu

Lorsqu'un corps étranger est introduit dans l'organisme, il est la cause d'une cascade de phénomènes qui aboutit généralement à la formation d'une enveloppe fibreuse isolant l'implant de son environnement. L'intégration biologique d'un implant est déterminée, d'une part, par des facteurs mécaniques et, d'autre part, par des facteurs chimiques.

#### • Stabilisation mécanique

L'existence de micromouvements de l'implant conduit à une intégration médiocre, et il s'entoure d'un tissu fibreux d'encapsulation [17-18], même dans le cas de matériaux bioactifs. Ces micromouvements peuvent de plus créer des débris et/ou des réactions inflammatoires. La stabilisation mécanique de l'implant est donc une étape essentielle pour une bonne biointégration. Elle est généralement obtenue par une bonne procédure chirurgicale et facilitée par la présence de reliefs et/ou de porosités à la surface de l'implant. Ceux-ci peuvent également résulter d'une dégradation superficielle de l'implant *in vivo*.

#### • Interactions avec les constituants du tissu

La réussite de l'intégration de l'implant dépend également des interactions physico-chimiques qu'il établit avec le tissu. Grâce à de nombreux travaux, on connaît mieux les interactions entre l'implant et la partie minérale des tissus, mais il est toujours difficile de déterminer celles qui existent entre l'implant et la matrice collagénique du tissu. L'implantation de céramiques à base de phosphates de calcium apatitiques a montré qu'une continuité s'établissait entre les cristaux de la céramique et ceux du minéral osseux [19]. Cette liaison entre les matériaux apatitiques et le tissu osseux est très forte et lors d'essais mécaniques, la rupture apparaît généralement dans le tissu osseux et non à l'interface os-implant. Dans le cas de matériaux non apatitiques, par exemple les bioverres, il a été montré qu'une couche d'apatite carbonatée analogue au minéral osseux se formait à la surface de l'implant et assurait la liaison physico-chimique avec le tissu osseux.

### L'interaction implant-cellule

Les cellules ostéoblastiques responsables de la formation du tissu osseux peuvent se développer sur une multitude de matériaux. Leur activité est cependant conditionnée par l'apport de fluides nutritifs. La porosité du matériau substrat est essentielle pour des reconstructions massives de tissu. Outre la mobilité des cellules, cette porosité doit également permettre une vascularisation de l'implant. Le diamètre optimal des pores semble compris entre 100 et 500  $\mu\text{m}$ . La formation de pores peut aussi résulter d'une dégradation du

Tableau I - Classification de différents biomatériaux en fonction de leur capacité à promouvoir la formation d'une couche d'apatite analogue au minéral osseux.

Biomatériaux « actifs »		
Types de biomatériaux	Ions actifs	Processus d'induction
Bioverres	Ca <sup>2+</sup>	diffusion hors du verre
Corail	Ca <sup>2+</sup> , CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	dissolution
Plâtre de Paris	Ca <sup>2+</sup>	dissolution
Ciments Ca-P	Ca <sup>2+</sup> , PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> , OH <sup>-</sup>	dissolution
Hydrogels alcalins	OH <sup>-</sup>	hydrolyse
Biomatériaux « passifs »		
Types de biomatériaux	Capacité à nucléer	Processus d'induction
Apatites frittées	excellente	épitaxie
Titane	moyenne	hydrolyse, fixation de PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> et Ca <sup>2+</sup>
Hydrogels neutres	bonne	fixation de PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>
Collagène	bonne	fixation de PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>
Polyactiv®	bonne	fixation de Ca <sup>2+</sup>

matériau. Le point crucial est la morphologie des pores [20], et pour certains auteurs, la nature du matériau aurait peu d'importance, les contraintes locales jouant un rôle déterminant [21]. Il est certain cependant que l'interaction entre le tissu formé et le matériau dépend de la nature de ce dernier et il est important de distinguer l'activité cellulaire de la liaison implant-tissu. Ainsi, certains matériaux polymères traités peuvent se révéler d'excellents substrats pour la culture des ostéoblastes, mais il restent cependant des biomatériaux très médiocres en raison de leur inaptitude à se lier fortement aux constituants du tissu osseux.

### Biomimétisme et bioactivité

Il a été montré que tous les matériaux bioactifs qui se lient au tissu osseux et favorisent sa formation ont également la propriété de promouvoir la germination *in situ* des phosphates de calcium à partir des fluides biologiques. Cette couche présente des caractéristiques analogues à celles du minéral osseux. Elle est constituée d'apatite carbonatée nanocristalline à forte réactivité. Cette couche, dans laquelle on retrouve des protéines spécifiques du tissu osseux, permet la fixation des ostéoblastes et favorise leur activité. D'après certains auteurs, on retrouverait là un processus analogue à celui qui se produit naturellement lors du remodelage osseux, et la couche néoformée aurait une composition analogue à la zone cémentaire située à la périphérie d'un ostéon.

La capacité à former cette couche peut être considérée comme une mesure de l'activité biologique de ces céramiques. On peut distinguer deux grandes classes de biomatériaux selon le processus qui induit la formation de la couche d'apatite analogue au minéral osseux (voir *tableau I*) : soit l'implant joue un simple rôle de substrat pour la nucléation hétérogène (biomatériau « passif »), soit il comporte des ions qui vont localement modifier la concentration en ions dans les fluides biologiques et contribuer à la formation rapide de la couche apatitique (biomatériau « actif »).

Quel que soit le type de biomatériau implanté, cette couche est souhaitable à la surface de l'implant uniquement pour des applications en tant que substituts osseux et non pour des applications au niveau articulaire ou cardiovasculaire, par exemple, où il faut justement éviter toute germination de phosphates de calcium.

Le *tableau II* présente tous les phosphates de calcium entrant dans la composition des principaux substituts osseux. A l'heure actuelle, ils sont largement utilisés en chirurgie orthopédique et maxillo-faciale. Toutes les céramiques à base de phosphates de calcium sont bioactives.

### Biodégradation

Le phénomène de biodégradation peut résulter d'actions mécanique, physico-chimique ou cellulaire.

#### Dégradation mécanique

La dégradation mécanique est importante lorsqu'il y a des débris d'usure générés en particulier par les céramiques utilisées dans les couples de frottement. L'inflammation locale qui résulte de ce phénomène pourrait être responsable de certains descellements de prothèses.

Les micromouvements des implants soumis à des contraintes périodiques (queue de prothèse de hanche par exemple) entraînent également une usure qui affecte généralement le revêtement céramique de la prothèse métallique et peut conduire à une inflammation qui accélère le processus de dégradation.

#### Dégradation physico-chimique

Les fluides biologiques sont sursaturés par rapport au minéral osseux, mais la présence d'inhibiteurs de cristallisation des phosphates de calcium permet généralement d'éviter des calcifications incontrôlées. De plus, ces fluides peuvent se révéler particulièrement corrosifs. Suite à une intervention chirurgicale, ils peuvent localement présenter des pH très acides et contenir des radicaux oxydants (peroxyde et superoxyde). Ces conditions peuvent entraîner la biodégradation accélérée de l'implant dans les premiers jours après l'intervention. Certaines biocéramiques sont parfois constituées de plusieurs phases de solubilités différentes (c'est le cas par exemple des céramiques de phosphates de calcium biphasiques, TCP

Tableau II - Les phosphates de calcium et leurs applications en tant que biomatériaux [24].

Nom et formule chimique	Abréviation	Type de matériaux et utilisation
Hydroxyapatite Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> (OH) <sub>2</sub>	HAP	Céramiques, dépôt plasma, composites, support de médicaments
Apatite non stœchiométrique	ns-HAP	Dépôt à basse température, composites, support de médicaments
α et β phosphate tricalcique Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	α et β TCP	Céramiques, composites, ciments, dépôt plasma, support de médicaments
Phosphate dicalcique dihydraté CaHPO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	DCPD	Ciments
Phosphate dicalcique anhydre CaHPO <sub>4</sub>	DCPA	Ciments
Phosphate octocalcique Ca <sub>8</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>4</sub> (HPO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·5H <sub>2</sub> O	OCP	Ciments
Phosphate tétracalcique Ca <sub>4</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> O	TTCP	Ciments
Phosphate de calcium amorphe	ACP	Ciments, support de médicaments, dépôt à basse température

et HA) et des transferts de matière peuvent se produire conduisant éventuellement à une dégradation accélérée. Certains constituants instables peuvent aussi s'altérer en milieu biologique pour donner des phases plus stables, c'est le cas par exemple des carbonates de calcium ou de certains phosphates tels que le DCPD qui peuvent se transformer partiellement ou totalement en apatite.

### Dégradation cellulaire

La dégradation cellulaire intervient inévitablement du fait de l'action des cellules chargées de défendre l'intégrité corporelle face à l'introduction d'un corps étranger.

Plusieurs cellules sont impliquées dans la dégradation du biomatériau. Parmi elles, les macrophages et les cellules géantes multinucléées analogues aux ostéoclastes ont un rôle important. Un certain nombre de céramiques (phosphates et carbonates de calcium notamment) induisent un comportement cellulaire analogue à celui observé lors du remodelage osseux. Des cellules géantes multinucléées, analogues aux ostéoclastes, se fixent à la surface de l'implant et produisent des poches de résorption. Ces cellules génèrent des pH acides et globalement la dégradation d'une céramique paraît liée à ses propriétés de dissolution en milieu acide. Dans le cas de céramiques biphasiques, la biorésorption peut être modulée en fonction du rapport des phases. Par ailleurs, une étude a montré que la taille de l'implant pouvait avoir une influence sur la vitesse de résorption du matériau et sur la vitesse de formation de l'os nouveau [22].

### Biomimétisme et biodégradation

De nombreux tissus, et en particulier le tissu osseux, subissent un renouvellement périodique pendant toute la durée de vie d'un individu (remodelage osseux) et l'organisme a appris à gérer les métabolites issus de cette activité. La biodégradation d'un corps étranger peut induire des métabolites que l'organisme n'a pas l'habitude de réguler, ou au contraire saturer les systèmes de régulation existants. Un premier exemple est donné par certains bioverres qui sont bioactifs et se lient fortement à l'os. La dégradation partielle ou totale de ces implants conduit à la libération de silicates qui ne sont pas un métabolite naturel des mammifères. Bien que ces silicates soient éliminés dans les urines, on peut se poser la question des perturbations qu'ils sont susceptibles d'induire dans l'organisme. Le deuxième exemple est fourni par les acides polylactiques. Ces matériaux se dégradent en acide lactique qui est un métabolite naturel. Cependant, cette dégradation se produit selon des modes purement physico-chimiques qui ne sont pas sous le contrôle de l'organisme et certains implants de grande dimension peuvent conduire à une libération massive de métabolites que l'organisme ne peut pas gérer. Il est donc souhaitable, même lorsque la biodégradation conduit à des métabolites naturels, qu'elle reste sous le contrôle de l'organisme, c'est-à-dire qu'elle soit liée à l'activité cellulaire.

### Réactions inflammatoires

Quelle que soit la nature des biocéramiques, le risque inflammatoire est toujours présent. L'origine des réactions inflammatoires peut être diverse selon la composition chimique, les propriétés mécaniques, la taille et la localisation de la céramique implantée. Le risque le plus important est lié à la production de débris dus à la dégradation du matériau.

Quelle que soit leur nature, les particules insolubles issues de la dégradation chimique, mécanique ou cellulaire de la céramique sont susceptibles de provoquer des réactions inflammatoires. Dans le cas de phosphates de calcium, il semble que l'intensité de la réaction inflammatoire soit liée à la taille des cristaux ou plus particulièrement à la surface spécifique des grains, et la réaction inflammatoire est d'autant plus importante que la taille des particules est faible [23]. Cependant, d'autres paramètres relatifs à la céramique sont impliqués dans le phénomène inflammatoire (composition chimique, cristallinité, morphologie des cristaux, composition de la surface, protéines adsorbées). Les petites particules vont pouvoir être phagocytées par les cellules pour être dégradées, si possible.

### Influence de certains éléments traces

De nombreux éléments traces qui entrent dans la composition d'une biocéramique à l'état d'élément constitutif ou d'impureté peuvent apparaître toxiques vis-à-vis du tissu osseux. Le seuil de toxicité est différent selon l'élément trace considéré et bien que très peu d'études aient porté sur la toxicité d'éléments traces liés aux implants, les effets biologiques de certains de ces éléments sont connus et répertoriés [24]. Les toxicités de l'aluminium, du plomb, de l'arsenic, du mercure et du cadmium sont bien documentées, mais elles ont été déterminées lors d'études concernant le plus souvent les éléments traces ingérés dans l'alimentation.

La solubilité des phases constituant la céramique et leur réactivité dans le milieu biologique déterminent la biodisponibilité des éléments traces dans les implants, qu'ils soient toxiques ou bénéfiques. Ainsi, les céramiques à base d'alumine alpha, très stable et très insoluble, sont utilisées depuis longtemps sans problème malgré l'effet néfaste de l'aluminium sur la minéralisation des tissus durs. A l'opposé, des travaux sur une céramique composite TCP (dopé au Zn) et hydroxyapatite montrent que la libération de Zn à la surface de la céramique favorise la différenciation ostéogénique des cellules humaines [25].

Signalons par ailleurs que les traitements thermiques opérés lors de la préparation de la céramique peuvent favoriser la ségrégation de certaines impuretés aux joints de grains ou à la surface et accroître ainsi la biodisponibilité des éléments traces.

### Exemples

Dans ce paragraphe, nous nous limiterons aux principales formes de biocéramiques choisies en fonction de l'application visée, en sachant qu'il en existe encore d'autres types (matériaux naturels, bioverres...).

#### Céramiques poreuses

La porosité d'une céramique est une caractéristique importante pour permettre la réhabitation cellulaire et la vascularisation de l'implant. Les procédés utilisés pour créer cette porosité peuvent être divers. On distingue les céramiques poreuses obtenues à partir de réactifs de synthèse et celles d'origine biologique. Dans le premier cas, la porosité peut être créée à l'aide d'un agent porogène qui est généralement une substance organique calibrée sous forme de billes (naphtalène, polystyrène) qui va créer la macroporosité lors du chauffage des poudres. Le diamètre des macropores dépend de la dimension des billes de l'agent porogène.

Tableau III - Composition des ciments biomimétiques à base de phosphates de calcium [31].

Ciments acide-base		
Composition	Produit final	Références
TTCP et DCPD CaCO <sub>3</sub> + MCPM et $\alpha$ -TCP TTCP + H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> et $\alpha$ -TCP Ca(OH) <sub>2</sub> ou TTCP et OCP	Hydroxyapatite (Bonesource <sup>®</sup> ) Apatite carbonatée (SRS <sup>®</sup> ) Apatite mal cristallisée (Cementek <sup>®</sup> ) Apatite mal cristallisée	Brown 1987 [38] Constantz 1995 [39] Hatim 1998 [40] de Maeyer 2000 [41]
Ciments à base d'un seul composé		
Composition	Produit final	Références
CaP amorphe  $\alpha$ -TCP	Apatite carbonatée (Biobon <sup>®</sup> et $\alpha$ -BSM <sup>®</sup> )	Lee 1996 [42]  Ginebra 1997 [43], Kon 1998 [44], Dos Santos 1999 [45]
Ciments avec phase hydrolysable		
Composition	Produit final	Références
$\beta$ -TCP et MCPM	DCPD évoluant vers une apatite mal cristallisée	Mirtchi 1989 [46]

En ce qui concerne les céramiques poreuses d'origine biologique, elles résultent du traitement thermique de structures biologiques poreuses (os par exemple) qui conduit à la destruction de la matrice organique et à la céramisation du squelette minéral.

Toutes ces voies d'élaboration nécessitent un traitement thermique à des températures élevées. Cependant, une approche biomimétique de l'élaboration de céramiques se développe. Elle vise à imiter les processus naturels et biologiques et implique l'utilisation de températures relativement basses (température ambiante) dans le procédé d'élaboration. De ce fait, il est possible d'envisager l'ajout de protéines et/ou de molécules biologiquement actives (facteurs de croissance, antibiotiques...).

Les propriétés mécaniques de l'ensemble de ces céramiques poreuses restent médiocres pour une utilisation dans des zones où les contraintes mécaniques sont élevées.

### Dépôts

Les dépôts sont utilisés pour améliorer la liaison implant-tissu. Ils sont généralement développés sur des prothèses métalliques mais ils peuvent aussi recouvrir des céramiques ou des polymères. La technique de dépôts la plus couramment utilisée pour les biomatériaux est la projection plasma, mais elle se révèle inutilisable lorsqu'il s'agit de réaliser un dépôt sur une surface complexe et/ou à l'intérieur d'un matériau poreux, ou encore pour déposer un composé incluant des molécules biologiques telles que des facteurs de croissance ou des antibiotiques [26]. De ce fait, plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à la mise au point de procédés biomimétiques de dépôts à température ambiante [27]. Ces dépôts sont produits lors d'un processus de précipitation à partir de solutions dont la composition en ions inorganiques est analogue à celle des fluides biologiques. Le dépôt biomimétique consiste en la formation d'une couche d'apatite analogue au minéral osseux à la surface d'un substrat en immergeant ce dernier dans une solution sursaturée en ions calcium et phosphate. C'est Kokubo *et al.* qui les premiers ont introduit le concept d'une solution analogue aux fluides biologiques en préparant une solution SBF (« simulated body fluid ») [28]. Plus tard, bien d'autres solutions ont été développées [29]. Ces solutions diffèrent essentiellement au niveau de leur teneur en ions carbonate, calcium, hydrogénophosphate, magnésium et sulfate. Récemment, Kim *et al.* ont révisé la composition de la solution SBF au niveau de sa

concentration en ions carbonate de manière à travailler dans un milieu encore plus proche des fluides biologiques [30].

### Ciments

Plusieurs ciments biomimétiques à base de phosphates de calcium sont déjà commercialisés : SRS<sup>®</sup>, Bonesource<sup>®</sup>, Cementek<sup>®</sup>, Biobon<sup>®</sup> et  $\alpha$ -BSM<sup>®</sup> (voir *tableau III*) [31]. Ces ciments sont dits biomimétiques en raison de leur grande surface spécifique, de leur grande réactivité et de leur composition chimique proche de celle du minéral osseux. La plupart d'entre eux sont injectables et leur formulation offre des possibilités d'association avec des facteurs de croissance, des éléments trace et/ou des molécules bioactives. La mise au point de ces ciments a pour but de perturber le moins possible les propriétés et les fonctions de l'os et de disposer d'un matériau qui se comporte de manière analogue au tissu osseux.

Différents types de réaction peuvent être impliqués lors de la prise et du durcissement de ces ciments et certains conduisent à une apatite mal cristallisée analogue au minéral osseux. On peut distinguer deux principales classes de ciments biomimétiques : les ciments dont la prise résulte de la réaction entre deux phosphates de calcium, l'un acide et l'autre basique, et les ciments résultant de l'hydrolyse rapide d'un phosphate de calcium métastable en apatite. Parfois, les deux types de réaction peuvent être impliqués. Enfin, on peut citer l'existence d'une troisième classe de ciments avec formation de phosphates de calcium instables à pH physiologique, en particulier le DCPD, et qui s'hydrolyse par la suite progressivement en apatite (voir *tableau III*).

C'est le produit final et en particulier la stœchiométrie et la cristallinité de la phase apatitique qui conditionnent la capacité de résorption et les propriétés mécaniques du ciment. Comme pour tout matériau poreux, c'est la porosité finale du ciment, étroitement liée au rapport massique de la phase liquide sur la phase solide dans la pâte initiale, qui influe sur ses propriétés mécaniques. Ces dernières sont en général faibles (résistance en compression comprise entre 5 et 80 MPa) et n'autorisent pas l'utilisation de ces ciments biomimétiques dans des zones où les contraintes mécaniques de charge sont fortes.

### Composites

L'utilisation de phosphates de calcium dans des matériaux composites minéral-organique va pouvoir conférer à ces

matériaux des propriétés bioactives et également des propriétés mécaniques qui sont plus proches de celles de l'os que dans le cas de céramiques uniquement à base de phosphates de calcium. Divers systèmes résorbables (polymère biorésorbable et phosphate de calcium résorbable ou non) ou non résorbables (polymères et phosphates de calcium non résorbables) ont été étudiés.

L'association de polymères ou de protéines avec l'apatite peut présenter l'avantage de se rapprocher de la composition et des propriétés mécaniques de l'os. Généralement, les matériaux composites céramique-polymère sont obtenus par des techniques classiques de mélange des constituants, mais d'autres méthodes ont également émergées en s'inspirant des modes de calcification des tissus durs : c'est le cas de la minéralisation de matrices organiques organisées comportant de nombreux sites favorables à la germination de phosphates de calcium après un traitement de phosphatation ou de silanation. Par ailleurs, on peut citer la mise au point de composites injectables à base d'hydroxyméthylcellulose durcissant *in situ* [32].

Des associations protéine-phosphates de calcium ont été réalisées selon un processus biomimétique à basse température et en suspension aqueuse. Les protéines choisies (caséine, albumine, etc.) présentent une affinité vis-à-vis de la surface des phosphates de calcium. Parmi ceux-ci, le phosphate de calcium choisi est une apatite nanocristalline et l'évaporation de l'eau de la suspension protéine-phosphate de calcium donne un solide faiblement poreux mais avec des propriétés mécaniques encore relativement faibles par rapport à celles de l'os [33].

### Ingénierie tissulaire

L'ingénierie tissulaire est apparue récemment comme une approche très prometteuse dans la conception de biocéramiques pour la reconstruction osseuse. Elle est basée sur la culture de tissu osseux artificiel grâce à la multiplication de cellules ostéoblastiques, produites généralement à partir de cellules de moelle osseuse prélevée par biopsie, qui vont servir à ensemençer une matrice hôte (céramique poreuse) [34]. La culture cellulaire à la surface du composite « cellules-céramique » ainsi formé est réalisée *in vitro* quelques jours ou semaines avant l'implantation. Une fois implanté, le réseau hôte sert temporairement de support mécanique et oriente la croissance des ostéoblastes ainsi que la formation de l'os nouveau.

Par conséquent, cette matrice hôte doit présenter certaines propriétés et en particulier, elle doit être biocompatible et biorésorbable avec une vitesse de dégradation contrôlée par rapport à la vitesse de formation de l'os nouveau [35]. Une porosité élevée est aussi nécessaire de manière à favoriser la fixation et l'intégration de l'implant et surtout son « envahissement » par l'os nouveau [36]. Par ailleurs, il semble que la forme, l'architecture de la porosité et la morphologie des pores de la matrice hôte soient des paramètres importants.

Dans la littérature, on trouve de nombreux travaux sur des supports poreux à base de phosphates ou de carbonates de calcium (HA, HA/TCP, corail), mais également sur des composites phosphates de calcium-protéine ou polymère (HA-collagène, cellulose, polyéthylène, polysaccharides...) [37].

Outre la présence de cellules ostéoblastes, on peut également envisager de fixer à la surface de ces matrices hôte des molécules biologiquement actives tels des facteurs

ou des hormones de croissance qui sont susceptibles d'agir localement en régulant la formation de l'os par stimulation de la prolifération et de la différenciation des ostéoblastes.

### Conclusion

Parmi l'ensemble des céramiques actuellement développées, plusieurs problèmes ont été identifiés et se posent encore, en particulier en ce qui concerne les vitesses de résorption et les propriétés mécaniques.

Les biocéramiques présentent en général une résistance en compression acceptable, mais des progrès sont à réaliser en particulier au niveau de la résistance en flexion et en torsion et d'autant plus si elles sont macroporeuses. Parmi les différents exemples présentés, nous avons vu que l'obtention d'un matériau poreux est souhaitable pour la réhabilitation cellulaire, pour la vascularisation et pour améliorer les capacités de résorption de l'implant. Cependant, une porosité élevée est préjudiciable vis-à-vis des propriétés mécaniques.

La vitesse de résorption peut varier considérablement (de 12 semaines à plus de deux ans dans le cas des ciments) et bien que ces résultats soient issus d'études sur différents animaux et dans des sites d'implantation différents, il semble que certaines caractéristiques (composition, porosité, présence d'environnements labiles non apatitiques) aient un effet sur la vitesse de dégradation. Par exemple, selon que l'on pratique une chirurgie crânienne ou orthopédique, on va rechercher une vitesse de résorption plus ou moins lente respectivement, d'où la nécessité d'adapter la formulation des biocéramiques en fonction de la vitesse de résorption souhaitée et donc de l'application visée.

Bien qu'il y ait quelques risques de réactions inflammatoires dues à la formation de débris pouvant résulter de la résorption plus ou moins rapide des divers composants en milieu biologique, les matériaux composites minéral-organique devraient se développer dans l'avenir en raison des nombreuses possibilités d'association et de leur potentialité à combiner une activité biologique et des propriétés mécaniques qui se rapprochent de celles de l'os. Cependant, même avec les récents progrès en matière d'ingénierie tissulaire, le matériau biomimétique idéal reste encore à inventer...

### Références

- [1] Lowenstam H.A., *Science*, **1981**, 211, p. 1126.
- [2] MacConnel D., *Apatite, Its Crystal Chemistry, Mineralogy, Utilization, and Geologic and Biologic Occurrences*, New York, Spinger-Verlag, **1973**.
- [3] Heughebaert J.-C., Montel G., Conversion of amorphous tricalciumphosphate into apatitic tricalcium phosphate, *Calcif. Tissue Inter.*, **1982**, 34, p. 103.
- [4] Montel G., Bonel G., Heughebaert J.-C., Trombe J.-C., Rey C., *J. Cryst. Growth*, **1981**, 53, p. 74.
- [5] Lacout J.-L., thèse d'état, INPT, Toulouse, **1983**.
- [6] Bonel G., *Ann. Chim. Fr.*, **1972**, 7, pp. 65 et 127.
- [7] Vignoles-Montrejaud M., thèse d'état, INPT, Toulouse, **1984**.
- [8] Legeros R., *Calcium Phosphates in oral biology and medicine*, Karger, Basel, **1991**.
- [9] Rey C., Shimizu M., Collins B., Glimcher G., *Calcif. Tissue Int.*, **1990**, 46, p. 384.
- [10] Mathew M., Brown W.E., Schroeder L.W., Dickens B., *J. Cryst. Spect. Res.*, **1988**, 8, p. 235.
- [11] Brown W., Schroeder L., Ferris J., Interlayering of octacalcium phosphate and hydroxyapatite, *J. Physic. Chem.*, **1979**, 83(11), p. 1385.
- [12] Hina A., thèse de doctorat, INPT, Toulouse, **1996**.
- [13] Cazalbou S., thèse de doctorat, INPT, Toulouse, **2000**.
- [14] Rey C., Strawich E., Glimcher M.J., *Bull. Inst. Océanographique de Monaco*, numéro spécial, **1994**, 14(1), p. 55.
- [15] Midy V., Rey C., Brès E., Dard M., *J. Biomed. Mater. Res.*, **1998**, p. 405.
- [16] Ouizat S., Barroug A., Legroui A., Rey C., *Mat. Research Bull.*, **2000**, 34, p. 2279.

- [17] Hollis J.M., Hofmann O.E., Stewart C.L., Flahiff C.M., Nelson C., *Fourth World Biomaterials Congress*, Berlin, **1992**, p. 258.
- [18] Pilliar R., Deporter D., Watson P., *Materials in clinical applications*, vol. 12, P. Vincenzini (ed.), Faenza Techna, **1995**, p. 569.
- [19] Bonfield W., Lublinska Z.B., *The Bone-Biomaterial Interface*, J.E. Davies (ed.), Toronto University Press, **1991**, p. 89.
- [20] Magan A., Ripamonti U., *J. Craniofacial Surg.*, **1996**, 7, p. 71.
- [21] Simmons C.A., Meguid S.A., Pilliar R.M., *J. Orthop. Res.*, **2001**, 19, p. 187.
- [22] Flautre B., Delecourt C., Blary M.C., Van Landuyt, Lemaître J., Hardouin P., *Bone*, **1999**, 25, p. 35S.
- [23] Prudhommeaux F., Schiltz C., Lioté A., Hina A., Champy R., Bucki B., Ortiz-Bravo E., Meunier A., Rey C., Bardin T., *Arth and Rheum*, **1996**, 39, p. 1319.
- [24] Combes C., Rey C., *Propriétés et Applications des Céramiques*, P. Boch (éd.), Hermès Science Publications, **2001**, p. 245.
- [25] Ikeuchi M., Dohi Y., Ohgushi H., Noshi T., Horiuchi K., Yamamoto K., Sugimura M., Ito A., *Bioceramics*, vol. 13, S. Giannini, A. Moroni (eds), Trans Tech Publications Ltd, **2001**, p. 503.
- [26] Ranz X., thèse de doctorat, INP, Toulouse, **1996**.
- [27] De Groot K., Leitao E., Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Symposium on Inorganic Phosphate Materials, *Phosphorus Research Bulletin*, **1996**, 6, p. 71.
- [28] Kokubo T., Hata K., Nakamura T., Yamamuro T., *Bioceramics*, vol. 4, W. Bonfield, G.W. Hastings, K.E. Tanner (eds), Butterworth-Heinemann Ltd, **1991**, p. 113.
- [29] Wen H.B., Fincham G., Moradian-Oldak J., De Groot K., *Recent Res. Devel. Crystal Growth Res.*, **1999**, 1, p. 51.
- [30] Kim H.M., Miyazaki T., Kokubo T., Nakamura T., *Bioceramics*, vol. 13, S. Giannini, A. Moroni (eds), Trans Tech Publications Ltd, **2001**, p. 47.
- [31] Rey C., Tofighi A., Mounic S., Combes C., Lee D., *Actualités en Biomatériaux*, vol. VI, D. Mainard, J.-P. Louis (eds), Romillat, Paris, **2002**, p. 27.
- [32] Weiss P.J., thèse de doctorat, Université de Nantes, **1997**.
- [33] Sarda S., Tofighi A., Hobatho M.C., Lee D., Rey C., *Phosphorus Res. Bull.*, **1999**, 10, p. 208.
- [34] Frayssinet P., Mathon D., Rouquet N., *Bioceramics*, vol. 13, S. Giannini, A. Moroni (eds), Trans Tech Publications Ltd, **2001**, p. 471.
- [35] Fu S., Yoshikawa T., Hibino Y., Yamada Y., Niimi A., Honda M., Okazaki Y., Hata K., Ueda M., *Bioceramics*, vol. 13, S. Giannini, A. Moroni (eds), Trans Tech Publications Ltd, **2001**, p. 491.
- [36] Martinetti R., Belpassi A., Nataloni A., Piconi C., *Bioceramics*, vol. 13, S. Giannini, A. Moroni (eds), Trans Tech Publications Ltd, **2001**, p. 507.
- [37] Petite H., Viatteau V., Bensaïd W., Meunier A., De Pollak C., Bourguignon M., Oudina K., Sedel L., Guillemin G., *Nature Technology*, **2000**, 18(9), p. 959.
- [38] Brown W.E., Chow L.C., *Cements Research Progress 1986*, P.W. Brown (ed.), Westerville OH, The Am. Ceram. Soc., **1987**, p. 352.
- [39] Constantz B.R., Ison I.C., Fulmer M.T., Poser R.D., Smith S.T., VanWagoner M., Ross J., Goldstein S.A., Jupiter J.B., Rosenthal D.I., *Science*, **1995**, 267, p. 1796.
- [40] Hatim Z., Frèche M., Kheribech A., Lacout J.-L., *Ann Chim. Sci. Mat.*, **1998**, 23, p. 65.
- [41] De Maeyer E.A., Verbeeck R.M., Vercruyse C.W., *J. Biomed. Mater. Res.*, **2000**, 52, p. 95.
- [42] Lee D., Rey C., Aiolova M., US patent 08/729, 344, **1996**.
- [43] Ginebra M.P., Fernandez E., De Maeyer E.A., Verbeeck R.M., Boltong M.G., Ginebra J., Driessens F.C., Planell J.A., *J. Dent. Res.*, **1997**, 76, p. 905.
- [44] Kon M., Miyamoto Y., Asaoka K., Ishikawa K., Lee H.H., *Dent. Mater. J.*, **1998**, 17, p. 223.
- [45] Dos Santos L.A., De Oliveira L.C., Rigo E.C., Carrodegua R.G., Boschi A.O., De Arruda A.C., *Bone*, **1999**, 25, p. 99S.
- [46] Mirtchi A.A., Lemaître J., Terao N., *Biomaterials*, **1989**, 10, p. 475.



C. Combes

**Christèle Combes<sup>1</sup>**

est maître de conférences à l'École Nationale Supérieure d'Ingénieurs en Arts Chimiques et Technologiques de Toulouse\*.



C. Rey

**Rey Christian<sup>2</sup>**

est professeur dans cette même école.

\* ENSIACET, 118 route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex 04.

<sup>1</sup> Tél. : 05 62 88 56 74. Fax : 05 62 88 57 73.  
E-mail : ccombes@cict.fr

<sup>2</sup> Tél. : 05 62 88 58 70. Fax : 05 62 88 57 73.  
E-mail : Christian.Rey@ensiacet.fr

Depuis 1988...



...Expérience, la Différence.

Les Editions D'Ile de France

Régisseur exclusif de la revue  
**L'Actualité Chimique**

Pour passer une publicité dans cette revue contactez Albert EDERY au 01.43.53.64.03

EDIF sur le Web :

**www.edif.fr**E-mail : **edition@edif.fr**

102, avenue Georges Clemenceau

94700 Maisons-Alfort

FRANCE

Tél : 33.1.43.53.64.00

Fax : 33.1.43.53.48.00