

Les biomatériaux fluorés pour la chirurgie cardio-vasculaire

Charles Baquey et Robert Guidoin

Résumé

Le développement des matériaux macromoléculaires et de leurs applications, consécutif à celui de la pétrochimie au XX^e siècle, n'a pas ignoré le secteur biomédical, où ces matériaux occupent une large place parmi les dispositifs dont disposent médecins et chirurgiens pour traiter leurs patients. Parmi ces dispositifs, certains sont à usage unique (seringues, tubulures de perfusion...); d'autres sont introduits dans le corps des patients pour une durée *a priori* illimitée (prothèses articulaires, substituts vasculaires, cristallins artificiels, fils de suture...). Dans le domaine cardio-vasculaire, l'usage de biomatériaux polymères a induit des progrès considérables, avec notamment les substituts artériels à base de textiles synthétiques qui ouvrent une alternative thérapeutique au remplacement de segments artériels lésés. Le polytéréphtalate d'éthylène (PET) occupe une position dominante parmi les matériaux utilisés pour cette application. Il est fortement concurrencé par le polytétrafluoroéthylène expansé (PTFE), connu pour son inertie chimique et sa grande stabilité thermique et qui possède beaucoup d'atouts par rapport au PET (biostabilité, stérilisable par la chaleur), même si comme ce dernier, il ne répond pas parfaitement au cahier des charges à satisfaire pour la confection de substituts artériels. Il est toutefois envisageable de pallier ce déficit d'adéquation sur certains points en pratiquant des traitements de surface propres à améliorer son hémocompatibilité ou en s'adressant à d'autres polymères fluorés.

Mots-clés

Biomatériaux, polymères fluorés, chirurgie cardio-vasculaire.

Abstract

Fluorinated biomaterials for cardiovascular surgery

The biomedical area did not miss the tremendous development of macromolecular materials and their applications which has followed the rapid expansion of petrochemistry during the XXth century. These materials are widely used to design a lot of medical devices which are at physicians' disposal to care patients. Some of these devices are disposable (syringes, tubings...), whereas others are implanted in the body for an unlimited time (joint prostheses, vascular substitutes, artificial lens, suture thread...). Considering the cardio-vascular area, the introduction of polymeric materials induced outstanding advances, as the design of arterial substitutes from synthetic fabrics, thus opening a new therapeutic option for the replacement of diseased arterial segments. The polyethyleneterephtalate (PET) takes a prominent place among the materials used for this application, but it meets the strong competition of the expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE), which has many assets (biostability, heat sterilisable) in comparison to the PET, even if like the latter, it does not satisfy all the requirements a material used for the making of arterial substitutes has to comply with. However different approaches are proposed in order to improve the situation, either surface processings specifically designed to increase the PTFE hemocompatibility, or the choice of other fluorinated polymers.

Keywords

Biomaterials, fluorinated polymers, cardiovascular surgery.

Du fait de lésions congénitales ou d'une pathologie évolutive de la paroi, les artères peuvent devenir impropres à un acheminement satisfaisant du sang vers les organes et les tissus et exposer les patients concernés à un infarctus du myocarde par exemple, ou bien à une rupture d'anévrisme entraînant une hémorragie souvent fatale. Depuis les travaux pionniers de Gluck qui ouvrirent la voie à la chirurgie vasculaire moderne en pratiquant pour la première fois le remplacement d'un segment de carotide par un greffon veineux d'origine autologue* [1], ces patients peuvent bénéficier d'une chirurgie réparatrice ou de remplacement, disposant de matériels. Elle ne répond sans doute pas complètement au cahier des charges dont il va être question plus loin, mais permet toutefois de pallier certains des déficits fonctionnels dont ils souffrent. A la suite des travaux de Gluck, les matériaux les plus divers, y compris métaux et verre, furent utilisés pour fabriquer des substituts vasculaires; mais ce n'est qu'en 1952 que Woorhees *et al.* rapportèrent les premiers

résultats obtenus avec des prothèses souples fabriquées à partir d'un matériau non biologique [1].

L'analyse qui va suivre met en évidence les critères à satisfaire par un matériau utilisé au contact du sang circulant et plus particulièrement par un substitut artériel, à la lumière des connaissances acquises sur la relation sang circulant/paroi. Cette démarche rationnelle, essentiellement documentée par des études postérieures à 1970, n'est cependant pas celle qui a prévalu, les chirurgiens ayant adopté vingt ans plus tôt des solutions pragmatiques basées notamment sur l'emploi de matériaux polymères parmi lesquels le polytéréphtalate d'éthylène (PET), puis le polytétrafluoroéthylène (PTFE) se sont rapidement imposés.

Relation sang/paroi

Les interactions du sang, ou plus précisément des macromolécules du plasma et des cellules sanguines, avec

Glossaire

Les mots indexés dans le glossaire sont repérés par un * lors de leur première citation dans le texte.

Anaphylatoxines : molécules produites au cours de la mise en œuvre des réactions de défense de l'organisme contre des éléments étrangers.

Anastomose : raccord vaisseau naturel/prothèse.

Artérite de stade III ou IV : déficit fonctionnel des artères, notamment des membres inférieurs, se traduisant par des signes cliniques dont la sévérité s'apprécie en particulier par le périmètre de marche du patient (longueur du parcours réalisable avant l'apparition de douleurs dans les jambes).

Autologue : se dit d'un tissu ou de cellules provenant de son organisme à soi et administré(s) à soi.

Compliance mécanique : capacité de dilatation circonférentielle relative sous l'effet d'un gradient de pression (voir *tableau I*).

Embole : corps solide, liquide ou gazeux, étranger ou non, qui, entraîné par la circulation, oblitère un vaisseau et provoque une embolie ou une lésion des tissus normalement irrigués par ce vaisseau.

Endothélisation endoluminale : recouvrement de la face interne (en regard de la lumière du conduit) d'un vaisseau ou d'une prothèse artérielle par une monocouche de cellules endothéliales.

Endothélium : couche de cellules, dites endothéliales, qui tapissent la face interne de la paroi des vaisseaux, et constituant l'intima.

Femoro-poplité : désigne la portion d'artère dont le trajet emprunte la face postérieure du genou.

Fibrine : la fibrine résulte de la transformation du fibrinogène, protéine en solution dans le plasma sanguin (3 g/L). Sous l'effet de la thrombine en particulier, les molécules de fibrinogène sont amputées de fragments peptidiques générant de ce fait ce que l'on appelle des « monomères de fibrine » aptes à s'assembler sous l'influence d'un facteur enzymatique particulier pour donner un réseau de fibrine insoluble qui constitue l'armature du caillot sanguin.

Hyperplasie péri-anastomotique : prolifération anormale des cellules de la paroi artérielle au voisinage d'une anastomose.

Invasion transmurale : développement de capillaires sanguins à travers la paroi de la prothèse.

Néointima : structure tissulaire qui recouvre plus ou moins complètement la surface interne des prothèses artérielles, et qui exprime des fonctions très éloignées de celles d'une intima naturelle (voir *endothélium*) du fait de l'absence de cellules endothéliales.

Phénomènes de vortex : tourbillons localisés d'un fluide en mouvement (écoulement) résultant de singularités géométriques du conduit.

Réseau vaso vasorum : réseau de capillaires sanguins qui permet l'irrigation sanguine de la paroi d'un vaisseau à partir du sang circulant dans ce vaisseau.

Rôle chimiotactique : susceptible d'induire la migration d'une cellule (un globule blanc par exemple) guidée par le gradient de concentration de la substance en cause ; la cellule cherche à se rapprocher de la source génératrice de la dite substance, un site inflammatoire en général.

la paroi d'une prothèse sont gouvernées par plusieurs paramètres : la morphologie et les caractéristiques physico-chimiques superficielles de la paroi prothétique d'une part, et les conditions d'écoulement du sang dans la prothèse d'autre part.

Rôle de la tension superficielle

La tension superficielle ou l'énergie libre superficielle d'un matériau correspond à la capacité résiduelle de liaison

de sa surface. Ce paramètre, le plus souvent composite, résulte de la contribution de divers types ou groupes d'atomes constituant des sites hydrophobes ou hydrophiles, chargés ou polaires. Ainsi, la plupart des surfaces peuvent être décrites comme une mosaïque dont les éléments contribuent localement et de manière spécifique à la capacité résiduelle de liaison de l'ensemble. Les caractéristiques individuelles de ces éléments et leur répartition microtopographique déterminent, à travers une première série d'interactions avec l'eau et les petits solutés, la nature et le mode d'adsorption des protéines plasmatiques lorsque le sang vient en contact avec le matériau en cause.

Scénario des interactions sang/matériau

La phase initiale de ce scénario qui vient d'être décrite peut être à l'origine de changements de conformation des protéines au cours de leur adsorption [2], et éventuellement de leur activation quand le changement conformationnel subi est propice à leur interaction avec une autre protéine. C'est ainsi que peut s'amorcer une suite de réactions en cascade conduisant à la génération de thrombine, enzyme pivot de la coagulation du sang. Des mécanismes similaires peuvent induire l'activation du système du complément (appelé ainsi parce qu'il assure la défense de l'hôte vis-à-vis d'intrus en complément du système immunitaire), conduisant à la génération d'anaphylatoxines* qui ont entre autres effets un rôle chimiotactique* vis-à-vis des globules blancs et la capacité d'induire l'adhérence de ces cellules à la paroi des vaisseaux. Les plaquettes sanguines adhèrent volontiers à des surfaces étrangères (cette adhérence pouvant être abolie par un film d'albumine pré-adsorbée sur ces surfaces [3]), ce qui provoque leur activation, un processus auto-accélééré responsable de leur agrégation et générateur de thrombine.

Rôle de la morphologie superficielle et des conditions d'écoulement du sang sur ses interactions avec un matériau

Pour les matériaux compacts ou poreux à porosité fermée, il est préférable que la surface en contact avec le sang soit la plus lisse possible afin de limiter les risques de traumatisme auxquels se trouveraient exposées les cellules sanguines. S'agissant de matériaux poreux tels les tricots ou tissus de polytéréphtalate d'éthylène (PET), ou les pseudo-feutres de polytétrafluoroéthylène expansé (PTFEe) dont il va être question plus loin, tous matériaux dont la surface est pour le moins accidentée à l'échelle des dimensions des cellules sanguines, la pratique chirurgicale abolit les effets de cette morphologie en exploitant le recouvrement de la surface du matériau par une couche de fibrine* imperméable et relativement lisse, recouvrement consécutif à la coagulation du sang au contact du matériau.

Les interactions du sang avec un matériau, et les phénomènes d'adsorption des protéines plasmatiques en particulier, dépendent également des modes d'écoulement et du taux de cisaillement résultants [4] qui prévalent au voisinage de sa surface, et qui sont modulés par les caractéristiques morphologiques de celle-ci. En effet, et selon Léonard [5], les concentrations en protéines actives de la coagulation dans la zone interfaciale sont fortement

dépendantes des conditions locales d'écoulement, car elles résultent à la fois de phénomènes biochimiques et de phénomènes de transport (*convection/diffusion*) qui peuvent concentrer des espèces activées préférentiellement en certains points. Parallèlement, plaquettes et leucocytes (polynucléaires neutrophiles et monocytes) peuvent être activés à leur tour par ces fortes concentrations locales de protéines activées de la coagulation, et à l'occasion des collisions intercellulaires favorisées par des flux turbulents ou des flux captifs caractéristiques de phénomènes de vortex*.

Nous évoquerons un peu plus loin l'intérêt pour la confection de prothèses vasculaires, de matériaux susceptibles d'être recouverts par un endothélium*, précieux pour ses fonctions anticoagulantes, mais l'expression correcte de celles-ci requiert des conditions adéquates d'écoulement du sang au contact des cellules, les contraintes de cisaillement étant susceptibles de modifier leur activité de synthèse et de sécrétion.

Toutes ces considérations indiquent combien il est important dans la conception d'un substitut vasculaire de s'attacher à ce que ses propriétés mécaniques dynamiques soient les plus proches possibles de celles des vaisseaux sur le trajet duquel il est interposé, afin que le flux sanguin qui le traverse ne subisse pas de perturbations propres à se traduire par l'apparition de zones de turbulences ou de vitesses de cisaillement élevées à la paroi.

Cahier des charges d'un biomatériau à usage cardio-vasculaire

Quelle que soit l'application visée en matière de réparation ou de substitution vasculaire, plusieurs exigences fondamentales doivent être satisfaites. Les matériels utilisés pour le remplacement des artères (et donc les matériaux constitutifs de ces matériels) doivent avoir une résistance mécanique suffisante pour supporter pendant des années les contraintes exercées par la pression sanguine pulsée. Ils doivent avoir une hémocompatibilité adéquate, critère d'autant plus facile à satisfaire que les vaisseaux à réparer ou à remplacer ont un plus grand diamètre. Enfin, ils doivent être biocompatibles, c'est-à-dire capables de promouvoir l'adhérence et la cicatrisation des tissus adjacents sans inflammation ni fibrose excessive ou autres effets indésirables. Les matériaux chimiquement stables et inertes comme les polyesters, de type PET, et le polytétrafluoroéthylène peuvent donc s'avérer avantageux. La mise en œuvre de ces matériaux sous forme de textiles tissés ou tricotés pour le PET et le PTFE (initialement), ou sous forme non tissée pour le PTFE, conduit à l'obtention de conduits tubulaires à paroi poreuse facilitant cette cicatrisation. En fait, la porosité pariétale permet une invasion transmurale* de capillaires sanguins, susceptibles de constituer une source de cellules pour l'endothélialisation endoluminale* et d'assurer l'alimentation en oxygène et en nutriments de la néointima* comme le fait le réseau *vasorum** à travers la paroi des vaisseaux natifs. Cette microvascularisation pariétale contribue à renforcer les défenses de l'hôte contre l'infection dont le risque est objectivement accru par l'implantation d'une prothèse à la surface de laquelle les bactéries adhèrent volontiers. La résistance à l'adhésion bactérienne constitue donc aussi un critère de sélection pour ces biomatériaux en général, et pour les matériaux de prothèses vasculaires en particulier.

Il faut naturellement trouver un compromis entre les avantages apportés par cette porosité et la perte de sang consécutive à la mise en charge de la prothèse. En fait, la fuite sanguine s'arrête du fait de la coagulation du sang au contact de la surface artificielle ; la perte ayant toutefois été, à juste titre, jugée inacceptable compte tenu des risques transfusionnels auxquels elle pouvait exposer les patients, les fabricants ont proposé à partir des années 80 des prothèses à paroi étanche, l'étanchéité étant assurée par une imprégnation du matériau poreux par une solution d'albumine [6] ou de collagène, la protéine absorbée étant réticulée dans un second temps. Ce réticulum protéique étant progressivement résorbé *in vivo* en quelques jours, la porosité structurelle redevient disponible pour un envahissement capillaire éventuel.

Une compliance mécanique* (voir *tableau I*) équivalente à celle des artères naturelles est aussi une qualité attendue de la part des prothèses artérielles chargées d'acheminer un flux sanguin pulsatile. L'onde de pression associée à ce flux doit pouvoir transiter au travers d'un segment vasculaire sans être perturbée par des sauts d'impédance mécanique (responsables potentiels de l'apparition d'ondes réfléchies énergétiquement pénalisantes) dus à des variations de compliance. Les propriétés viscoélastiques de leur paroi composite permettent en effet aux artères naturelles d'accroître leur diamètre sous l'influence d'une augmentation de la pression sanguine de manière non linéaire : plus la pression augmente, plus l'accroissement relatif de diamètre est faible (*tableau I*). Cette similitude de compliance entre artère naturelle et prothèse empêche(ra)it la conversion du régime laminaire de flux sanguin en régime turbulent lors de la traversée des anastomoses (raccord vaisseau naturel/prothèse), le régime turbulent étant responsable de variations importantes du taux de cisaillement au voisinage de la paroi dont les conséquences, déjà évoquées, sont dommageables à plus d'un titre (lésions intimes, activation plaquettaire, hyperplasie péri-anastomotique*, formation de faux anévrysmes...).

Tableau I - Évolutions comparées de la compliance d'une artère naturelle et d'une prothèse vasculaire en PTFEe, en fonction de la pression sanguine.

Compliance : capacité de l'artère à augmenter son volume sous l'effet de l'accroissement de la pression sanguine

$$\frac{\Delta V / V \times 100}{\Delta P} \quad \text{en \% / mm Hg}$$

Pression sanguine (mm Hg)	60	80	100	120
Artère fémorale	6,5	4,7	4,1	3,8
PTFEe	0,9	0,85	0,78	0,8

Enfin, les substituts artériels artificiels doivent pouvoir être raccordés aux vaisseaux de l'hôte par suture (*figure 1*), le seul procédé dont dispose le chirurgien en l'occurrence, le raccordement ainsi effectué devant être stable dans le temps et étanche. C'est cette dernière condition qui a été déterminante de l'intérêt porté par les chirurgiens aux matériaux textiles synthétiques, tissés ou non, ou tricotés. Les paragraphes qui suivent retracent les différentes étapes de l'évolution des matériaux à usage cardio-vasculaire et présentent quelques solutions prospectives envisagées pour améliorer leurs performances.

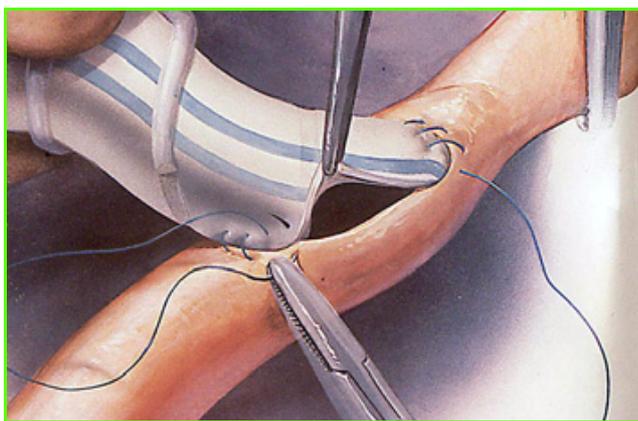


Figure 1 - Raccordement par suture d'une prothèse vasculaire en PTFEe à un vaisseau naturel *ex vivo*.

Du PTFE aux prothèses vasculaires en Téflon microporeux

Parmi ces matériaux, deux polymères – le polytéréphtalate d'éthylène (PET) et le polytétrafluoroéthylène (PTFE) – occupent une place prépondérante, et c'est naturellement du second, découvert en 1938 par Roy J. Plunkett, dont il sera surtout question ici. La perfluoruration de l'éthylène génère le monomère vinylique à la base de l'homologue perfluoré du polyéthylène (PE), et selon la teneur en propylène de l'hydrocarbure de départ, d'homologues perfluorés de copolymères statistiques d'éthylène et de propylène (Téflon FEP). Compte tenu de la forte énergie des liaisons C-F, le PTFE est extrêmement stable ; de masse moléculaire élevée, il est insoluble dans tous les solvants organiques usuels, et résistant à des températures relativement hautes pour un polymère, puisqu'il peut être utilisé en service continu à 260 °C. Compte tenu de la forte électronégativité du fluor, il est également ininflammable et doté d'une grande inertie chimique en général. C'est ainsi que son énergie libre superficielle (18 ergs/cm²) est la plus basse comparée à celle des matériaux polymères usuels et en fait le matériau polymère hydrophobe de référence ; cette hydrophobie est vraisemblablement responsable des changements conformationnels (dont les conséquences biologiques ont déjà été évoquées) subis par les protéines s'adsorbant à sa surface. Son point de fusion supérieur à 320 °C et sa viscosité exceptionnellement élevée à l'état fondu interdisent sa mise en œuvre par les procédés utilisés pour les thermoplastiques classiques. Un procédé de transformation spécifique, inspiré de la métallurgie des poudres, a donc dû être développé pour élaborer des tubes souples, conformes aux désirs des chirurgiens. Des tubes obtenus par extrusion à haute température d'un mélange de pastilles de PTFE et de naphthalène, assurant initialement un rôle de lubrifiant, sont soumis à des cycles d'étirement sous contrainte thermique ; ce traitement, conduit à température proche du point de fusion, favorise la coalescence des cristallites de PTFE, a pour effet d'éliminer le naphthalène résiduel, et altère fortement la structure de la paroi des tubes en générant une porosité ouverte à pores communicants dont le volume global représente une part significative du matériau, appelé dès lors polytétrafluoroéthylène expansé (PTFEe).

La paroi des tubes souples ainsi obtenus (figure 2) apparaît constituée de couches de courts rubans (quelques

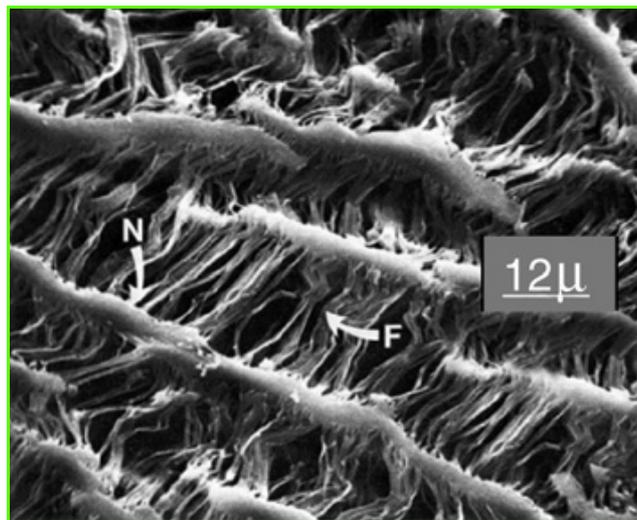


Figure 2 - Structure du PTFEe telle qu'elle apparaît en microscopie électronique à balayage.

microns à quelques dizaines de microns) de polymère circulairement orientés, qui s'entrecroisent pour former des zones plus denses de matière (nodules (N)) et que relie de nombreux et fins filaments ou fibrilles (F), orientés longitudinalement. Les tubes en PTFEe sont tout à fait maniables du point de vue du chirurgien, et suturables en toute sécurité (figure 1). Ils ont cependant l'inconvénient d'être sensibles à la plicature (collabage sous l'effet d'une courbure axiale trop serrée) et à l'écrasement sous l'effet compressif des tissus. Pour empêcher ces phénomènes, certains fabricants ont proposé de haubaner la paroi par un jonc hélicoïdal de polypropylène (figure 3), mais l'effet abrasif constaté de ce dernier sur le Téflon microporeux de la paroi des prothèses en service expose le patient à d'autres risques potentiellement plus graves.

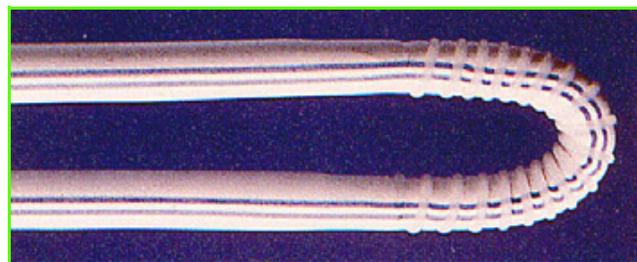


Figure 3 - Prothèse vasculaire en PTFEe renforcée par un jonc de polypropylène qui empêche l'écrasement du conduit en cas de courbure trop serrée.

Place du PTFE dans l'évolution de l'état de l'art du remplacement ou de la réparation des vaisseaux

A l'instar du PET, devenu beaucoup plus populaire par la suite sous des dénominations commerciales variées (Dacron aux États-Unis, Rhodergon en France, Dallon dans les Pays de l'Est), le PTFE a été initialement utilisé sous forme de fils pour confectionner des prothèses vasculaires tissées ou tricotées. Les modèles tissés, dans lesquels deux jeux de fils appelés chaîne et trame s'entrecroisent à angle droit, s'effilochent facilement aux anastomoses*. Pour les modèles

tricotés, dans lesquels les jeux de fils s'entrebrouillent au lieu de s'entrecroiser, l'effilochage est moins important mais demeure très présent, compte tenu des caractéristiques des fibres de polytétrafluoroéthylène.

Dans les modèles originaux proposés par Edwards [7] après les essais d'Harrison [8], les extrémités s'effilocheaient aisément, surtout après une coupe en biseau. Toutefois, les performances cliniques étaient satisfaisantes malgré une cicatrisation aléatoire. Les prothèses conduisirent à des ruptures aux anastomoses lorsque la soie était employée comme suture, cette dernière étant partiellement biodégradable, alors même que le Téflon, lui-même constitutif des fibres, demeure pratiquement inaltérable, même après plusieurs décennies d'implantation [9]. Néanmoins, les prothèses artérielles en PTFE tissées furent rapidement délaissées au bénéfice des prothèses artérielles en fils de polyester (PET), celles-ci devant être concurrencées secondairement par les prothèses en Téflon microporeux, également désigné par le sigle PTFEe ou par ses dénominations commerciales : Gore-Tex®, Impra®, Vitaflon®...

Les prothèses artérielles en Téflon microporeux

Le Téflon microporeux fut d'abord utilisé par Ben Eiseman en 1972 [10] dans les oxygénateurs à membrane des circulations extracorporelles (CEC). Constatant certains avantages liés à l'usage de ce matériau (moindres dommages aux cellules sanguines, pas de déplétion de protéines, peu ou pas de dépôt de caillots ni de libération d'embolus*), l'équipe de Ben Eiseman chercha à étendre ses applications. C'est ainsi qu'elle implanta chez le porcelet des tubes en Téflon microporeux comme substituts de la veine porte, de la veine cave inférieure et de la veine iliaque externe, avec 80 % de perméabilité à deux mois sur 27 procédures. En clinique humaine, trente-deux mois après la pose d'un tel greffon comme substitut de la veine porte chez un patient pancréatectomisé pour cancer, le greffon était toujours perméable. De tels succès incitèrent les deux fabricants majeurs, WL Gore et Impra, et les chirurgiens vasculaires à promouvoir l'emploi de tels conduits comme substituts artériels, et de nombreuses équipes menèrent des études expérimentales qui démontrèrent les performances de ces conduits en différents sites d'implantation.

La première série clinique de pontages femoro-poplités* impliquant quinze patients présentant une artérite sévère de stade III ou IV* et ne disposant pas de veine saphène utilisable, fut rapportée par Campbell en 1976 [11] : le taux de perméabilité à huit mois était de 87 %. Cette prothèse suscita le plus grand intérêt des chirurgiens et Veith [12] se fit le promoteur et le défenseur des prothèses en Téflon microporeux en rapportant une expérience clinique impressionnante. Quelques chirurgiens cardiaques l'employèrent dans des pontages aorto-coronariens, mais cette dernière application fut sans lendemain.

L'analyse de prothèses artérielles en Téflon microporeux recueillies lors d'autopsies ou de réopérations confirme l'excellente biostabilité du matériel, pour autant qu'il ait été posé avec précaution. Les rares ruptures et déchirures observées proviennent soit de la technique chirurgicale, soit de la prolifération fibreuse, plus fréquente dans les modèles non gainés [13-14]. Suite en effet à quelques déconvenues quant à la stabilité de la paroi prothétique, les deux fabricants majeurs déployèrent des efforts considérables pour garantir la stabilité au long cours de ces prothèses

artérielles. WL Gore ajouta une gaine externe très fine, également en Téflon microporeux, et pratiquement étanche.

Comment améliorer les performances fonctionnelles des prothèses artérielles en PTFEe

Compte tenu de ce qui précède, il apparaît que ces prothèses doivent être améliorées sur deux points : au moins l'hémocompatibilité d'une part, qualité indispensable si ces prothèses sont destinées au remplacement d'artères de petit calibre (diamètre < 4,5 mm), et leurs propriétés mécaniques dynamiques d'autre part.

Les solutions proposées au premier de ces points passent par deux approches qui ne s'appliquent d'ailleurs pas spécifiquement au PTFEe dans leur principe. La première considère comme inévitable l'enclenchement de la cascade de la coagulation du sang, génératrice de thrombine dès le contact de celui-ci avec le matériau prothétique, et propose de doter ce dernier, par des modifications chimiques appropriées, de la capacité de catalyser l'inhibition de la thrombine par son inhibiteur circulant naturel, l'antithrombine. Parmi les modifications proposées, figurent la fixation covalente d'héparine [15], glycosaminoglycane (GAG) particulier (*figure 4*) dont l'activité catalytique sur la réaction thrombine-antithrombine est bien connue, ou des polymères synthétiques secondairement fonctionnalisés de manière à leur conférer des propriétés catalytiques mimant celles de l'héparine [16].

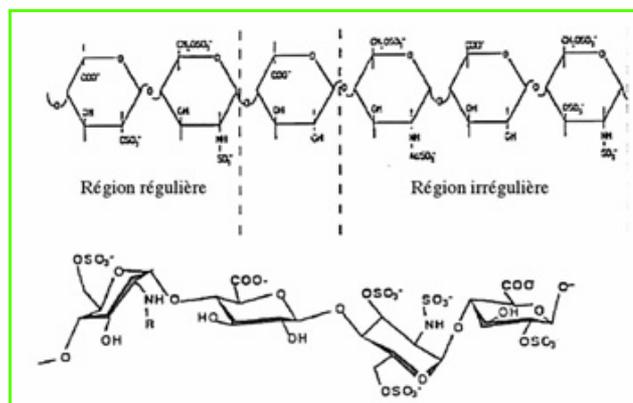


Figure 4 - Structure moléculaire de l'héparine, l'un des rares sinon le seul glycosaminoglycane (GAG) dans lequel certains motifs osamine ont la fonction amine amidifiée par l'acide sulfurique.

La deuxième approche vise la prévention du déclenchement de la cascade de la coagulation sanguine en empêchant, de manière non spécifique, l'adsorption des protéines de la phase contact, et leur activation consécutive aux changements de conformation résultants, compte tenu du caractère fortement hydrophobe du PTFE. Cette prévention pourrait être obtenue de manière pragmatique en pré-adsorbant de l'albumine humaine. De manière plus rationnelle, l'adsorption irréversible de protéines en général, et de protéines de la coagulation en particulier, peut être empêchée par la présence à la surface du PTFE d'une couche hydrophile, dont des molécules de polyéthylène glycol peuvent être le constituant principal. La fixation de ces molécules nécessite une pré-fonctionnalisation superficielle du PTFE pouvant être obtenue *via* le traitement plasma qui

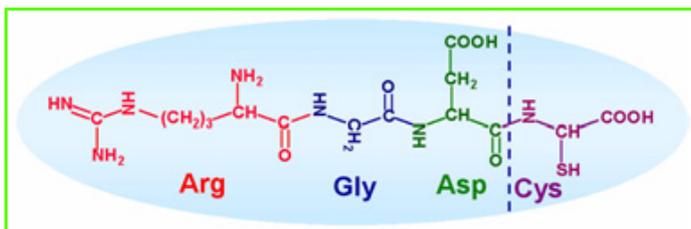


Figure 5 - Exemple d'oligopeptide contenant la triade RGD (arginine-glycine-acide aspartique) et un résidu cystéine terminal, dont le groupe thiol est exploitable pour lier le peptide à des surfaces fonctionnalisées en conséquence.

sera brièvement décrit plus loin. Mais la prévention la plus efficace de la coagulation du sang au contact de la paroi des prothèses artérielles sera sans doute obtenue par le recouvrement *in vitro* de cette paroi par les cellules endothéliales, naturellement chargées de réguler la relation entre le sang circulant et les parois vasculaires. L'obtention d'un tel recouvrement nécessite de doter la surface concernée de propriétés pro-adhésives vis-à-vis de ces cellules ; celles-ci peuvent être apportées par des ligands peptidiques fixés sur cette surface et spécifiquement reconnus par des récepteurs membranaires spécialisés (intégrines) disponibles à la surface de ces cellules. Ces ligands sont caractérisés par la présence dans leur séquence de la triade RGD (arginine-glycine-acide aspartique) (figure 5), triade que l'on trouve en particulier dans la séquence des protéines des matrices extracellulaires (collagène, fibronectine, vitronectine...). De tels ligands peuvent donc aussi être apportés sur une surface prothétique, par enduction de celle-ci, par une solution de collagène ou d'autres protéines des matrices extracellulaires. De façon à mieux contrôler leur accessibilité et leur densité de répartition, des peptides pro-adhésifs de synthèse peuvent être utilisés ; de tels peptides ont pu être fixés par l'intermédiaire d'un bras espaceur ($\text{NH}_2\text{-PEG-NH}_2$) sur du PTFE préalablement fonctionnalisé par greffage d'acide acrylique induit par un traitement plasma, et le gain d'affinité des surfaces ainsi traitées pour les cellules endothéliales a pu être démontré [17].

S'agissant du deuxième critère à considérer pour améliorer les performances fonctionnelles des prothèses artérielles en PTFE, les propriétés mécaniques dynamiques en l'occurrence, les marges de manœuvre sont très limitées compte tenu des caractéristiques mécaniques intrinsèques de ce matériau. Diverses voies ont toutefois été explorées, certaines basées sur une optimisation de la forme (design) des prothèses, d'autres sur le recours à des polymères fluorés ayant un module d'élasticité moins élevé.

En ce qui concerne l'optimisation de la forme, le recours à des prothèses tronconiques (à la place de substituts tubulaires rigoureusement cylindriques), plus conformes à la réalité anatomique des segments vasculaires à remplacer, a été proposé et documenté par des études théoriques et expérimentales. Des prothèses de ce type en PTFE ont été commercialisées, mais leurs avantages cliniques n'ont pas pour autant été démontrés. Le choix d'une section prothétique ovale offre la possibilité d'accroître la compliance des substituts vasculaires du simple fait de l'arrondissement de la section et de l'accroissement concomitant de son aire sous l'effet d'une augmentation de la pression sanguine ; cependant, cette possibilité ne s'est

pas concrétisée par une commercialisation significative de prothèses artérielles conformes à ce concept.

La faible capacité relative d'étirement réversible du PTFE, incompatible avec la confection de substituts artériels compliants, a incité les spécialistes à se tourner vers d'autres matériaux polymères conjuguant l'inertie chimique et la biostabilité du PTFE avec un comportement mécanique se rapprochant de celui des élastomères. Dès lors, le polydifluorure de vinylidène (PVDF) et surtout les copolymères de PVDF et de HFP (hexafluoropropylène), de par leurs propriétés pseudo-élastomères, ont retenu leur attention. Pour l'instant, seul le PVDF disponible commercialement sous forme de fils, contrairement aux copolymères PVDF-HFP, et permettant de ce fait de confectionner des conduits tubulaires tricotés préfiguratifs de substituts vasculaires, a fait l'objet d'études visant l'amélioration de son hémocompatibilité conformément aux principes exposés précédemment [18].

Conclusion

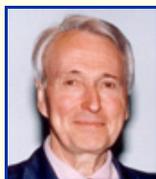
Trois décennies après leur introduction, les Téflons microporeux font plus que jamais partie de l'« armementarium » des chirurgiens vasculaires, que ce soit pour les dérivations femoro-poplitées [11-12] ou pour les dérivations artério-veineuses pour l'hémodialyse [19]. La biostabilité des Téflons microporeux a surmonté l'épreuve du temps et selon les fabricants, plus de deux millions de prothèses en Téflon microporeux ont été mises en place à travers le monde depuis le lancement commercial. Le tube blanc souple auquel les chirurgiens vasculaires se sont accoutumés pour les pontages fémoro-poplités n'a guère subi de modifications depuis son introduction. Des parois plus minces facilitent la pose, l'enduit de gélatine évite les saignements aux points de suture. Ce matériel présente en fait un défi à la logique du chercheur : il n'est pas compliant, il cicatrise peu et mal, il présente très souvent une surface lumineuse colonisée mais passive et susceptible de redevenir thrombogène sous l'effet d'un stimulus [20].

En dépit de résultats cliniques spectaculaires, il n'apparaît pas que les prothèses en Téflon microporeux surpassent objectivement l'autogreffe veineuse, qui demeure la référence indiscutable. Par ailleurs, les études cliniques ne démontrent pas d'avantage réel pour ces prothèses en position fémoro-poplitée par rapport à celles en polyesters. Quoi qu'il en soit, et faute de veine disponible, le chirurgien vasculaire privilégie le Téflon microporeux et pourrait avoir le choix entre divers produits concurrents, dès lors que les brevets originels sont « échus ». Il convient cependant de recommander la prudence avant de sélectionner l'un ou l'autre de ces produits sur la seule base de son prix de vente, et de s'assurer de son équivalence, voire de sa supériorité, aux modèles originaux. Pour des applications encore plus exigeantes, comme le remplacement d'un segment d'artère coronaire, l'absence de matériel prothétique compétent demeure, et le recours à d'autres matériaux (incluant éventuellement d'autres polymères fluorés) et à des stratégies d'élaboration de substituts vasculaires basés sur les concepts de l'ingénierie tissulaire offre sans doute une perspective de solution.

Références

- [1] Dennis C., Brief history of the development of vascular grafts, Modern vascular grafts, P.N. Sawyer (ed.), New York, McGraw-Hill, 1987, p. 1.

- [2] Hoffmann A.S., Principles governing biomolecule interactions at foreign interfaces, *J. Biomed. Mater. Res.*, **1974**, p. 3.
- [3] Bordenave L., Caix J., Basse-Cathalinat B., Baquey C., Ducassou D., Étude radioisotopique de l'affinité plaquettaire de divers matériaux pour l'évaluation de leur hémocompatibilité, *Rech. et Ing. Bioméd.*, **1987**, 9(6), p. 283.
- [4] Kim S.W., Lee R.G., Adsorption of blood proteins onto polymer surfaces, *Applied Chemistry at Protein Interfaces*, R. Baier (ed.), *Adv. Chem.*, **1976**, 145, p. 218.
- [5] Léonard E.F., *Hemostasis and thrombosis*, W. Coleman, J. Hirsch, V.S. Marder, E.W. Salzman (eds), J.B. Lippincott, Philadelphia, **1982**, p. 755.
- [6] Domurado D., Guidoin R., Marois M., Martin L., Gosselin C., Awad J., Albuminated dacron prostheses as improved blood vessel substitutes, *J. Bioeng.*, **1978**, 2, p. 79.
- [7] Edwards W.S., Progress in synthetic graft development: an improved crimped graft of Teflon, *Surgery*, **1959**, 45, p. 298.
- [8] Harrisson J.H., The use of Teflon as a blood vessel replacement in experimental animals, *Surg. Gynecol. Obstet.*, **1957**, 104, p. 81.
- [9] Couture J., Guidoin R., King M., Marois M., Textile Teflon arterial prostheses: how successful are they?, *Can. J. Surg.*, **1984**, 27, p. 575.
- [10] Eiseman B., Birnbaum D., Leonard R., Martinez F.J., A new gas permeable membrane for blood oxygenators, *Surg. Gynecol. Obstet.*, **1972**, 135, p. 732.
- [11] Campbell C.D., Brooks D.H., Webster M.W., Bahnton H.T., The use of expanded microporous polytetrafluoroethylene for limb salvage. A preliminary report, *Surgery*, **1976**, 79, p. 485.
- [12] Veith F.J., Gupta S.K., Ascer E. *et coll.*, Six-year prospective multicenter randomized comparison of autologous saphenous vein and expanded polytetrafluoroethylene grafts in infra-inguinal arterial reconstruction, *J. Vacc. Surg.*, **1986**, 3, p. 104.
- [13] Formichi M., Jausseran J.M., Guidoin R. *et coll.*, Analyse de prothèses artérielles en Téflon microporeux après exérèse chirurgicale, *J. Mal. Vasc.*, **1986**, 11, p. 248.
- [14] Formichi M., Guidoin R., Jausseran J.M. *et al.*, Expanded PTFE prostheses as arterial substitutes in man: late pathological findings in 73 excised grafts, *Ann. Vasc. Surg.*, **1988**, 2, p. 14.
- [15] Baquey C., Beziade A., Ducassou D., Blanquet P., Intérêt du greffage radiochimique de monomères vinyliques pour améliorer l'hémocompatibilité des matériaux artificiels. I. Tentative d'association covalente d'héparine au Dacron, *ITBM*, **1981**, 2(4), p. 378.
- [16] Migonney V., Baquey C., Basse-Cathalinat B., Masson B., Winnock S., Ducassou D., Serne H., Labarre D., Fougnot C., Jozefowicz M., *Life Support Systems*, **1983**, p. 227.
- [17] Baquey C., Palumbo F., Porte-Durrieu M.-C., Legeay G., Tressaud A., d'Agostino R., Plasma treatment of expanded PTFE offers a way to a biofunctionamization of its surface, *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. B*, **1999**, p. 255.
- [18] Marmey P., Porté M.C., Baquey C., PVDF multifilament yarns grafted with polystyrene induced by gamma-irradiation: influence of the grafting parameters on the mechanical properties, *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. B*, **2003**, 208, p. 429.
- [19] Haimov H., Giron F., Jacobson J.H. 2nd, The expanded polytetrafluoroethylene graft: three years' experience with 362 grafts, *Arch. Surg.*, **1979**, 114, p. 673.
- [20] Chignier E., Guidollet J., Heinen Y. *et coll.*, Macromolecular, histological ultrastructural et immunocytochemical characteristics of the neointima developed within PTFE vascular grafts-experimental study in dogs, *J. Biomed. Mat. Res.*, **1983**, 17, p. 623.



Charles Baquey

est directeur de recherche honoraire à l'Unité de recherche Biomatériaux et réparation tissulaire à l'Université de Bordeaux 2*.

Robert Guidoin

est professeur de chirurgie à la Faculté de médecine de Québec au Canada**.



C. Baquey

* Unité de recherche Biomatériaux et réparation tissulaire (Inserm U577), Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex.

Tél. : 05 57 57 14 88. Fax : 05 56 90 05 17. Courriel : charles@baquey.com

** Université Laval, Faculté de médecine, Département de chirurgie (biomatériaux), Pavillon Ferdinand-Vandry, Québec G1K7P4, Canada.

Tél. : +1 (418) 525-4466. Fax : +1 (418) 656-3821. Courriel : robertguidoin@hotmail.com



Original Vectorisation Technologies
dedicated to API
TS PHARMA M.T.S & N.P.T.S Systems
For a new targeting system concept

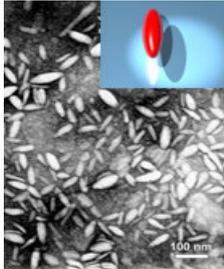
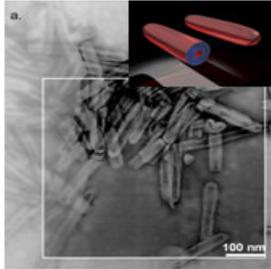
An extensive knowledge in hemifluorinated carriers
dedicated to pharmaceutical and cosmetic active compounds

- Active compounds protection
- Increase bioavailability
- Specific Cell and tissue targeting
- Pharmaco-distribution, modulation of new and existing API
- Increase activity
- Better tolerance

Customer's benefits

- Feasibility studies (economical and technical part)
- Pharmacological in vitro and in vivo studies. selection and validation.
- GMP synthesis
- Pilot batches production and industrial transfer studies

Example of Medical application fields
Oncology : Adriamycine, 5-Fu, Taxol, melphalan...
Neurology : PBN derived antiradical amphiphilic compounds
Protein carrier for vaccine

830 chemin de Vergon, 13 510 Eguilles - France -
tel : +33 (0)4 91 11 88 36 / fax : +33 (0)4 91 11 88 01
email : tspharma@wanadoo.fr