

Intérêt de la fonctionnalisation d'un matériau pour l'amélioration de la relation cellule/support

Marie-Christine Porté-Durrieu, Joëlle Amédée et Charles Baquey

Summary

The role of surface functionalization in the development of vascular and bone implants

Materials employed in biomedical technology are increasingly being designed to have specific, desirable biological interactions with their surroundings. Materials communicate with their environment through their interfaces. Both, the kind and the strength of such « communications » are determined by the interfacial properties of the material. The last 50 years has witnessed dramatic progress in the ability to comprehend and to characterize types of communications, significantly advancing the fields of materials and surface science. During the same time, cell and molecular biology has undergone a revolution in the understanding of molecular mechanisms and signalling cascades between living cells and their environment. As a consequence, any serious attempt to engineer a successful biomaterial must merge the knowledge of materials surface science and cell and molecular biology and will allow us to establish and accurately control the interfacial interactions needed for biospecificity.

Mots-clés

Biomatériaux, substitut vasculaire, substitut osseux, traitement de surface, fonctionnalisation.

Key-words

Biomaterials, vascular substitute, bone substitute, surface treatment, functionalization.

L'augmentation de notre espérance de vie, le souhait légitime de la qualité de notre vie face aux lésions traumatologiques, congénitales, pathologiques ou du vieillissement, rendent compte du fait que dans 10 % de son activité médicale ou chirurgicale, le médecin fait appel aux biomatériaux au cours d'un geste diagnostique, préventif ou thérapeutique. Le secteur des biomatériaux regroupe 4 000 produits différents, issus de technologies et de matériaux généralement développés pour d'autres finalités et il est intéressant de rappeler que peu ou aucun des biomatériaux ne sont issus de technologies spécifiques à finalité biomédicale. Ce domaine fait appel, en termes de matériaux, aux métaux, aux alliages et céramiques, aux polymères de synthèse et d'origine biologique ainsi que plus récemment à tout système associant à ces matériaux dits

« de première génération », des fonctions biologiques spécifiques qui véhiculent des facteurs ou des cellules associés aux biomatériaux, dans le cadre de systèmes hybrides. Dans ce dernier cas, l'association avec des populations cellulaires autologues implique une coopération parfaite entre le biomatériau et les cellules susceptibles de le coloniser. Rendre plus « attractifs » ces matériaux existants pour le tissu ou les cellules environnants constitue une des principales stratégies dans ce domaine de recherche sur les biomatériaux. Pour ce faire, une des approches expérimentales qui est utilisée consiste à fonctionnaliser la surface des matériaux (*figure 1*) par des ligands « pro-adhésifs » susceptibles d'améliorer l'adhésion cellulaire et donc la colonisation cellulaire et tissulaire de ces matériaux.

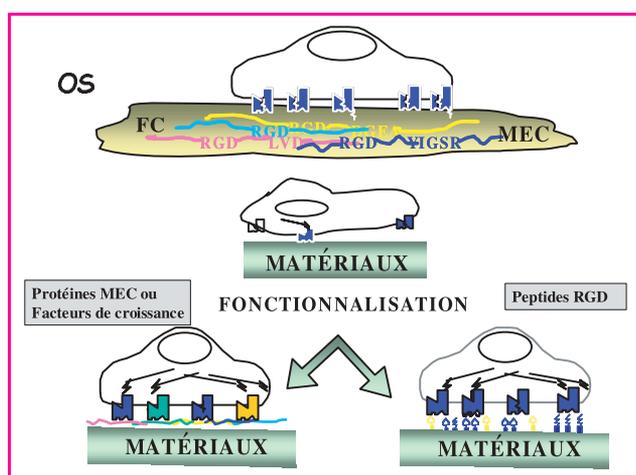


Figure 1 - Fonctionnalisation de la surface des matériaux.

Fonctionnalisation de matériaux

Élaboration de nouvelles prothèses vasculaires

Situation actuelle

L'enjeu actuel consiste en l'élaboration de matériaux polymères hémocompatibles en vue de la préparation de nouveaux substituts vasculaires. En effet, les maladies cardiovasculaires représentent un quart des pathologies rencontrées. La dégénérescence de l'arbre vasculaire sous divers facteurs tels que l'âge, l'hygiène de vie, et le dérèglement de certains équilibres physiologiques, est un phénomène lent et irréversible conduisant soit à l'occlusion, soit à la dilatation des vaisseaux pouvant être fatale pour l'individu. Les traitements actuels de ces maladies sont symptomatiques et s'attachent à restaurer la circulation sanguine dans un nombre limité de pathologies. La chirurgie artérielle restauratrice permet, notamment, de remplacer un segment artériel défectueux par un substitut vasculaire

biologique ou synthétique. C'est en 1949 que Gross, Bill et Pierce ont inauguré la première « banque d'artères », mais c'est en 1952 que Voorhees, Jaretzki et Blakemore ont montré pour la première fois que des prothèses vasculaires en matière synthétique (Vinyon N[®]) pouvaient être mises en place pour jouer le rôle de vaisseaux sanguins artificiels. Des matériaux en polyamide furent d'abord employés avant d'aboutir, à la suite des travaux de De Bakey, Edwards et Wesolowski en 1962, à la production en série de prothèses vasculaires en poly(téréphtalate d'éthylène) (PET) (Dacron[®], Tergal[®]) ou en poly(tétrafluoroéthylène) (PTFE) (Téflon[®]). Les prothèses en PET et en PTFE sont actuellement les plus utilisées. Elles sont disponibles dans tous les diamètres de 6 à 24 mm. Le remplacement vasculaire prothétique (1 000 000 de prothèses vasculaires implantées entre 1958 et 1978, 15 000 prothèses vasculaires par an en France) reste limité aux vaisseaux de calibre supérieur à 5 mm de diamètre. Dans 30 % des cas, une réintervention chirurgicale est nécessaire après 5 ans.

Il n'existe aucun matériau de synthèse d'hémocompatibilité suffisante pour permettre le remplacement de petits vaisseaux pour lesquels seule l'autogreffe veineuse peut être proposée. Ici, les conditions rhéologiques, le bas débit exacerbent l'hémoincompatibilité des matériaux utilisés. Lorsqu'en 1926 Georges Haas, réalisant la première hémodialyse chez l'Homme, nota que la prévention de la coagulation était la clé du développement des procédures de dialyse, il signalait ainsi de façon prémonitoire ce qui reste aujourd'hui encore un des problèmes des biomatériaux au contact du sang : celui de l'activation de l'hémostase au contact de toute surface artificielle et non endothéliale.

Ainsi, en plus des critères communs à tous les biomatériaux devant être utilisés au contact de milieux vivants (fiabilité dans ces milieux biologiques, absence d'effet toxique et immunologique, aptitude à la stérilisation), les matériaux en contact du sang doivent permettre la conservation des équilibres osmotiques, acido-basiques du sang, ne pas altérer par consommation ou dénaturation les protéines plasmatiques, ne pas altérer ou fragiliser les éléments figurés du sang, ne pas activer les systèmes du complément de l'hémostase.

De fait, l'hémocompatibilité qui résume ces propriétés résulte d'une interrelation dynamique entre une surface artificielle (nature physique de l'interface, structure chimique superficielle du biomatériau), un équilibre physico-chimique instable du sang et des conditions rhéologiques de son écoulement (conception de la prothèse, conditions hémodynamiques...). Ainsi, la structure chimique superficielle du biomatériau impose la nature des interactions entre les protéines, les cellules et la surface ; quant à la rugosité, elle peut être assimilée à un amplificateur de ces interactions. Au contact du sang, tous les matériaux actuellement disponibles sont des activateurs des mécanismes de l'hémostase et aucune intervention sur le système cardiovasculaire, aucune dialyse ne pourrait être réalisée sans bloquer ou inhiber ces mécanismes par addition d'anticoagulants : héparine ou citrate dans le cas des circulations extra-corporelles (CEC) ou des prises de sang, antivitamines K dans le cas des prothèses implantées.

L'absence de matériaux « inertes » vis-à-vis de l'hémostase constitue une limitation critique au développement des prothèses implantées (veines, artères de petits diamètres). La création d'une thrombose prend naissance à l'interface sang/substitut et peut résulter de l'action combinée de plusieurs mécanismes complexes dans lesquels

interviennent entre autres les plaquettes sanguines, les protéines plasmatiques, le système du complément...

Stratégies proposées

Sachant que le comportement de ces éléments est étroitement lié à l'état de surface de l'implant vasculaire (caractéristiques physico-chimiques et morphologiques), différentes stratégies peuvent être envisagées. Généralement, les recherches entreprises ont pour but d'élaborer des matériaux susceptibles d'inhiber une étape donnée de la thrombogenèse, en liant certaines substances ou groupements à la surface des prothèses synthétiques. Les matériaux à l'étude peuvent être classés en différentes catégories :

- les matériaux inhibant la formation de thrombine par fixation de molécules à visée anticoagulante en leur surface ;
- ceux activant la fibrinolyse. Plusieurs auteurs ont proposé d'associer à des polymères synthétiques, des agents activateurs de la fibrinolyse comme l'urokinase et le tPA (activateur du plasminogène) ;
- ceux inhibant l'activation plaquettaire ;
- les matériaux endothélialisables. En effet, aucun des biomatériaux à usage vasculaire actuel ne possède les propriétés de thrombo-résistance de l'endothélium. Parmi les nombreuses voies de recherche engagées pour éviter à long terme l'occlusion des prothèses vasculaires, un des axes de recherche actuels consiste à couvrir la paroi interne de la prothèse d'une monocouche endothéliale continue. Ce concept correspond à la création **d'organes bio-artificiels**. Des séquences peptidiques comportant la séquence RGD (arginine-glycine-acide aspartique) ont été « fixées » sur différents supports (polyéthylène, polyuréthane, alcool polyvinylique) permettant dans certains cas d'augmenter le nombre de cellules adhérant à la surface des matériaux.

Élaboration de nouvelles prothèses osseuses

Situation actuelle

Les pathologies ostéo-articulaires dégénératives, les malformations et déformations vertébrales, les séquelles des traumatismes osseux, les tumeurs de l'appareil locomoteur, sans oublier le vieillissement des populations qui induit de plus en plus d'opérations chirurgicales de révision de prothèses ostéo-articulaires, nécessitent à des degrés variables des greffes osseuses.

A l'heure actuelle, l'autogreffe spongieuse constitue le traitement le plus logique et le mieux adapté aux pertes de substances osseuses. Cependant, la pratique de telles greffes n'est pas sans inconvénient : les sites de prélèvements sont limités, leurs formes souvent inadaptées et leurs greffons de petits volumes. De plus, leurs utilisations sont souvent restreintes par les complications pouvant survenir au niveau du site donneur (douleurs opératoires, hématomes, suppurations...).

Nous comprenons donc que l'intérêt porté aux substituts osseux s'est considérablement accru depuis quelques années. Ce phénomène est accentué par la prise de conscience des risques de contamination virale, associée à l'utilisation des allogreffes (greffes réalisées entre un donneur et un receveur appartenant à la même espèce), et de transmission d'agents pathogènes non conventionnels, associée à celles de xénogreffes (greffes pratiquées avec un tissu ou un organe provenant d'une espèce différente de celle de l'organisme receveur). Ces greffes constituent les seules alternatives, susceptibles de compléter le matériel

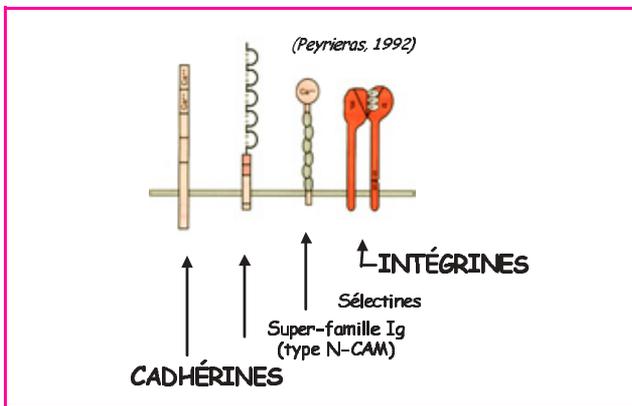


Figure 2 – Les molécules d'adhésion impliquées dans l'adhésion cellulaire.

d'autogreffe, pour le comblement de lacunes osseuses consécutives à l'exérèse de tumeurs et de lésions traumatiques ou dégénératives.

Il apparaît donc évident que les chirurgiens soient à la recherche d'un produit facilement disponible, d'utilisation commode, exempt de risques pathogènes pour le receveur, capable de s'intégrer au territoire osseux concerné par la lésion et doté des propriétés mécaniques lui permettant de supporter les contraintes qui transitent par le site d'implantation.

En France, 60 000 prothèses de hanche et 30 000 prothèses de genou sont posées annuellement. Quinze pour cent d'entre elles correspondent au remplacement pour échec d'une prothèse déjà mise en place. La majorité des échecs est due à un descellement aseptique : la prothèse se désolidarise de son environnement osseux, devient mobile et douloureuse. Le choix des matériaux employés ainsi que le dessin de la prothèse peuvent, bien sûr, moduler ces résultats à long terme. L'environnement biologique est extrêmement agressif et les matériaux implantés peuvent subir des dégradations chimiques, électrochimiques ou cellulaires. D'autre part, les tissus biologiques environnant un implant sont le siège de contraintes mécaniques cycliques élevées : par exemple, lors de la phase d'appui de la marche, une tête fémorale peut supporter jusqu'à trois fois le poids du corps. Les matériaux sont donc également susceptibles de se dégrader sous l'action de ces sollicitations alternées, soit par usure des surfaces frottantes, soit par rupture en fatigue d'un des composants de l'implant.

Stratégies proposées

Idealement, une prothèse articulaire doit posséder une tenue dans le temps supérieure à l'espérance de vie du patient. Actuellement, les facteurs limitant à long terme ont pour origine les interactions entre les biomatériaux implantés et les tissus biologiques environnants. Seule une approche pluridisciplinaire prenant en compte simultanément les aspects physico-chimiques, mécaniques et biologiques de ces interactions, peut permettre de développer des biomatériaux et des implants optimisés. En priorité, la recherche doit porter sur :

- la conception de matériaux de frottement à usure faible ou dont les débris minimisent la réaction inflammatoire ;
- l'amélioration de l'ancrage osseux immédiat afin d'obtenir une pérennité de l'interface sans évolution des tissus vers la fibrose.

Les matériaux recherchés doivent être ostéoconducteurs et donc capables de guider la reconstruction du tissu osseux sur le site lésionnel, ostéoinducteurs, c'est-à-dire aptes à stimuler des phénomènes de reconstructions, et résorbables (sans générer de produits toxiques) de manière à être progressivement remplacés par le tissu osseux néoformé. Les biomatériaux doivent aussi posséder une bonne tenue biomécanique pour permettre leur utilisation sur des sites d'implantation à fortes concentrations de contraintes, et être biocompatibles (toxicité, cytocompatibilité...). A cela peuvent venir s'ajouter des propriétés de mise en forme pratique (bonne usinabilité) pour la fabrication de formes géométriques complexes et une retouche extemporanée de l'implant par le chirurgien pour l'adapter au site d'implantation. Il faut aussi tenir compte des possibilités de stérilisation, de stockage et de coût acceptable. Quoiqu'il en soit, à l'heure actuelle, aucun des biomatériaux proposés ne répond parfaitement au cahier des charges de la prothèse osseuse « idéale ».

De plus, selon la nature du matériau, sa porosité, sa biodégradabilité, la réhabilitation cellulaire peut ne pas être totale. Il s'avère donc nécessaire de promouvoir cette réhabilitation cellulaire et d'assurer une parfaite biointégration de l'implant.

Les nombreux progrès survenus au cours de ces dernières années dans le domaine des biomatériaux, ont contribué à une nouvelle orientation des recherches portant sur la conception de matériaux implantables biologiquement actifs. Ces matériaux peuvent être rendus biologiquement actifs grâce à différents procédés :

• **Par incorporation de facteurs d'adhésion cellulaire, comme les oligopeptides.**

En effet, une voie de recherche qui mobilise de plus en plus d'équipes dans le monde s'inscrit dans l'élaboration de substituts artificiels de tissus osseux prévoyant d'obtenir *in vitro* la colonisation de matrices ostéoconductrices par des cellules d'origine autologue (issue du futur receveur) à potentiel ostéogène : on parle alors de matériaux hybrides. L'affinité des peptides d'adhésion pour les cellules ostéoblastiques est étroitement liée aux intégrines (figure 2) exprimées par celles-ci, spécifiques d'une ou plusieurs protéines de la matrice extracellulaire (figure 3). Des études ont été relevées dans la littérature concernant l'influence d'un revêtement de protéines matricielles (figure 4) ou de peptides contenant le motif RGD présent sur la plupart des protéines de la matrice extracellulaire.

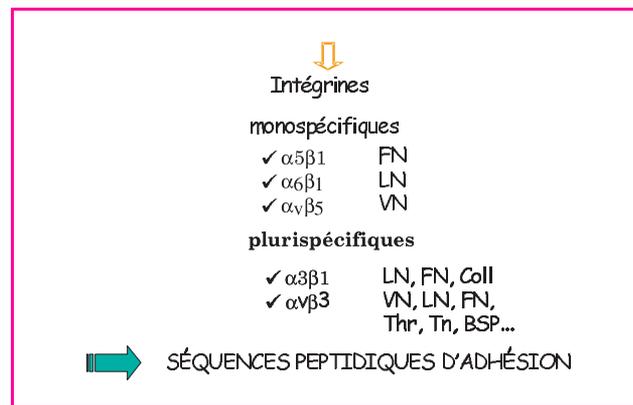


Figure 3 - Protéines d'adhésion impliquées dans la relation cellule/MEC.

- ↳ Laminine : YIGSR, PDGSR, RYV, YKVAV, RGD...
- ↳ Fibronectine : LDV, REDV, RGD...
- ↳ Vitronectine : RGD
- ↳ Collagène de type I : DGEA, RGD...
- ↳ Thrombospondine : VYXG, RGD...
- ↳ Ténascine : RGD...

Figure 4 - Séquences identifiées dans les protéines de la matrice extracellulaire.

• **Par fixation de biomolécules connues pour leurs effets ostéotropiques** : effet mitogène par l'intermédiaire des facteurs de croissance (e.g. IGF-1, FGF-2 et PDGF-BB) ; augmentation de l'activité des cellules osseuses (e.g. TGFβ1 augmente la synthèse de collagène) ; favoriser l'ostéoinduction (e.g. BMPs). La délivrance d'une ou plusieurs de ces biomolécules qui jouent un rôle essentiel au niveau de l'ostéogenèse, directement à l'interface tissu-implant, peut ainsi favoriser la formation osseuse. Il reste cependant à maîtriser le mode de greffage pour qu'il n'y ait pas une délivrance incontrôlée du principe actif et que la méthode d'immobilisation n'affecte son activité biologique.

Conclusions

L'élaboration de matériaux bioactifs, c'est-à-dire susceptibles d'orienter spécifiquement le comportement des protéines et/ou cellules à leur contact, demeure une des voies de recherche les plus étudiées actuellement. Ces matériaux sont le plus souvent obtenus par traitement superficiel des matériaux existants. La faisabilité de ces modifications de surface passe par l'utilisation d'outils de caractérisation physico-chimique (mouillabilité, FTIR/ATR, spectroscopie de photoélectrons, utilisation de traceurs radioactifs...) permettant de contrôler l'état de surface et de pouvoir relier cet état à une réponse biologique des cellules ou des tissus le colonisant.

Étude *in vitro* de la relation cellule/matériau : application à la réparation du tissu osseux

La séquence des événements biologiques conduisant à une réparation complète de l'os après fracture a été maintes fois décrite. De façon très générale, après une réaction inflammatoire qui facilite la résorption des tissus lésés, on observe la formation d'un tissu fibro-conjonctif au sein duquel se développe un lit capillaire qui permet le recrutement des précurseurs et/ou la différenciation des cellules spécialisées. Lors de l'utilisation d'un matériau de comblement osseux, c'est cette dynamique biologique qu'il s'agit de favoriser pour **optimiser l'intégration de l'implant**.

Jusqu'à présent, les critères pris en compte dans le choix des matériaux de comblement osseux étaient la **biocompatibilité** et les **propriétés mécaniques**. Depuis quelques années, un autre critère est considéré, il s'agit de la **bioactivité**. Cette dernière notion est étroitement liée à la relation cellule/matériau, dont une des réponses précoces est **l'attachement**, puis **l'adhésion** des cellules sur ces

différents supports. La connaissance des mécanismes mis en jeu dans cette réponse cellulaire est donc très importante car elle conditionne les phénomènes de réhabilitation cellulaire et donc de biointégration de l'implant.

La fonctionnalisation de matériaux par des peptides d'adhésion de type RGD, comme cela a été présenté dans le chapitre précédent, devrait jouer une fonction importante au cours des différentes étapes de la relation cellule/matériau qui vont conduire à la synthèse d'un tissu ostéoïde au sein de ces matrices, à savoir :

- l'attachement et adhésion cellulaire,
- la colonisation cellulaire du matériau,
- la synthèse du tissu ostéoïde.

Attachement et adhésion cellulaire

Les protéines impliquées dans la relation cellule-matrice

L'élaboration *in vitro* de matériaux artificiels hybrides constitués d'une matrice artificielle d'origine synthétique ou naturelle et d'une composante cellulaire ostéogénique, fait appel dans un premier temps aux propriétés d'attachement des cellules à cette matrice. Les cellules peuvent présenter alors des morphologies différentes. Certaines sont bien étalées, présentent un corps cellulaire arrondi et des expansions cytoplasmiques importantes, alors que d'autres restent arrondies. Ce changement de forme peut apparaître non seulement comme une conséquence d'une activité cellulaire modifiée, mais inversement peut être responsable de modifications profondes de leur métabolisme.

Plus particulièrement, les variations de contraintes mécaniques ont des conséquences directes sur le phénomène d'adhésion et de métabolisme cellulaire. De nombreuses études *in vivo* ont montré que d'une part, les forces mécaniques sont transmises à la cellule en partie par le biais de la matrice extracellulaire et d'autre part, que les cellules exercent des forces rétractiles sur la matrice extracellulaire du fait de l'existence de forces intracellulaires liées au cytosquelette.

Ces forces physiques ne peuvent être transmises qu'entre des éléments qui sont connectés. **Les intégrines** sont des glycoprotéines transmembranaires constituées de deux sous-unités α et β , et relient physiquement les protéines du cytosquelette associées à l'actine (taline, vinculine, paxilline, α -actinine) à la matrice extracellulaire composée de collagène, de laminine, de vitronectine, de fibronectine, etc. Au moment de l'attachement des cellules, leur regroupement forme des plaques d'adhésion (ou contacts focaux). Ces plaques d'adhésion sont sensibles aux changements d'environnement mécanique et participent à la mécanotransduction dans la cellule ostéoblastique. En effet, la cascade d'événements qui accompagne leur formation est modifiée lors de la diminution ou de l'augmentation des contraintes mécaniques. Ces événements comprennent la réorganisation du cytosquelette (microfilaments), des modifications de forme qui en résultent, la transcription des gènes de réponse précoce, des changements induits sur le cycle cellulaire, et enfin l'évolution de la différenciation ostéoblastique incluant des modifications dans la transcription de gènes plus tardifs. *In vivo*, les conséquences à l'échelon tissulaire se traduisent par des modifications de la masse et/ou de l'architecture osseuse, changeant ainsi le comportement biomécanique de l'os.

Les intégrines sont donc capables de transduction du signal au même titre que des récepteurs hormonaux et leur situation privilégiée entre cellule et matrice en font de bons

candidats comme **mécanorécepteurs** et transmettent à la cellule les changements de son environnement mécanique. Si l'on s'intéresse aux mécanismes de reconnaissance de ces glycoprotéines transmembranaires à la matrice extracellulaire, pour certaines intégrines, les séquences de type RGD portées par la plupart des éléments de la matrice extracellulaire jouent un rôle majeur dans cette mécanotransduction. L'affinité des peptides d'adhésion de type RGD pour les cellules ostéoblastiques est de ce fait étroitement liée aux intégrines exprimées par celles-ci. Quelques données rapportées dans la littérature montrent une différence de reconnaissance de peptides de type RGD par des ostéoblastes issus d'os trabéculaire humain. Ainsi, il y aura lieu de sélectionner une séquence peptidique, de longueur et de structure (linéaire ou cyclique) déterminées, spécifique du type cellulaire que l'on veut recruter.

L'ensemble de ces données est important à considérer dans le domaine des biomatériaux. En effet, lors de l'implantation d'un matériau hybride dans une lacune osseuse, selon le site d'implantation, ces matériaux « cellularisés » seront soumis à différentes contraintes mécaniques. L'ostéogénèse et la qualité de l'os néoformé seront étroitement liées aux variations des contraintes mécaniques qui seront exercées sur ce matériau cellularisé et pourraient être améliorées par la présence de peptides d'adhésion immobilisés à la surface des matériaux activant les intégrines, mécanotransducteurs de la réponse biologique.

Quantification de l'adhésion cellulaire

La quantification de l'adhésion cellulaire pourra être étudiée par les méthodes suivantes :

- quantification du nombre de cellules adhérentes (dosage d'activité enzymatique lysosomiale, test au MTT),
- présence des contacts focaux (immunomarquage de la vinculine et des phosphotyrosines),
- recherche des intégrines exprimées ou sollicitées par la fonctionnalisation (RT-PCR, immunofluorescence).

Étude *in vitro* de la colonisation cellulaire des matériaux

Suite à l'attachement et à l'adhésion des cellules recrutées par les peptides immobilisés, la colonisation cellulaire du matériau en surface et au centre de celui-ci reste un critère absolu pour la biointégration de cette unité. Il apparaît évident que la porosité du matériau joue en outre un rôle essentiel dans cette réhabilitation cellulaire après implantation. La prolifération cellulaire au sein d'un matériau de substitution peut être suivie qualitativement par microscopie électronique à balayage et quantitativement par incorporation de [³H]-thymidine dans les cellules. Ainsi, selon le matériau, le ligand sélectionné pour fonctionnaliser la surface et la population cellulaire utilisée pour les essais *in vitro*, la colonisation cellulaire du matériau pourra être variable.

Étude du phénotype cellulaire

La bioréactivité d'un matériau de comblement osseux ne peut être confirmée que si ce dernier favorise ou maintient le phénotype ostéogène des cellules le colonisant. Pour cela, des techniques d'hybridation *in situ* ou d'immunomarquage s'avèrent nécessaires pour confirmer le phénotype des

cellules et s'assurer que le ligand sélectionné pour les modifications de surface ne modifie pas *via* l'activité des intégrines et des **voies de signalisation intracellulaire** (libération de seconds messagers, Ca²⁺, MAPK...) l'expression génique des cellules recrutées sur ces matériaux et la synthèse des protéines matricielles.

Néanmoins, ces analyses in vitro, ne permettent pas d'évaluer d'autres critères fondamentaux à la qualité d'un biomatériau, à savoir de « conduire » la formation d'un tissu osseux présentant les meilleures caractéristiques biomécaniques possibles et offrir une parfaite ostéointégration. Ces propriétés sont essentielles quant à l'utilisation de tels matériaux hybrides dans des sites osseux subissant de fortes contraintes mécaniques, les micromouvements de l'implant induisant de plus une microencapsulation. Les études expérimentales constituent alors des outils précieux pour valider l'originalité et la faisabilité de tels modèles d'autogreffes cellulaires.

Bibliographie

- Anselme K., Osteoblast adhesion on biomaterials, *Biomaterials*, **2000**, *21*, p. 667.
- Cahn R.W., Haasen P., Kramer E.J., *Medical and dental materials*, D.F. Williams ed., Weinheim, New York, Basel, Cambridge, VCH, **1992** (*Materials science and technology*, vol. 14).
- Dee K.C., Anderson T.T., Bizios R., Osteoblast population migration characteristics on substrates modified with immobilized adhesive peptides, *Biomaterials*, **1999**, *20*, p. 221.
- Gronowicz G., Derome M., Synthetic peptide containing Arg-Gly-Asp inhibits bone formation and resorption in a mineralizing organ culture system of fetal rat parietal bones, *J. Bone and Mineral Res.*, **1994**, *9*(2), p. 193.
- Hynes R.O., Integrins: a family of cell surface receptors, *Cell*, **1987**, *48*, p. 549.
- Hynes R.O., Integrins: versatility, modulation and signalling in cell adhesion, *Cell*, **1992**, *69*, p. 11.
- Ikada Y., Surface modification of polymers for medical applications, *Biomaterials*, **1994**, *15*, p. 725.
- Majeska R.J., Port M., Einhorn T.A., Attachment to extracellular matrix molecules by cells differing in the expression of osteoblastic traits, *J. Bone and Mineral Res.*, **1993**, *8*(3), p. 277.
- Puleo D.A., Nanci A., Understanding and controlling the bone implant interface, *Biomaterials*, **1999**, *20*, p. 2311.
- Ruoslahti E., Pierschbacher M.D., New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins, *Science*, **1987**, *238*, p. 491.



M.-C. Porté-Durrieu

Marie-Cristine Porté-Durrieu* est chargée de recherche INSERM et **Joëlle Amédée** est directeur de recherche INSERM dans le Laboratoire Biomateriaux et réparation tissulaire de Bordeaux dirigé par **Charles Baquey**.



J. Amédée



C. Baquey

* INSERM U.443, Biomateriaux et réparation tissulaire, Université Victor Segalen, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex.
E-mail : porte@bordeaux.inserm.fr