

Les implants chirurgicaux : la céramique au service de l'humain



IMPLANTS DE HAUTE TECHNOLOGIE

Date de création : décembre 2005

Implantation : siège social à Limoges. Deux filiales : I.CERAM SRO (République tchèque), I.CERAM PT (Portugal). Un réseau de distribution dans de nombreux pays européens (Espagne, Italie, Suisse, Benelux, Grèce, Angleterre, Pologne) et non européens (Afrique du Sud, Costa Rica)

Secteur d'activité : conception et fabrication de dispositifs médicaux

Technologie : substituts osseux poreux en alumine utilisés pour le remplacement ou comblement d'os sains pathologiques avec possibilité de délivrance locale de substances actives et/ou de modifications chimiques de surface pour une protection antibatérienne aux longs termes

Fondateur : André Kérisit

Financement, subventions, crédits : subvention d'investissement (soutien de la Région Nouvelle Aquitaine et Bpifrance), Avance remboursable (Bpifrance), Crédit d'impôt recherche (CIR), Crédit d'impôt innovation (CII)

Produits : implants de haute technologie destinés aux différentes articulations du corps humain (cheville, hanche, rachis, épaule...)

Une ambition : devenir le leader mondial dans le traitement des infections osseuses et des métastases osseuses

• www.iceram.fr

non résorbables. Les pièces fabriquées avec cette technologie sont destinées à être utilisées comme comblement osseux. Les caractéristiques de cette céramique sont liées à un procédé de fabrication spécifique qui comporte trois étapes :

- réalisation d'une barbotine qui consiste en la mise en suspension de la poudre minérale d'alumine (Al_2O_3) ;
- mise en forme de cette barbotine ; cette technique permettra de créer le « squelette » céramique poreux ;
- cuisson : étape particulièrement importante puisqu'elle confèrera les propriétés physico-chimiques définitives aux substituts osseux. Le frittage consiste en un traitement thermique haute température, supérieure à 1 500 °C. Au cours de cette étape se développent des liaisons fortes entre les particules permettant d'obtenir les propriétés mécaniques désirées.

Ces trois étapes de fabrication confèrent aux implants CERAMIL® des avantages particuliers permettant leur implantation en chirurgie ou neurochirurgie grâce à :

- une porosité ouverte et interconnectée de 60 %, semblable à celle de l'os spongieux, qui permet la libre circulation des cellules osseuses au sein même de la trame céramique (*figure 2*) ; ces biocéramiques offrent donc une structure idéalement adaptée à l'implantation au cœur du squelette humain [2-4] ;
- une taille de pores variant de 400 à 900 micromètres (μm) de diamètre, qui favorise l'ostéointégration*, couplée à des interconnexions variant de 100 à 500 μm (*figure 3*) ;
- une résistance en compression supérieure à 20 MPa, soit trois fois supérieure à celle de l'os spongieux (7 MPa).

Les implants CERAMIL® sont bio-inertes et leur biocompatibilité – i.e. la capacité des matériaux à ne pas interférer avec le milieu biologique dans lequel ils sont utilisés ni à le dégrader – est totale. Les essais cliniques menés depuis vingt ans confirment les facultés d'ostéointégration et de biocompatibilité de ces biocéramiques. De plus, la résistance mécanique élevée de ces implants permet de s'affranchir de l'usage de matériel d'ostéosynthèse* (réparation d'une fracture avec implantation de matériel tel que plaques, vis...).

Les principaux caractères novateurs des biocéramiques CERAMIL® sont donc :

- une repousse de l'os favorisée grâce à une porosité ouverte et interconnectée : les parois des pores servent de support aux cellules osseuses en orientant leur prolifération (*figure 4*) ; le tissu ne rencontrant pas d'obstacle, ce qui facilite sa néoformation, l'implant CERAMIL® devient partie intégrante de l'os ;
- une résistance mécanique maîtrisée ;
- l'absence de débris d'usure et de fragments : différents essais biologiques et cliniques ont démontré qu'il n'y avait aucun relargage d'alumine ; de plus, aucun ion Al^{3+} n'est libéré par l'implant ;
- l'assurance d'être totalement bio-inertes, contrairement aux produits d'origine animale (corail, nacre, os bovin ou humain) et aux produits de synthèse (phosphocalciques, hydroxyapatite, etc.).

L'innovation CERAMIL®, une céramique remarquable

Depuis sa création, la société I.CERAM a déposé de nombreux brevets (quinze), dont certains sont présentés dans la *figure 1*. Ils concernent des implants prothétiques métalliques pour les articulations, mais aussi des substituts osseux en céramique de la marque CERAMIL® avec, par exemple, l'implant sternal (2015) et la protection des implants contre les bactéries en 2017.

La technologie CERAMIL® [1] (alumine Al_2O_3 poreuse) permet de produire des substituts osseux inertes, biocompatibles et

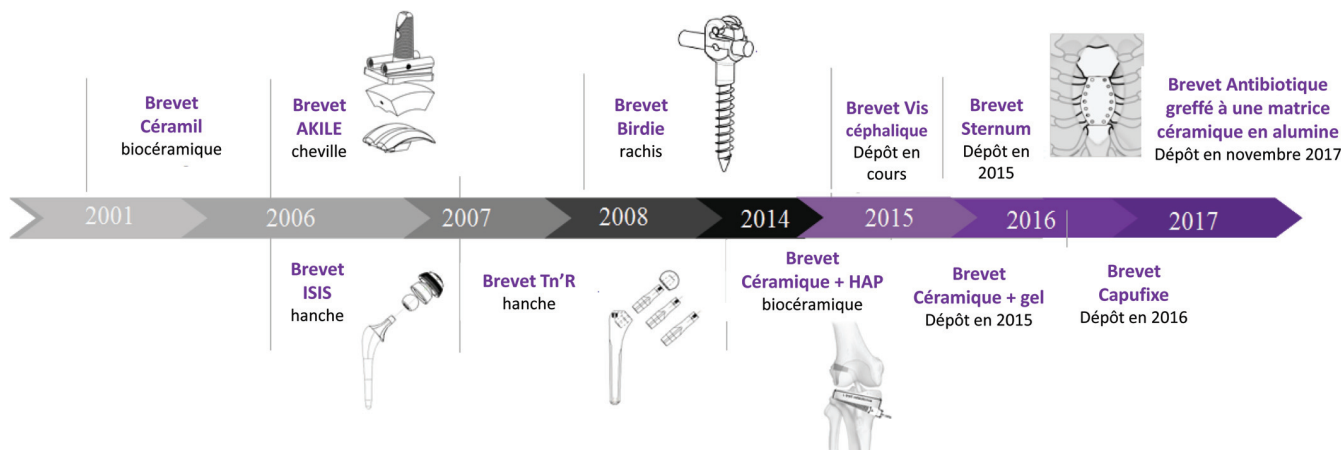


Figure 1 - Évolution des dépôts de brevets par I.Ceram depuis 2001.

Glossaire

Les termes suivis d'un astérisque* sont définis ci-après.

- **Antibioprophylaxie** : il n'y a pas encore d'infection et on souhaite éviter qu'elle survienne.
- **Antibiothérapie** : antibiotique(s) administré(s) pour traiter une infection.
- **Antibiotique** : molécules inhibant la croissance ou détruisant les bactéries.
- **Biofilm** : communauté bactérienne (mono ou multi-espèce) vivant au sein d'un enchevêtrement de molécules secrétées par les bactéries elles-mêmes (matrice). Le biofilm est une forme de vie classique des bactéries qui les protège de l'environnement extérieur (ex : système de défense, antibiotiques...); il leur permet de persister dans un état végétatif et rend difficile, voire impossible, l'éradication de l'infection par les antibiotiques seuls.
- **Colonisation** : fixation de bactéries sur le matériel (étape avant l'infection).
- **Dispositif médical** : instrument, appareil, équipement ou encore logiciel destiné à être utilisé chez l'homme à des fins (notamment) de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement, d'atténuation d'une maladie ou d'une blessure.
- **Infection** : réaction du système immunitaire à une agression par un microorganisme, dont les bactéries.
- **Matérovigilance** : évaluation des incidents et des risques d'incident mettant en cause un dispositif médical. Le système de matériovigilance repose sur un échelon national, piloté par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), et un échelon local confié à des correspondants locaux de matériovigilance situés dans les établissements de santé publics ou privés, des professionnels de santé et des fabricants, tous tenus de signaler les incidents ou risques d'incident dont ils ont connaissance.
- **Médiastinite** : infection rare et grave du médiastin, qui est l'espace du thorax en arrière du sternum.
- **Ostéite** : infection de l'os.
- **Ostéointégration** : connexion structurelle et fonctionnelle directe entre l'os vivant et la surface d'un dispositif médical.
- **Ostéosynthèse** : ensemble des procédés permettant de traiter les fractures et les problèmes mécaniques du squelette.
- **Relargage in situ** : libération du médicament au niveau de la zone d'implantation.

Une collaboration étroite avec le corps médical

C'est grâce à leurs caractéristiques que les biocéramiques CERAMIL® se distinguent dans le marché des produits de substitution osseuse, en répondant de façon précise aux exigences de la chirurgie orthopédique et de la neurochirurgie, en matière de reconstruction osseuse.

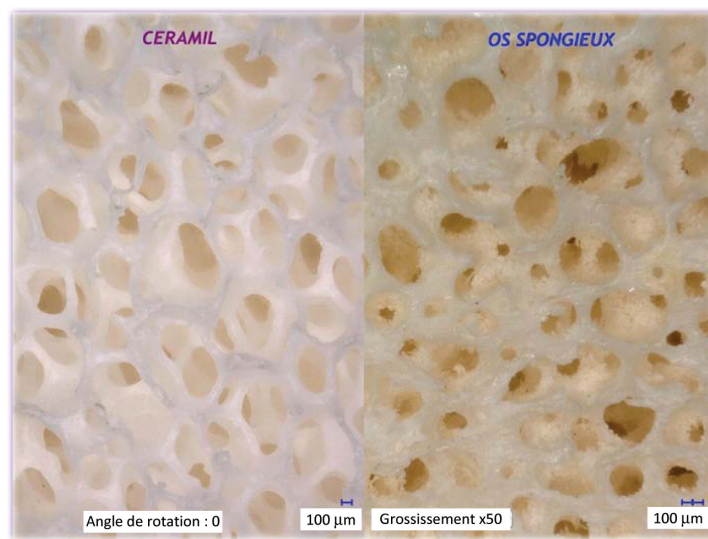


Figure 2 - Comparaison microscopique entre un implant CERAMIL® en alumine poreuse Al_2O_3 (à gauche) et l'os spongieux (à droite).

Depuis 1994, plus de 6 000 implants CERAMIL® ont été posés au cours d'opérations chirurgicales avec un taux d'infection* extrêmement faible et l'absence de matériovigilance* (incidents et risques d'incident résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché).

En 2015, une première mondiale a été réalisée avec l'implantation d'une pièce CERAMIL® de grande taille pour remplacer un sternum [5] (figure 5 p. 58).

Cet implant est utilisé après sternectomie (ablation du sternum), suite à une infection du sternum ou à cause de la présence de métastases osseuses sur le sternum. La sternectomie est une chirurgie complexe avec un fort risque infectieux. L'opération réalisée en 2015 a marqué un tournant dans la chirurgie de remplacement de sternum avec une réduction significative du temps opératoire ainsi que la récupération d'une stabilité de la cage thoracique. En effet, les options thérapeutiques « traditionnelles » utilisées dans le cadre d'une sternectomie étaient limitées (sternum en titane ou pièce en ciment osseux avec fixations métalliques). Cette nouvelle chirurgie utilise une technologie 100 % biocompatible et réhabitable : un sternum complet en céramique poreuse d'alumine.

Après l'implantation d'un dispositif médical*, une infection peut survenir, même après plusieurs années. Dans le cas des infections ostéo-articulaires, les techniques de lutte contre les foyers infectieux sur prothèses combinent en général un

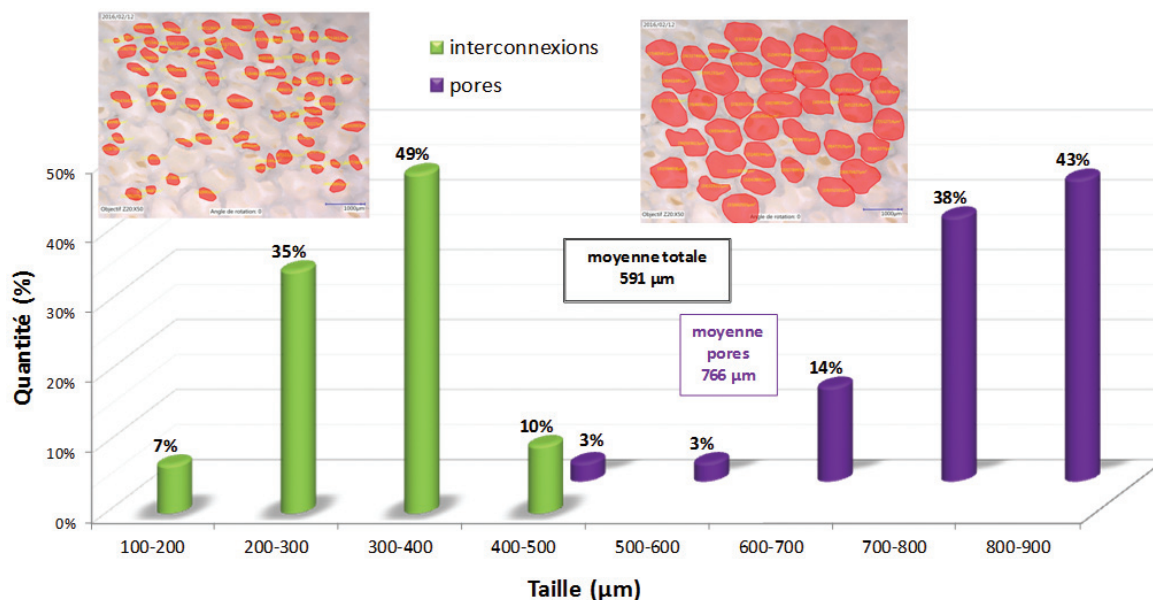


Figure 3 - Représentation de la porosité d'un implant CERAMIL® avec la répartition des diamètres de pores et de leurs interconnexions. En insert : mesure de la taille des interconnexions entre les pores (à gauche) et de la taille des pores (à droite).

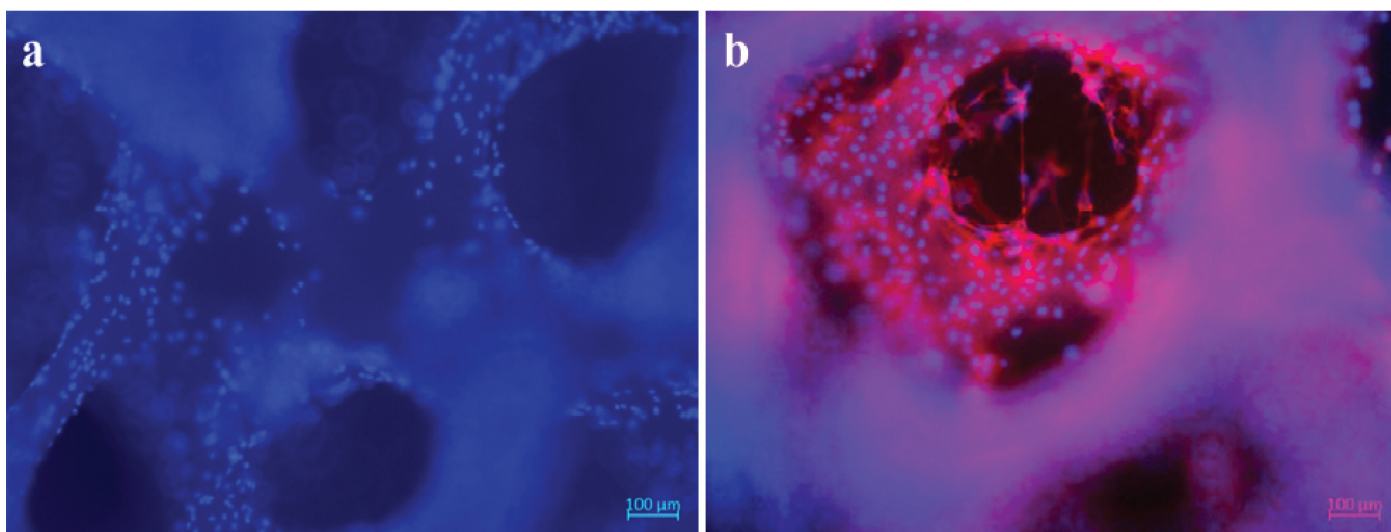


Figure 4 - Photos de microscopie en fluorescence montrant la croissance cellulaire de cellules MC3T3-E1 cultivées *in vitro* sur des implants CERAMIL® : (a) MC3T3-E1 à J14 dont les noyaux sont marqués par du DAPI (4',6-diamidino-2-phénylindole, bleu) ; (b) MC3T3-E1 à J3 dont les noyaux sont marqués par du DAPI et les filaments d'actine des cellules par de la phalloïdine DyLight 594 (rouge).

retrait du matériel infecté et des antibiothérapies* prolongées, car les antibiotiques* diffusent habituellement mal dans le tissu osseux. Même si les taux de guérisons sont supérieurs à 80 % [6-7], les traitements nécessitent l'utilisation de doses importantes d'antibiotiques qui peuvent entraîner des effets secondaires non négligeables et favoriser le développement de résistances bactériennes [8].

La littérature a déjà rapporté que les taux d'infection étaient différents selon les matériaux utilisés pour les dispositifs médicaux. Par exemple, les couples céramique-céramique, utilisés pour les prothèses articulaires, montrent un taux d'infection plus faible que les couples métal-métal ou métal-polyéthylène [9-10]. De manière à essayer de montrer comment la chimie de surface de la céramique CERAMIL® pouvait différer des autres implants orthopédiques (acier inoxydable implantable 316L, alliage de titane anodisé...), une étude sur la densité des hydroxyles de surface de ces implants a été réalisée [11]. En effet, étant donné la structure cristalline de l'alumine, seuls des oxygènes présents en surface peuvent être hydroxylés en milieux réels. Afin de les quantifier, un bras espaceur a été fixé sur ceux-ci, puis dans une deuxième étape,

un chromophore (le rouge de phénol) a été additionné sur ce bras par liaison covalente (figure 6).

Cette étude a montré que la céramique présentait, par rapport aux autres matériaux et à surface égale, une quantité plus faible d'hydroxyles qui pourrait en partie expliquer le très faible taux d'infection [11].

Les facteurs de risque d'infection de prothèse sont maintenant bien connus grâce à l'étude épidémiologique réalisée par l'équipe de la Mayo Clinic [12]. Quatre facteurs indépendants dominent :

- infection du site opératoire avec conservation de l'arthroplastie,
- patient à haut risque d'infection nosocomiale,
- antécédent de pathologie tumorale dans les cinq ans précédant l'arthroplastie,
- arthroplastie préalable sur l'articulation opérée.

Après une première implantation de prothèse articulaire, le taux d'infection mesuré chez les patients est de moins de 1 % pour les prothèses de hanche et d'épaule, de moins de 2 % pour les prothèses de genou et de moins de 9 % pour les prothèses de coude [13]. Ce taux augmente significativement



Figure 5 - En 2015 a eu lieu la première implantation au monde d'un sternum en céramique, développé par I.CERAM en collaboration avec le corps médical.

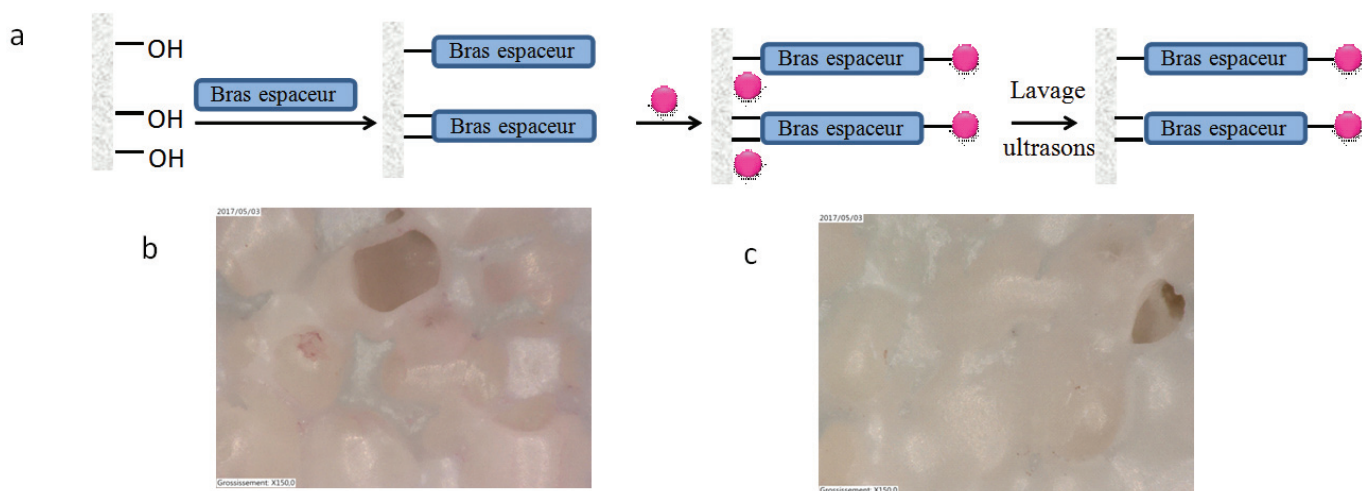


Figure 6 - Représentation schématique de l'addition du rouge neutre sur la céramique CERAMIL® (a), qui est rose pâle après réaction (b), puis redevient blanche après l'élimination de l'adsorption du chromophore par lavage aux ultrasons (c).

dans le cas de chirurgie sur un matériel déjà infecté et devant être remplacé (reprise de prothèse). Le mode le plus habituel est la contamination peropératoire : le germe responsable de l'infection a pénétré le site opératoire lors du geste chirurgical. Dans cette hypothèse, il faut considérer que l'ensemble du site opératoire est contaminé d'emblée. Le but du traitement est l'éradication de l'infection avec retour à une articulation ou un os indolore. Pour ce faire, le geste chirurgical peut aller du maintien de l'implant avec un lavage, jusqu'à l'amputation. Les solutions intermédiaires sont le changement de la prothèse en un ou deux temps et la prescription définitive d'une antibiothérapie.

Une innovation mondiale : le relargage *in situ* d'antibiotiques

Du fait de sa structure, il est possible de charger les implants CERAMIL® avec des antibiotiques qui seront ensuite délivrés

localement. Le relargage *in situ** d'antibiotiques a permis de réaliser deux premières mondiales.

Un antibiotique n'est actif que s'il arrive en concentration suffisante au contact de la bactérie, de manière à l'empêcher de se multiplier. Les antibiotiques ne diffusent pas tous correctement dans l'os et les conditions physico-chimiques locales les empêchent d'être complètement actifs. Par ailleurs, les bactéries ont la capacité à fabriquer un biofilm* qui est une structure les mettant à l'abri du système immunitaire et des antibiotiques. Le traitement antibiotique d'une infection osseuse est ainsi rendu complexe et l'on ne peut jamais être certain de la guérison.

La délivrance locale de fortes concentrations d'antibiotiques permettrait potentiellement d'éviter l'administration d'une forte dose systémique et ainsi de diminuer le risque d'effets secondaires des antibiotiques. Lors de l'implantation de matériel, il existe un risque de colonisation* et d'infection de ce dernier. Malgré une antibioprofylaxie* systémique bien

conduite (administration en préopératoire) lors de l'implantation de prothèses articulaires, il existe un risque d'environ 1 à 7 % d'infection de l'implant.

Le relargage de l'antibiotique chargé dans la céramique CERAMIL® permet de la protéger de la colonisation bactérienne lors de son implantation. En effet, la dose d'antibiotique qui se trouve dans l'environnement proche de la céramique dépasse largement la dose habituellement nécessaire à son activité. La cinétique de relargage obtenue *in vitro* montre que durant les premiers jours suivant l'implantation, l'ensemble de la dose chargée est libéré de l'implant, assurant ainsi sa protection (figure 7). Ce relargage prophylactique a été évalué avec la gentamicine et la vancomycine mais pourrait être étendu à d'autres antibiotiques qui pourraient être utiles en fonction des bactéries retrouvées selon les sites d'implantation des céramiques.

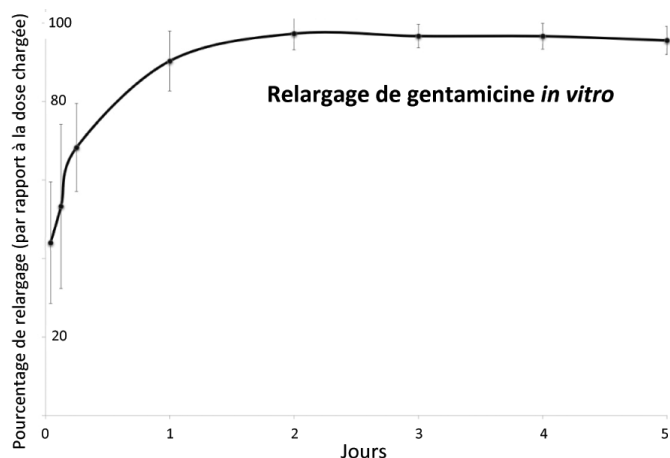


Figure 7 - Cinétique de relargage *in vitro* de sternums CERAMIL® chargés en antibiotique (gentamicine) (analyse sur neuf sternums).

Le chirurgien n'opère qu'une fois en implantant la céramique qui va remplacer l'os tout en délivrant une forte dose d'antibiotique pour compléter le geste chirurgical de nettoyage :

- **Juin 2016 : pose d'un sternum chargé en gentamicine** [14] au CHU de Limoges chez un patient atteint de médiastinite* suite à une opération cardiaque (quadruple pontage) (figure 8). Hospitalisé depuis dix mois, le patient est sorti de l'hôpital vingt jours après l'intervention, et cinq mois après, il avait retrouvé ses capacités respiratoires initiales et son



Figure 8 - Photo (a) et scanner (b) d'un patient atteint de médiastinite* puis trois semaines après la pose d'un sternum CERAMIL® chargé en antibiotique (c).

autonomie. Après plus de deux ans de suivi, il n'y pas eu de récurrence de l'infection.

- **Juillet 2017 : pose d'un volet fémoral chargé en gentamicine** [15] au CHU de Limoges pour un patient atteint d'une ostéite* chronique liée à un staphylocoque résistant. Grâce à l'implant chargé, le patient n'a été opéré qu'une fois et a pu sortir de l'hôpital après dix jours d'hospitalisation avec une cicatrisation complète de la plaie. Après plus de dix-huit mois de suivi, l'implant est totalement intégré et l'infection n'a pas récidivé.

La protection longue durée des implants chirurgicaux (métalliques et céramiques) contre les bactéries

La modification chimique de surface des implants chirurgicaux [16] répond à une réelle demande des chirurgiens. En effet, selon la localisation de l'implantation et les antécédents du patient, entre 1 et 7 % des prothèses actuellement posées nécessitent une reprise suite à une infection par une bactérie. Cette infection peut avoir lieu plusieurs mois, voire années après l'implantation de la prothèse. Typiquement, le patient se blesse et des bactéries pénètrent dans son corps, circulent dans les vaisseaux et se déposent sur la prothèse.

Grâce à un procédé permettant de fixer de manière définitive un antibiotique à la surface de l'implant, cette innovation permet une protection longue durée des implants contre les bactéries. Cette modification des caractéristiques de surface de l'implant permet de lui procurer une protection contre un risque potentiel d'infection pouvant survenir longtemps après la chirurgie et durant toute la durée de vie de ce dernier. L'implant ainsi « protégé » par l'antibiotique présent à sa surface permet d'empêcher une colonisation bactérienne et le développement d'une infection. L'efficacité de ce procédé a été testée et démontrée sur plusieurs types de surfaces (céramique d'alumine poreuse CERAMIL®, acier inoxydable 316 L et un alliage de titane anodisé).

La figure 9 présente schématiquement une céramique d'alumine poreuse CERAMIL® « protégée » contre de potentielles futures infections grâce au procédé précédemment décrit. Grâce à la modification chimique de la surface de l'implant, si une bactérie circulante (1) arrive près de la prothèse, elle ne pourra pas se déposer sur celle-ci et proliférer pour former un biofilm irréversible à sa surface grâce à la barrière physique (2) et sa sensibilité éventuelle à l'antibiotique (3).

Les essais en bactériologie avec plusieurs souches bactériennes permettant de vérifier l'efficacité de ces implants modifiés ont été réalisés au laboratoire R & D de la société I.CERAM (figure 10).

Les tests bactériens sont réalisés *in vitro* sur des implants protégés CERAMIL® versus des implants témoins (figure 10a) afin d'évaluer l'efficacité de la protection de l'implant vis-à-vis d'une colonisation bactérienne. Dans un premier temps, les implants sont mis en contact avec une pré-culture bactérienne. Après une incubation d'une nuit à 37 °C, ils sont lavés puis soniqués de manière à récupérer uniquement les bactéries adhérentes aux implants. Ces bactéries sont dénombrées après incubation d'une nuit à 37 °C. La figure 10b présente les résultats bactériens obtenus avec *Staphylococcus aureus* qui est une des bactéries le plus souvent responsables d'infections osseuses. Ces tests ont montré que sur les implants protégés, la quantité de bactéries fixées était statistiquement plus faible que sur les implants témoins. De même, après stérilisation

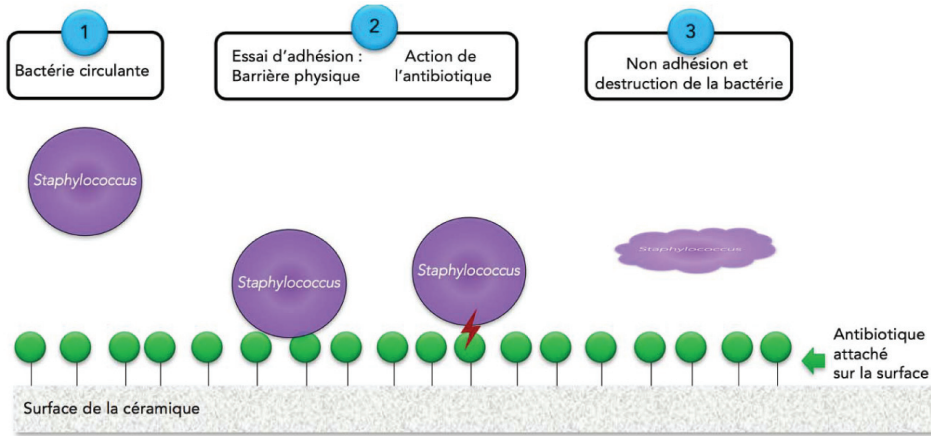
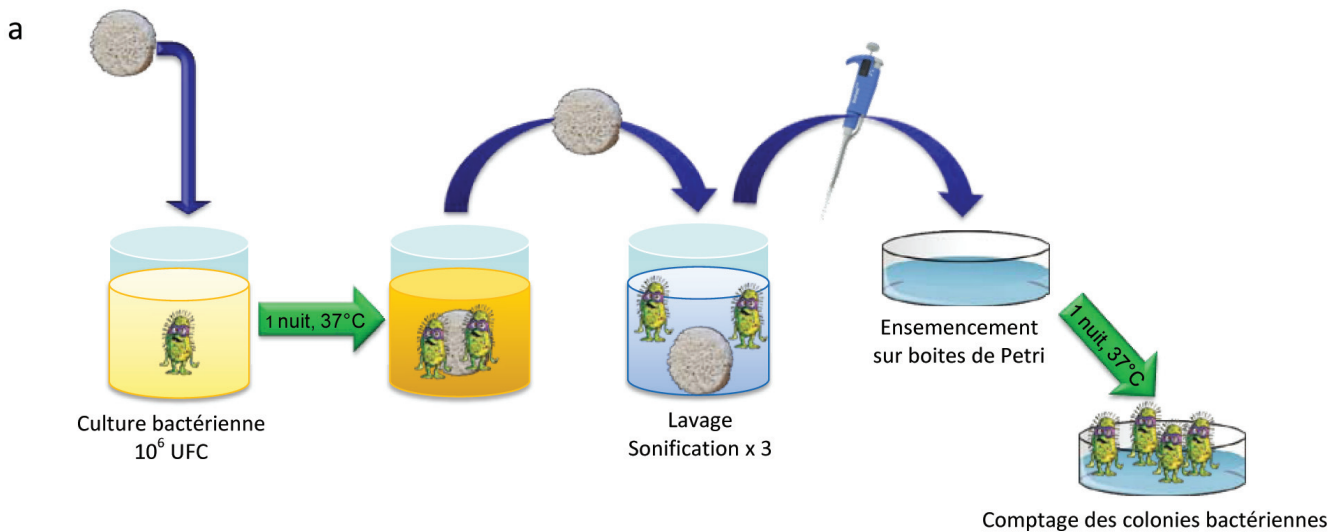


Figure 9 - Représentation de la protection d'implant céramique CERAMIL® contre les bactéries.



b Colonisation bactérienne par *Staphylococcus aureus*

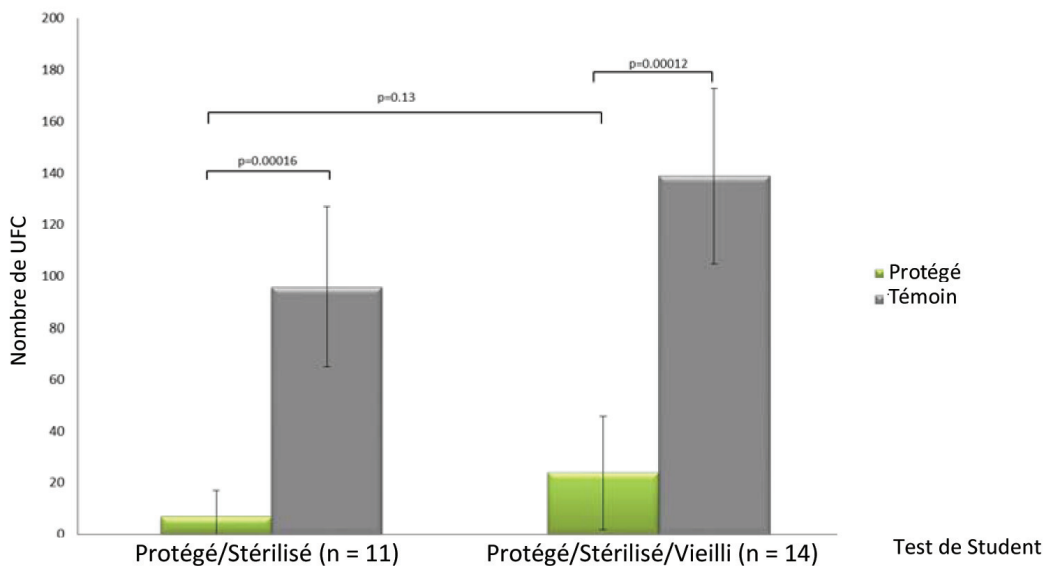


Figure 10 - Tests bactériens *in vitro* réalisés sur les implants « protégés » des bactéries (a) et résultats bactériens obtenus avec la souche *Staphylococcus aureus* (b) (UFC : « unité formant colonie » ; il s'agit de l'unité permettant de dénombrer les bactéries vivantes ; n : nombre d'implants testés).

et vieillissement, les implants protégés sont toujours efficaces par rapport aux implants témoins.

De plus, des essais de culture cellulaire sur des implants métalliques (acier inoxydable et alliage de titane anodisé) avec des cellules osseuses (pré-ostéoblastes, MC3T3-E1) ont montré que ces implants « protégés » des infections permettent la croissance de cellules osseuses à leur surface,

témoin de l'absence d'altération de la biocompatibilité des matériaux.

I.CERAM couronnée de succès

Le 19 décembre 2014, I.CERAM a franchi une nouvelle étape dans son développement par son introduction en bourse.

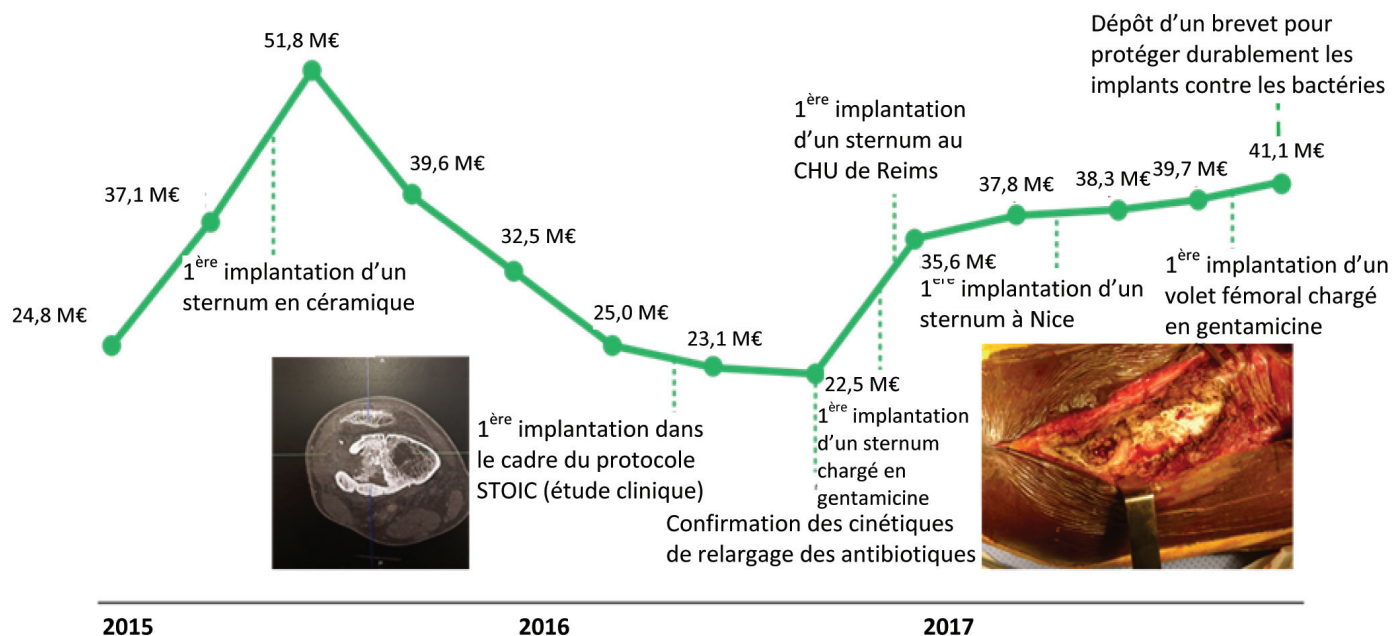


Figure 11 - Évaluation de la capitalisation de I.CERAM de décembre 2014 à décembre 2017 en fonction des avancées de la R & D.

Cette entrée en bourse a permis à la société d'étendre ses travaux de R & D et de développer un produit d'innovation de rupture : le sternum en alumine poreuse. L'innovation continue de la société permet une capitalisation accrue (figure 11), et de nouveaux développements à l'international sont envisagés.

Les perspectives d'avenir sont de réaliser n'importe quel remplacement d'os ou partie d'os par la céramique CERAMIL® et de poursuivre les recherches concernant les implants CERAMIL® protégés des infections par des tests *in vivo*. Un nouvel axe de recherches va être le développement de céramiques pour l'oncologie.

Il n'y a pas de réelle concurrence d'implants chirurgicaux relarguant localement un antibiotique et/ou protégés de potentielles futures infections. La littérature rapporte des résultats de recherche fondamentale mais pas de résultats de tests cliniques.

[10] Kurtz *et al.*, Outcomes of ceramic bearings after primary total hip arthroplasty in the medicare population, *J. Arthroplasty*, **2017**, 32, p. 743.

[11] Poli E., Ouk T.-S., Barrière G., Lévêque G., Sol E., Denes E., Does low hydroxyl group surface density explain less bacterial adhesion on porous alumina?, *Orthop. Traumatol. Surg. Res.*, **2019**, sous presse, <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2018.11.018>

[12] Berbari E.F. *et al.*, Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study, *Clin. Infect. Dis.*, **1998**, 27, p. 1247.

[13] Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E., Prosthetic-joint infections, *N. Engl. J. Med.*, **2004**, 351, p. 1645.

[14] Bertin F., Tricard J., El Balkhi S., Denes E., Antibiotic loaded ceramic sternum for sternal replacement during deep sternal wound infection, *Ann. Thorac. Surg.*, **2019**, soumis.

[15] Fiorenza F., Durox H., El Balkhi S., Denes E., Antibiotic-loaded porous alumina ceramic for one-stage surgery for chronic osteomyelitis, *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, **2018**, 2, p. e079.

[16] Poli E. *et al.*, Matrice céramique d'alumine greffée à un antibiotique, Brevet FR 1761317, **2017**.

[1] Société limousine de brevet, Procédé de fabrication de substituts osseux et d'éléments implantables en céramique poreuse à très haute résistance, Brevet FR 0105336, **2001**.

[2] Lu R.C.S., Telerman Z., L'os spongieux, **2013**, <http://esa-bpa.blogspot.com/2013/04/os-spongieux-lu-rose-cs-telerman-zhang.html>

[3] Karageorgiou V., Kaplan D., Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis, *Biomaterials*, **2005**, 26, p. 5475.

[4] Mour M. *et al.*, Advances in porous biomaterials for dental and orthopaedic applications, *Materials*, **2010**, 3, p. 2947.

[5] Bertin F., Deluche E., Tricard J., Piccardo A., Denes E., First case of sternum replacement with a bioceramic prosthesis after radio-induced sarcoma, *Curr. Oncol.*, **2018**, 25(4), p. e351.

[6] Jenny J.-Y., Infection précoce sur prothèse de hanche et de genou, 16^e Journées nationales d'infectiologie, Nancy, 10-12 juin **2015**, www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI15/2015-JNI-inf-ptgh-jenny.pdf

[7] Borens O., Nussbaumer F., Baalbaki R., Trampuz A., Diagnostic et traitement des infections orthopédiques, *Revue médicale Suisse*, **2009**, 230, p. 2563, www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-230/Diagnostic-et-traitement-des-infections-d-implants-orthopediques

[8] Campoccia D., Montanaro L., Arciola C.R., The significance of infection related to orthopedic devices and issues of antibiotic resistance, *Biomaterials*, **2006**, 27, p. 2331.

[9] Lenguerrand E. *et al.*, Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection after hip replacement: a prospective observational cohort study, *Lancet Infect. Dis.*, **2018**, 18, p. 1004.

Évelyne POLI*, responsable du département R & D chimie de la société I.CERAM.

Guislain BARRIÈRE, responsable du département R & D biologie-bactériologie de la société I.CERAM.

Éric DENES, directeur scientifique de la société I.CERAM et médecin infectiologue.

Guillaume LÉVÊQUE, responsable du département R & D céramique de la société I.CERAM.

*I.CERAM, 1 rue Columbia, F-87068 Limoges Cedex.
Courriel : chimie@iceram.fr