LES BIOMATERIAUX :
DES MATERIAUX DOUBLEMENT EXIGEANTS

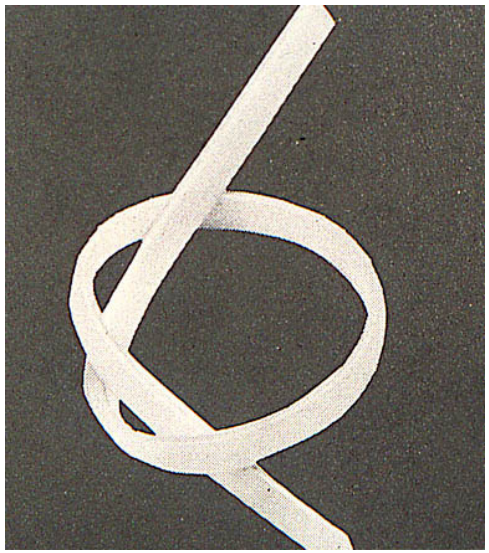
Ch. BAQUEY et L. BORDENAVE
Unité de Recherche
« Biomatériaux et réparation tissulaire »
U443-INSERM-Université Victor Segalen Bordeaux 2
146, rue Léo Saignat -33076 BORDEAUX Cedex

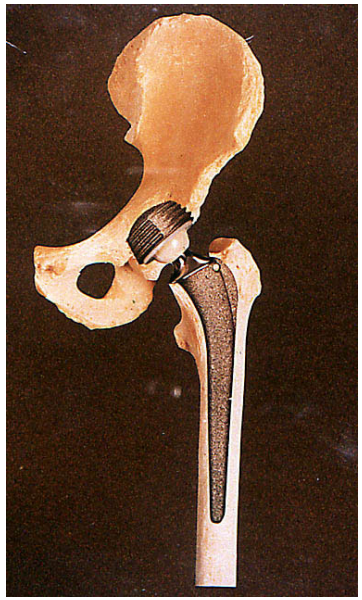
DEFINITIONS

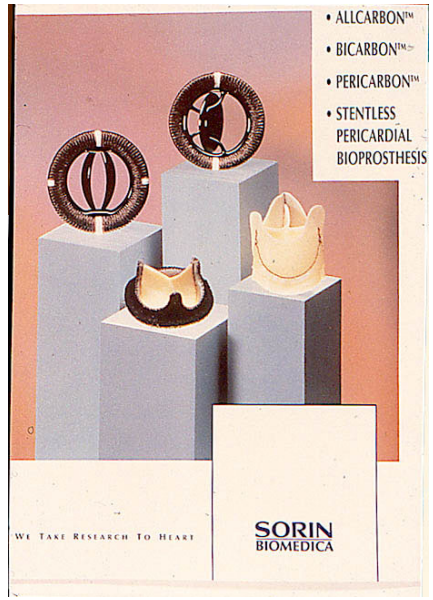
En 1986 puis 1991 : CHESTER (U.K.) Conférences consensus

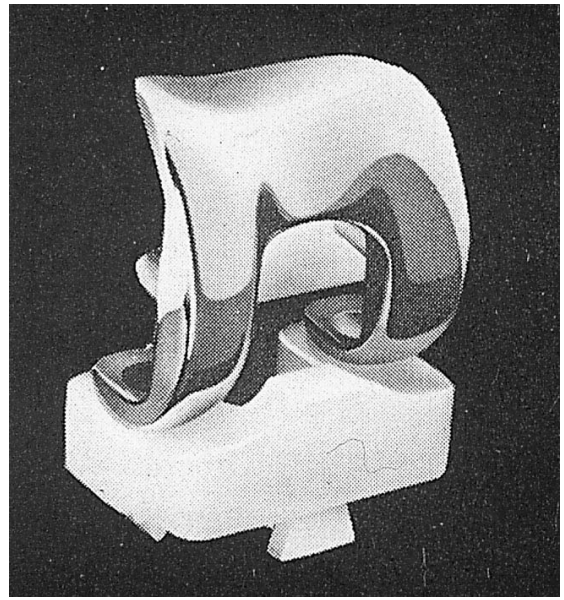
BIOMATERIAU : matériau non vivant, utilisé dans un appareil médical, et conçu pour interagir avec des systèmes biologiques, qu'il participe à la constitution d'un dispositif à visée diagnostique ou à celle d'un substitut de tissu ou d'organe ou encore à celle d'un dispositif de suppléance (ou d'assistance) fonctionnelle.

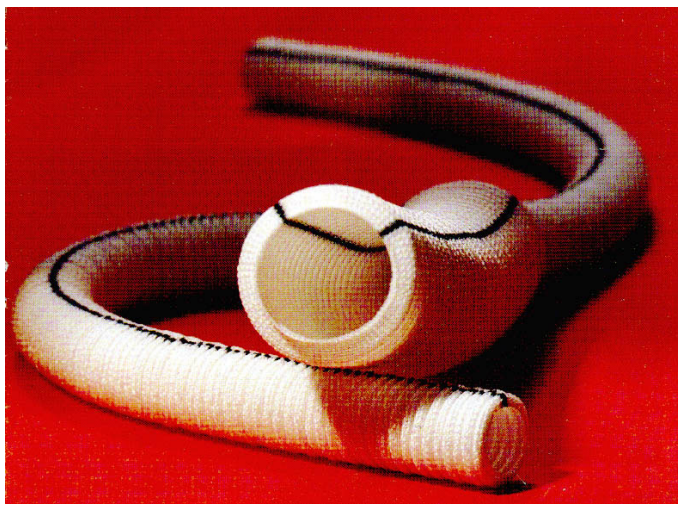
Distinctions de vocabulaire : *matériau, matériel, dispositif médical, organe artificiel hybride ...*











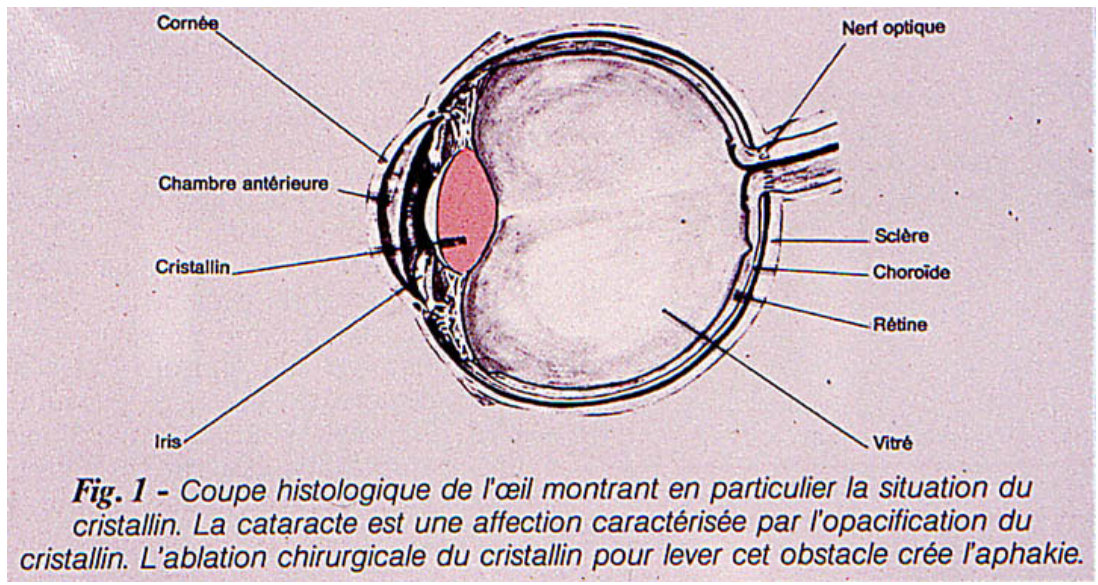


Fig. 1 *- Coupe histologique de l'œil montrant en particulier la situation du cristallin. La cataracte est une affection caractérisée par l'opacification du cristallin. L'ablation chirurgicale du cristallin pour lever cet obstacle crée l'aphakie.*

LES BIOMATÉRIAUX PEUVENT ÊTRE SOUMIS A DIFFERENTS TYPES DE CONTRAINTE

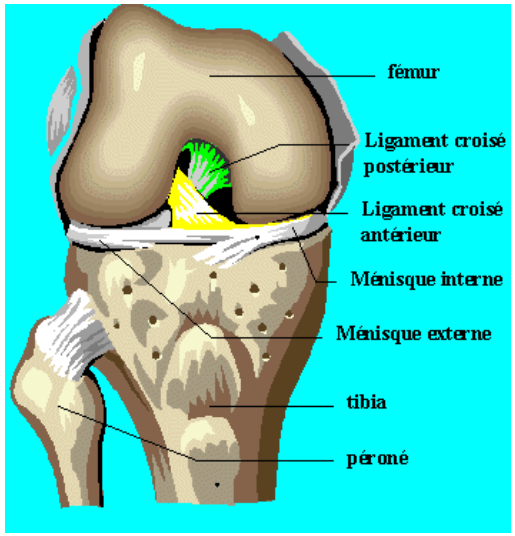
EN SERVICE

MECANIQUES
CHIMIQUES
BIOCHIMIQUES

HORS SERVICE
(la plupart de ces contraintes sont liées aux processus de stérilisation)

THERMIQUES (certains processus de stérilisation)
PHYSIQUES (exposition aux radiations ionisantes)
CHIMIQUES (exposition à l'oxyde d'éthylène)

CONTRAINTES MECANIQUES



Ligament croisé antérieur

- Charge maximale 400 à 600 N
- Allongement 20 à 30%

(domaine linéaire)

Pression artérielle

0,1 à 0,25 bar

Articulation de la hanche

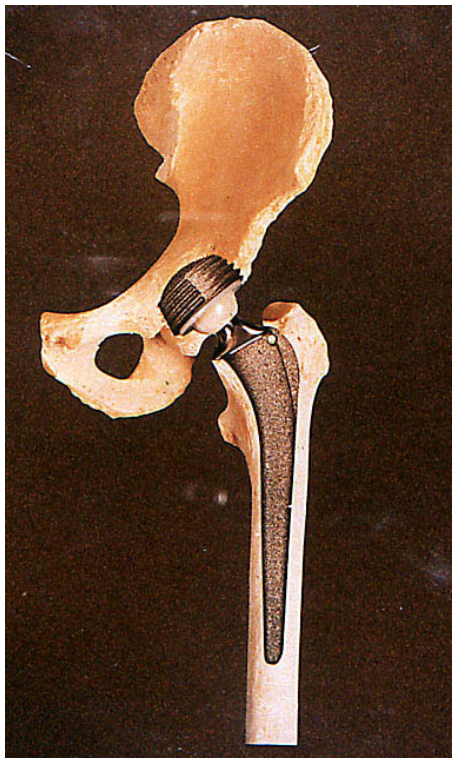
Charge transitant au niveau des articulations des membres inférieurs

- marche normale → 700N
- descente d'escalier ou course → 5000N

Valve cardiaque

- plus de 50 millions de cycles pour 30 années de service

CONTRAINTES DE FROTTEMENT



-Recours à des matériaux ayant de bonnes propriétés tribologiques

- Optimisation des dimensions des pièces frottantes

CONTRAINTES CHIMIQUES

- L'immersion dans un milieu riche en eau
- L'effet corrosif du milieu biologique (solution d'électrolytes)
- Présence conjoncturelle d'espèces chimiques très oxydantes (O_2^-)

CONTRAINTES BIOCHIMIQUES

- Présence d'enzymes dans le milieu biologique, permanente pour certaines, conjoncturelle pour d'autres.

proteases
lipases…

hydrolases
esterases
peroxydases
catalases…

LA BIOCOMPATIBILITE

Au début :

définition essentiellement négative :

propriétés que le matériau ne devait pas posséder.

Etait admis : un matériau biocompatible :

- **ne devait pas induire de rejet c'est-à-dire pas de réaction inflammatoire, pas de réponse système immunitaire.**
- **ne devait pas être toxique : ni par lui-même, ni par ses produits de dégradation.**
- **ne devait pas être carcinogène, ni à court, ni à long terme.**

BIOCOMPATIBILITE : *capacité d'un biomatériau à induire une réponse appropriée de l'hôte dans une application spécifique.*

- Notion relative et grandeur non mesurable appréciée à travers une comparaison de comportement par rapport à des matériaux dits de référence.
- Notion complexe : résultante optimale d'un ensemble d'interactions à l'interface matériau-tissus : situation extraphysiologique instable.

HÉMOCOMPATIBILITÉ

La biocompatibilité des matériaux destinés à être au contact du sang implique la satisfaction d'exigences particulières recouvertes par la notion d'hémocompatibilité :

- permettre la conservation des équilibres osmotiques acidobasiques du sang ;
- ne pas altérer par consommation ou dénaturation les protéines plasmatiques ;
- ne pas altérer ou fragiliser les éléments figurés du sang ni les cellules du tissu vasculaire ;
- ne pas activer les systèmes de l 'hémostase et du complément.

LES PARAMETRES DE LA BIOCOMPATIBILITE

LIES AU(X) MATERIAU(X)

- **Composition et structure chimique**
- **Morphologie superficielle**
- **Chimie superficielle**
- **Energie libre superficielle**
- **Potentiel électrique de surface**
- **Stabilité chimique**
- **Chimie des produits de dégradation**
- **Caractéristiques physiques des produits de dégradation**

LIES AU DISPOSITIF

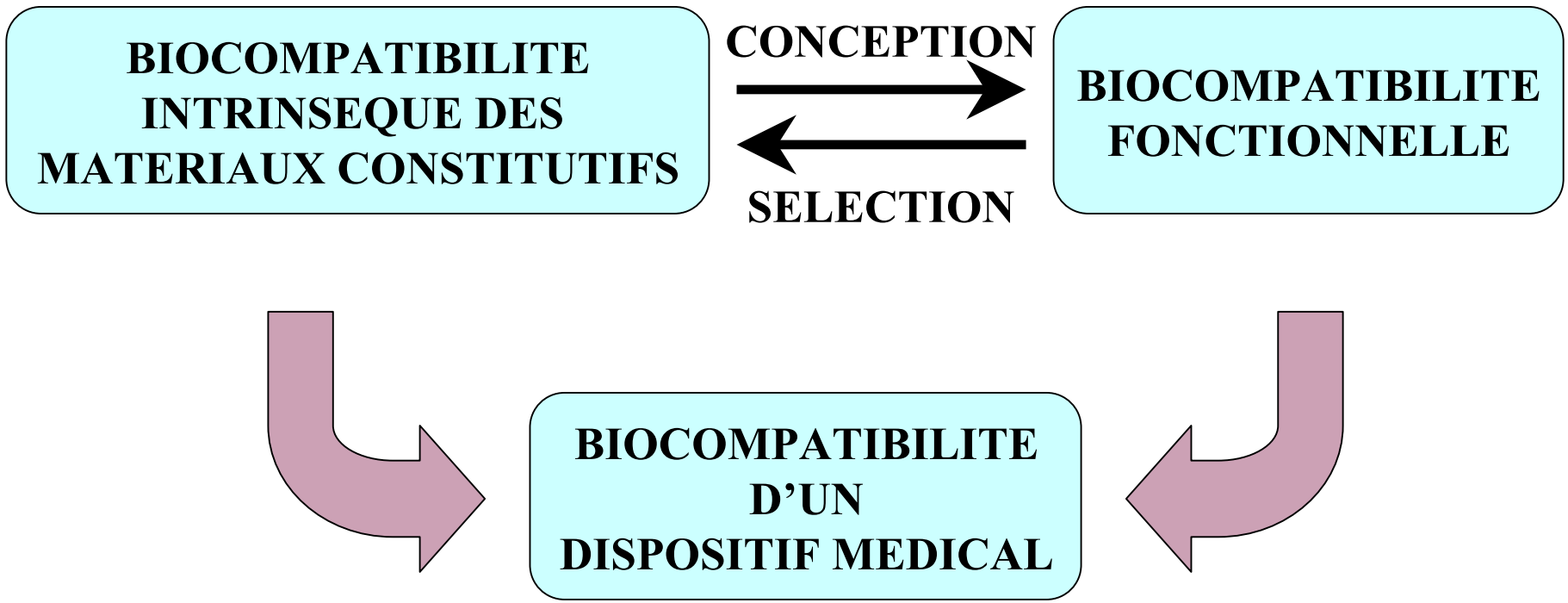
- **Taille**
- **Forme**
- **Comportement mécanique**

LIES A L'HOTE

Espèce (en situation expérimentale)
Age
Sexe
Type de tissu et site d'implantation
Etat pathologique
Traitement en cours

AUTRES

Art chirurgical
Relation implant-tissu
Facteurs infectieux


BIOCOMPATIBILITE INTRINSEQUE DES MATERIAUX CONSTITUTIFS
CONCEPTION
SELECTION
BIOCOMPATIBILITE FONCTIONNELLE
BIOCOMPATIBILITE D'UN DISPOSITIF MEDICAL

L'INTEGRATION TISSULAIRE, EXPRESSION IDEALE DE LA BIOCOMPATIBILITE

Est conditionnées par :

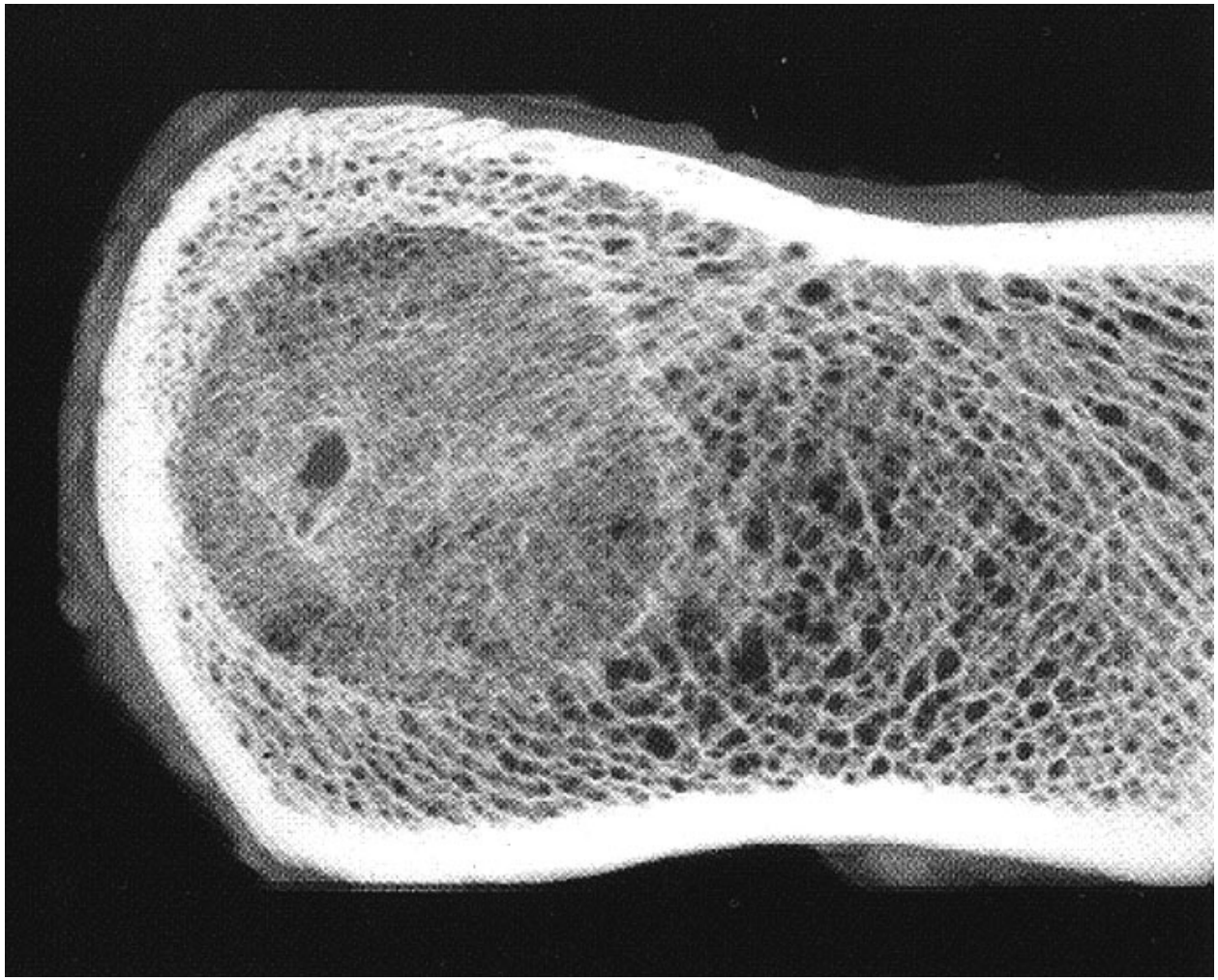
i) Une évolution appropriée des phénomènes intervenant au niveau de l'interface matériau-tissu, c'est à dire conduisant à la reconstruction, en contact étroit avec la matériau et à sa surface, d'un tissu identique au tissu d'accueil.

ii) Les caractéristiques superficielles du matériau

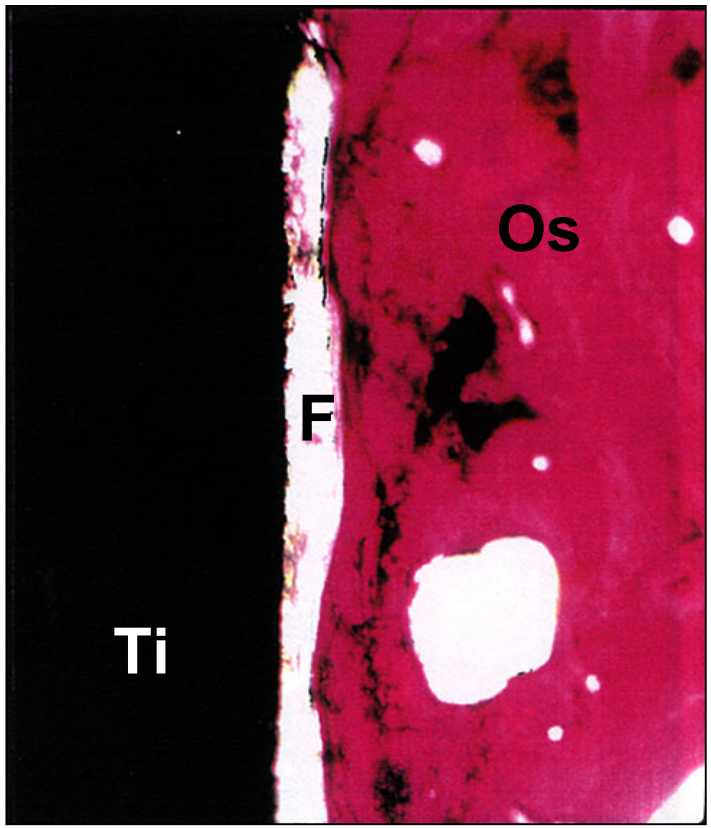
Implique

i) une stabilité *géométrique* relative de l'interface matériau-tissu

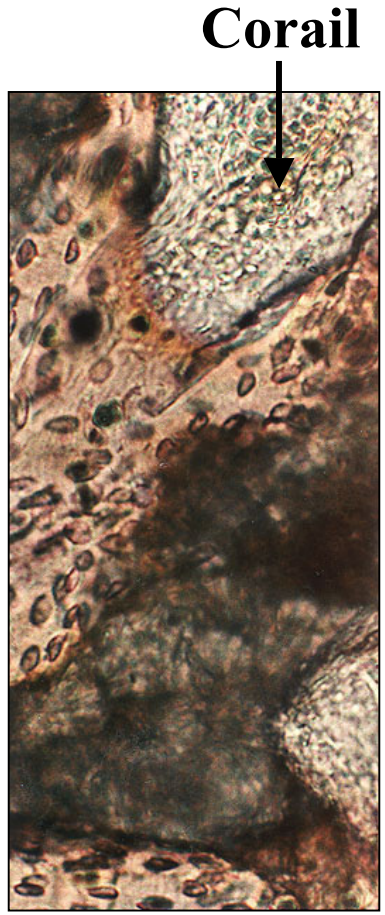
ii) implique l'absence de facteurs d'origine pathologique,infectieux en particulier, défavorables à la réparation tissulaire.



Section d'une greffe osseuse d'origine autologue au sein d'un condyle fémoral de lapin. Le greffon apparaît parfaitement intégré.



(a)



(b)

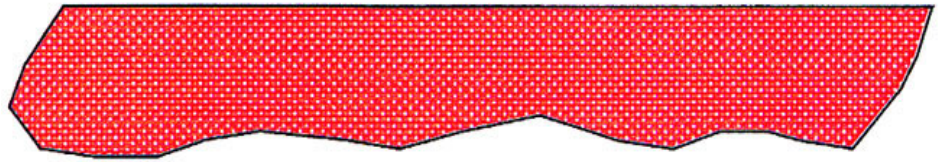
Interface os biomatériau :

(a) Une couche fibreuse (F) s'interpose entre l'os et le métal à gauche

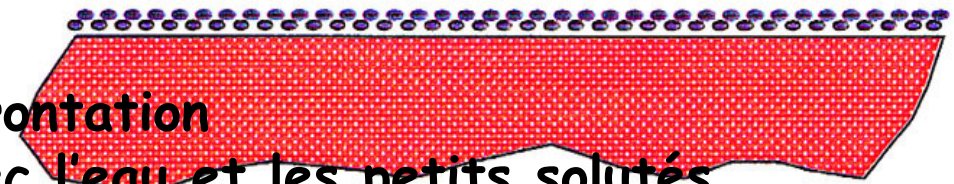
(b) On ne voit pas dans cet exemple là de couche fibreuse d'interposition entre un implant en corail et l'os qui l'entoure.

Scénario de l'interaction matériau-tissu,en 4 phases :

Phase moléculaire (b)
Phase macromoléculaire (c)
Phase cellulaire (d)+(e)
Phase tissulaire (f)

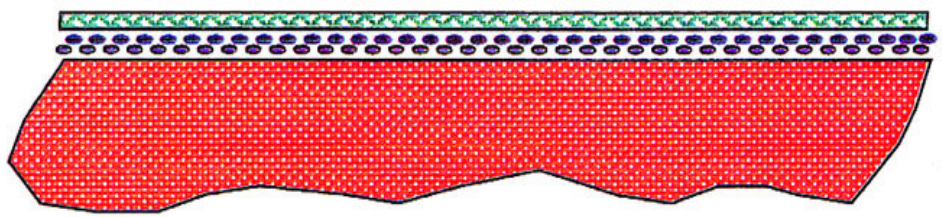


(a)



(b)

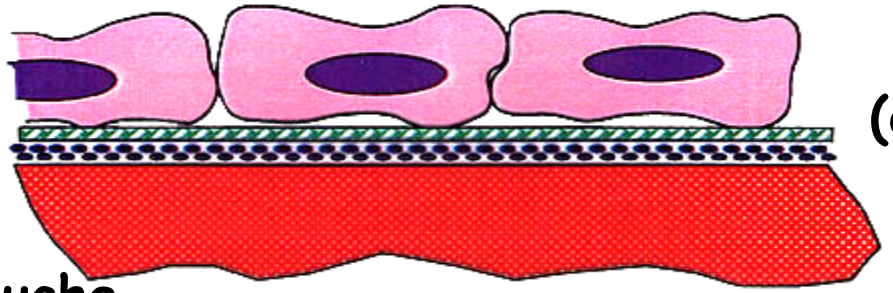
(a) Le matériau avant confrontation
(b) La surface interagit avec l'eau et les petits solutés
(c) La surface remaniée en (b) interagit avec les macromolécules, protéines essentiellement



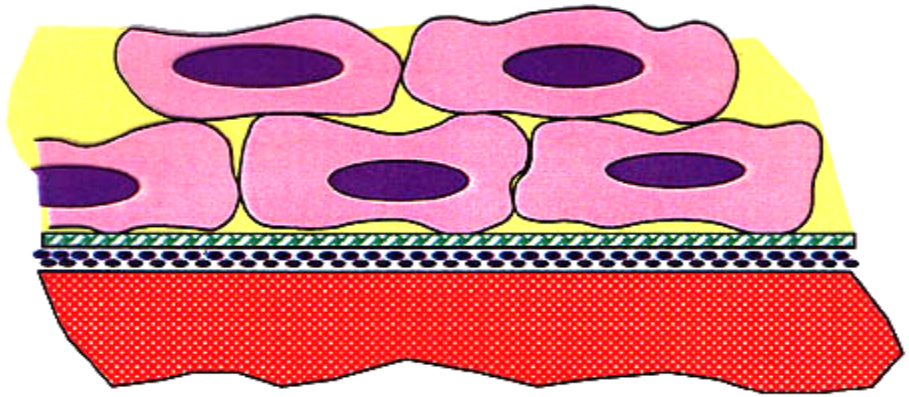
(c)

(d) (e) adhésion cellulaire et ébauche de formation d'un tissu

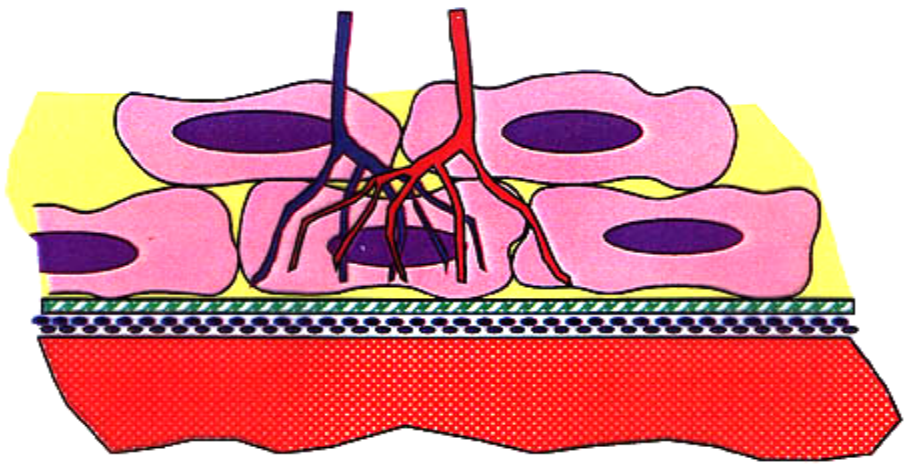
(f) néovascularisation du tissu néoformé



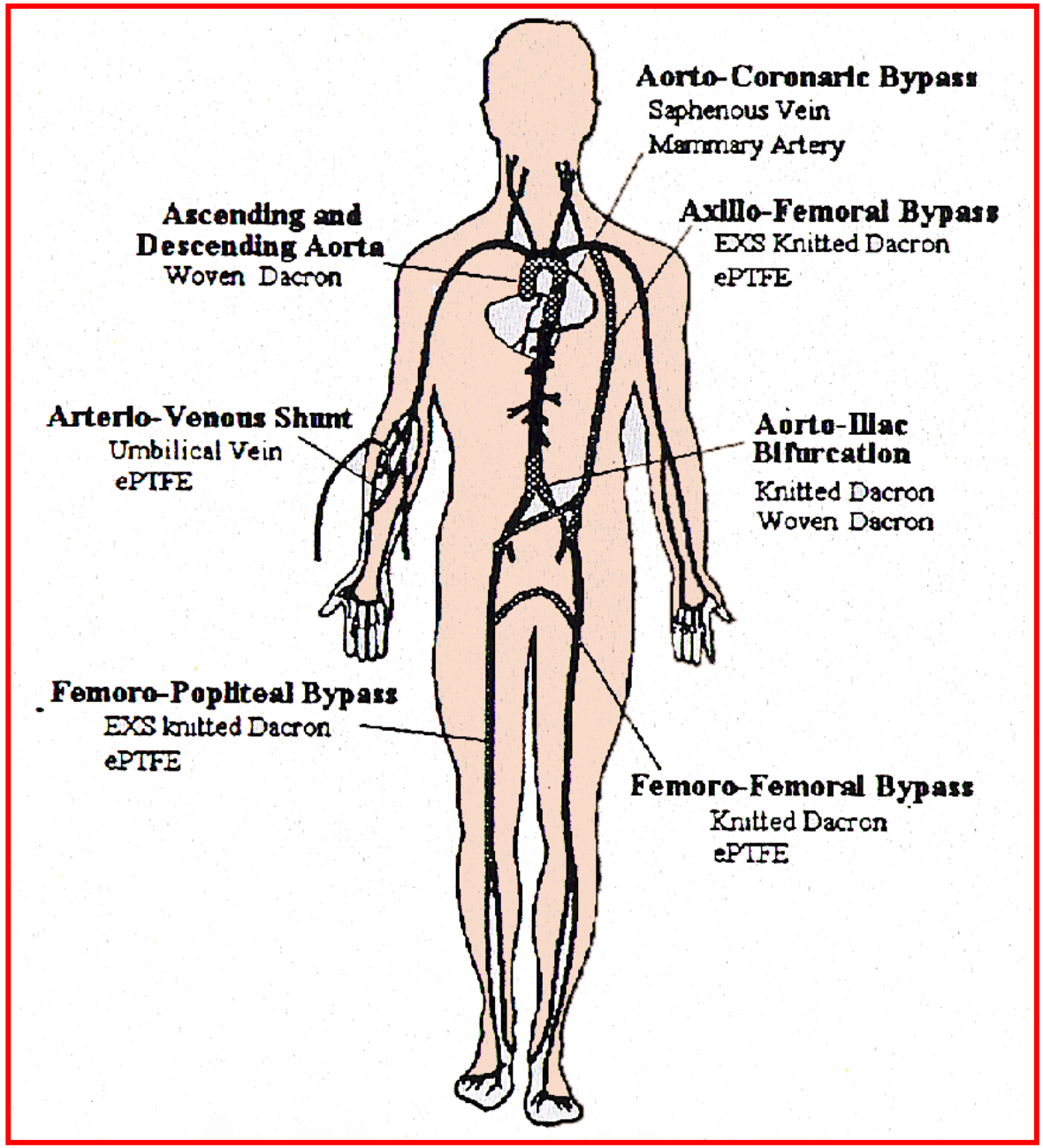
(d)

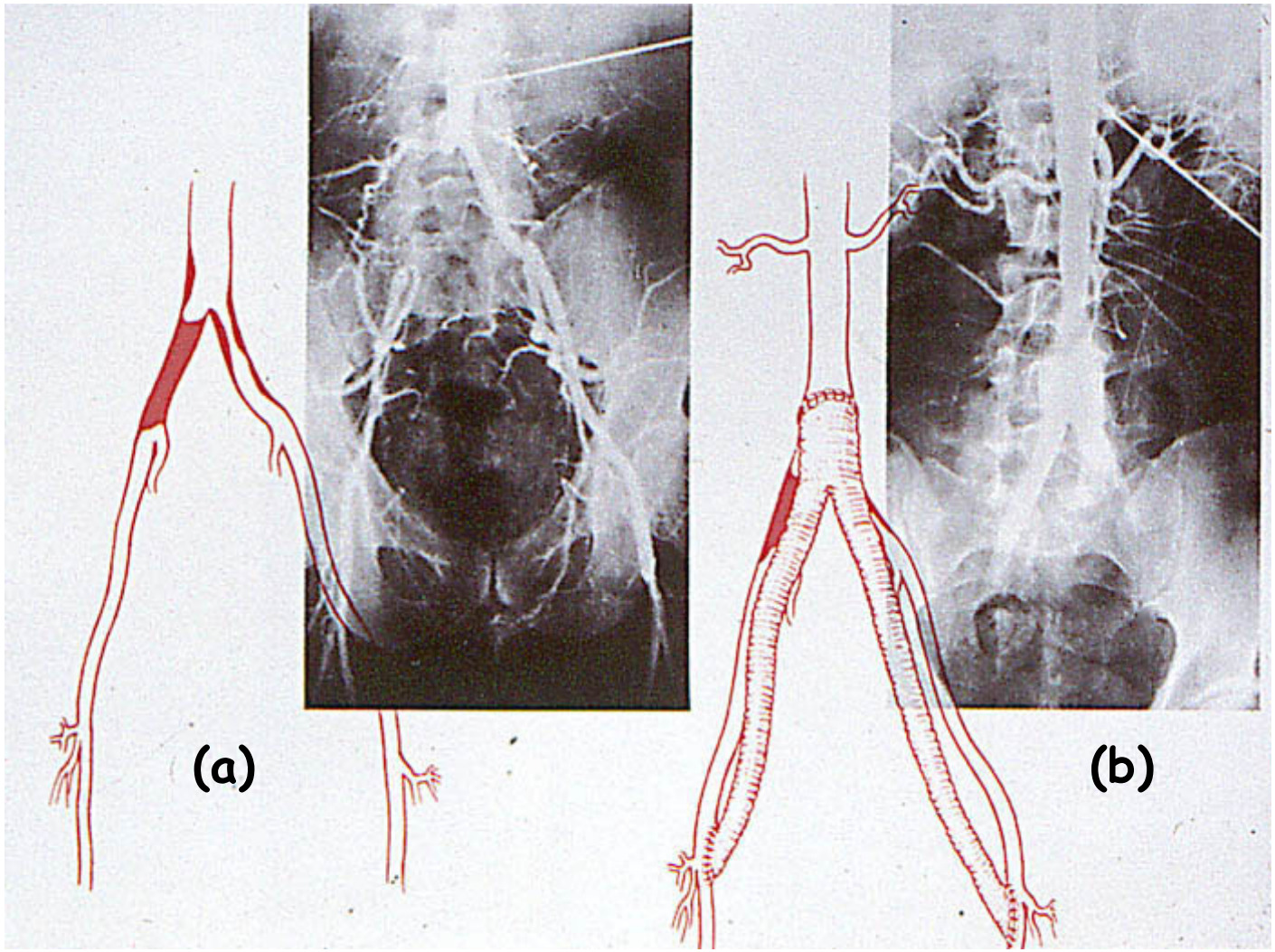


(e)



(f)


Aorto-Coronaric Bypass
Saphenous Vein
Mammary Artery
Ascending and
Descending Aorta
Woven Dacron
Axillo-Femoral Bypass
EXS Knitted Dacron
ePTFE
Arterio-Venous Shunt
Umbilical Vein
ePTFE
Aorto-Iliac
Bifurcation
Knitted Dacron
Woven Dacron
Femoro-Popliteal Bypass
EXS knitted Dacron
ePTFE
Femoro-Femoral Bypass
Knitted Dacron
ePTFE



Pathologie vasculaire :
(a) occlusion d'une artère iliaque (schéma + cliché angiographique)
(b) restauration prothétique de la circulation aorto-iliaque

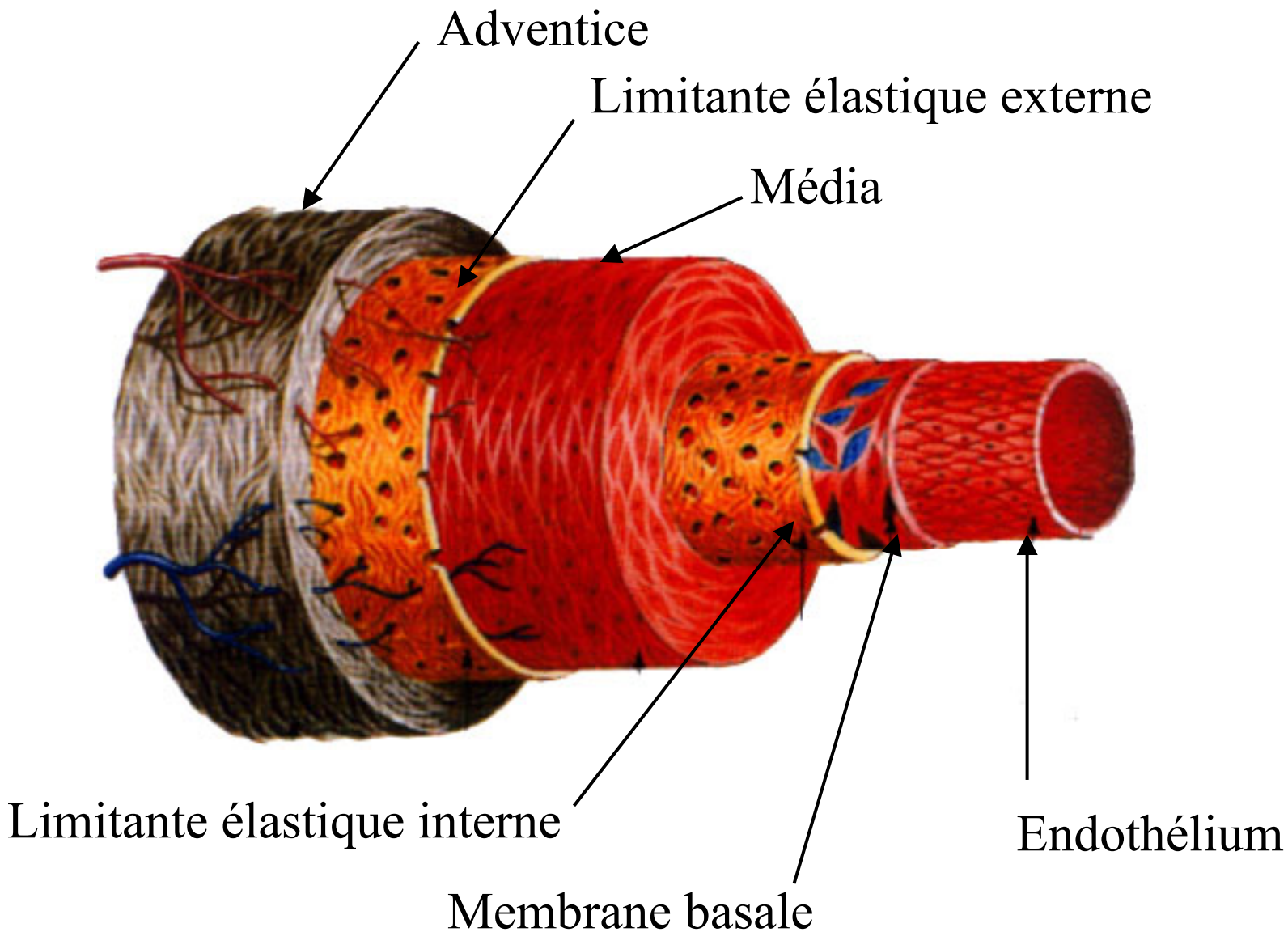
COMPOSITION DU SANG

PLASMA

EAU
ELECTROLYTES
PETITS SOLUTES (glucose, urée, acide lactique, acide urique…)
LIPIDES (Triglycérides, Cholestérol, Phospholipides)
PROTEINES : Albumine
Globulines
Fibrinogène
Protéines de la coagulation
Protéine du complément
…

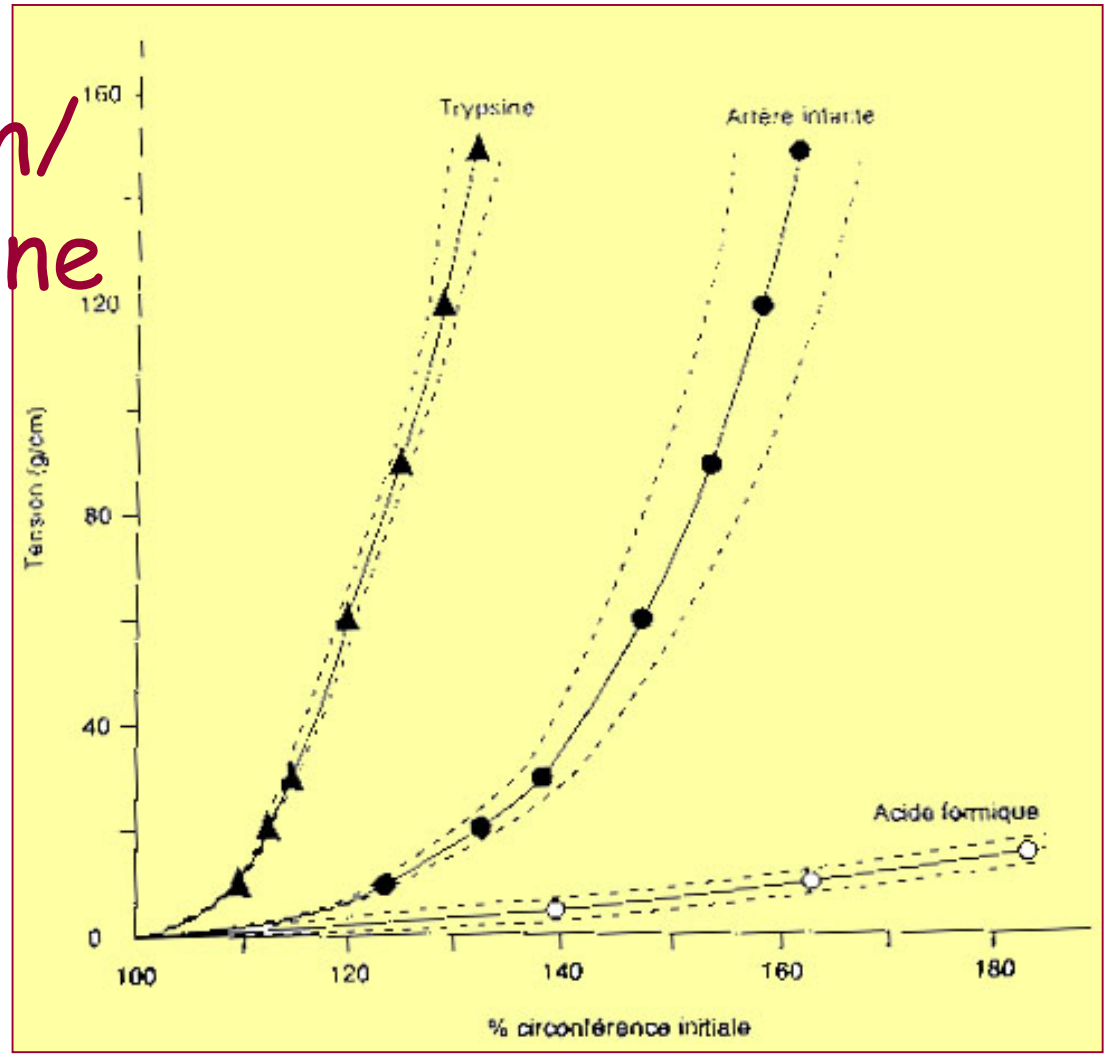
ELEMENTS FIGURES

HEMATIES
LEUCOCYTES : Polynucléaires
Monocytes
Lymphocytes
PLAQUETTES



Structure de la paroi artérielle

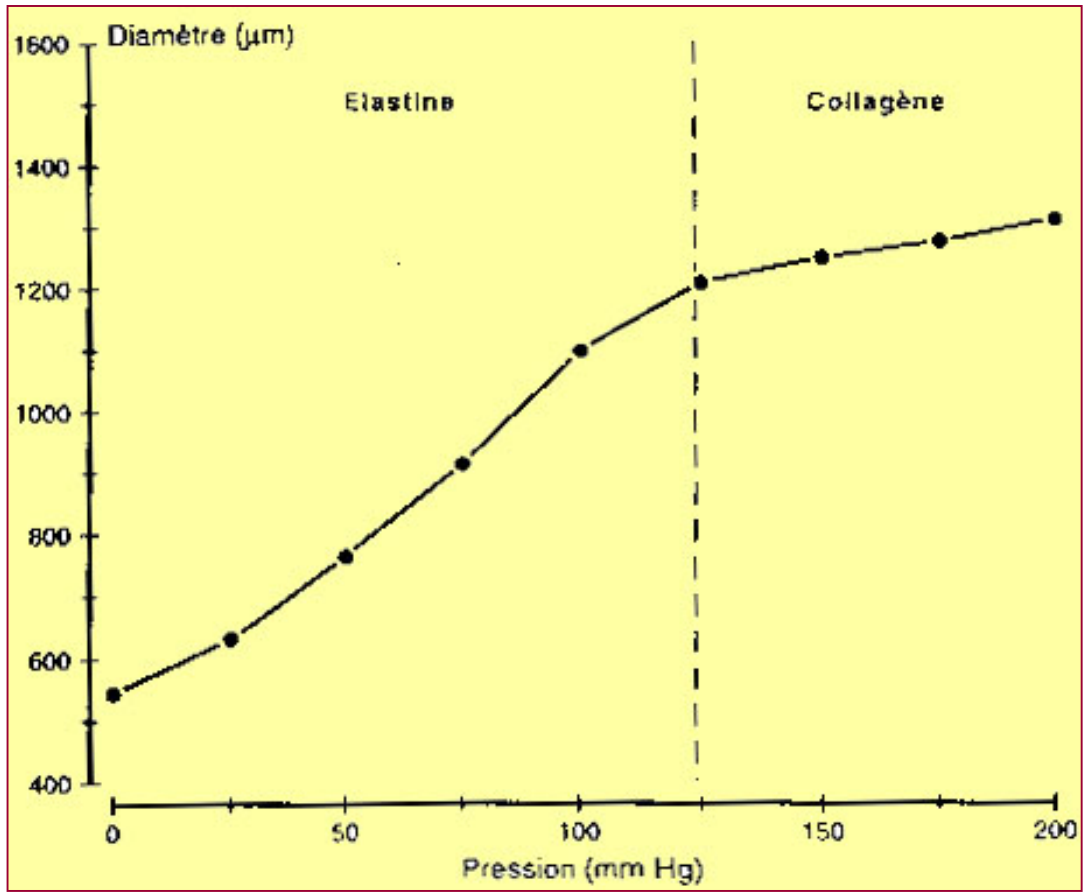
Relation tension/ déformation d'une artère



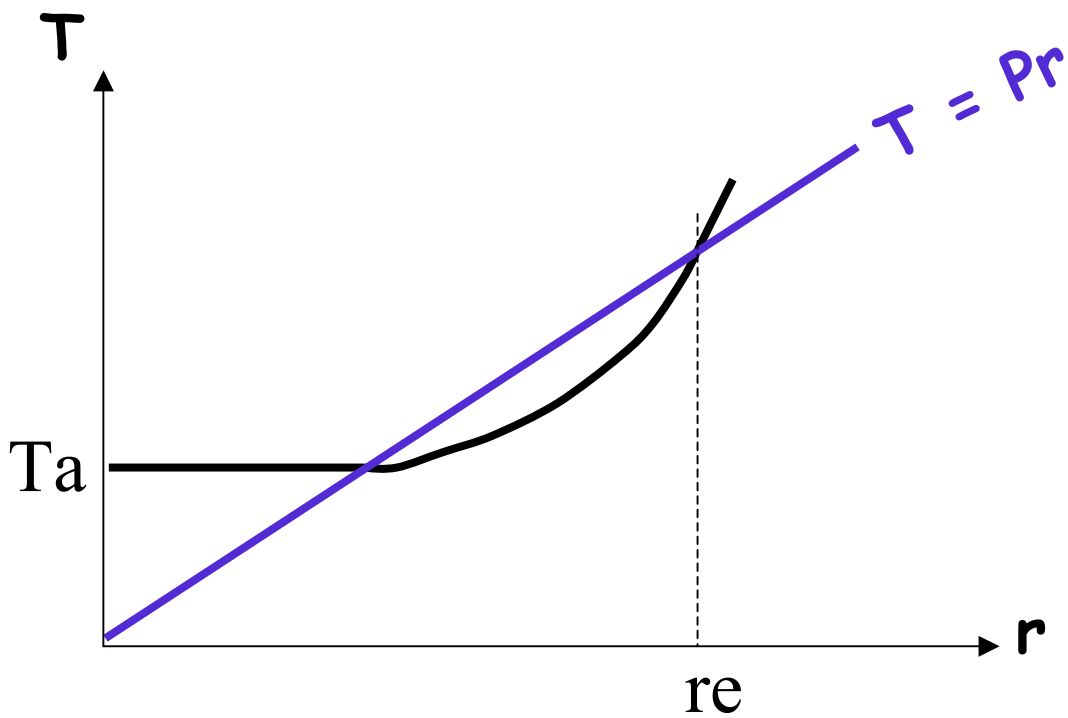
La paroi artérielle est composite. La destruction sélective de l'un des composants (élastine ou collagène) ou des deux composants principaux de la matrice extracellulaire modifie son comportement mécanique.

Relation diamètre/pression d'une artère

dépendance de l'élastine puis du collagène



- On établit une pression intra-artérielle (pression transmurale), elle ne peut être équilibrée que pour T = Pr (d'après Laplace), relation représentée par une droite de pente P



Ta = Tension active ou tonus de base

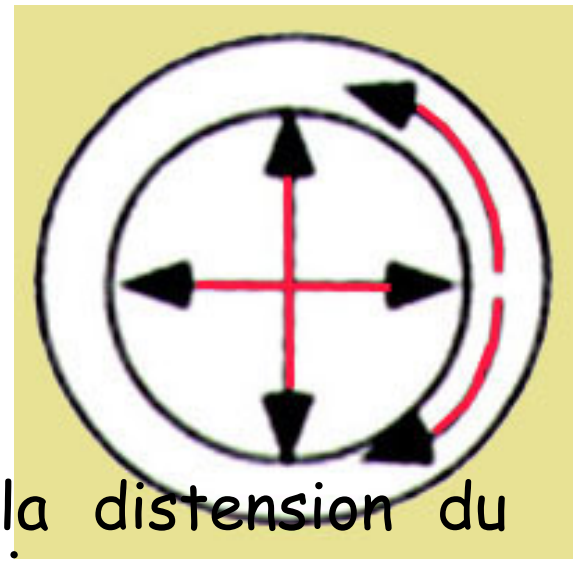
re = rayon d'équilibre

FACTEURS MECANIQUES

- Les vaisseaux sanguins subissent en permanence les contraintes engendrées par le flux sanguin pulsatile. Ces contraintes sont de 2 types :
  - une contrainte circonférencielle agissant tangentiellement à la paroi
  - une contrainte de cisaillement dans la direction longitudinale
- Les cellules endothéliales vasculaires sont exposées en permanence à un ensemble de contraintes hémo-dynamiques qui ont un grand impact sur la structure et la fonction des cellules ; les cellules endothéliales sont particulièrement sensibles aux contraintes de cisaillement.

Forces mécaniques : contrainte circonférencielle

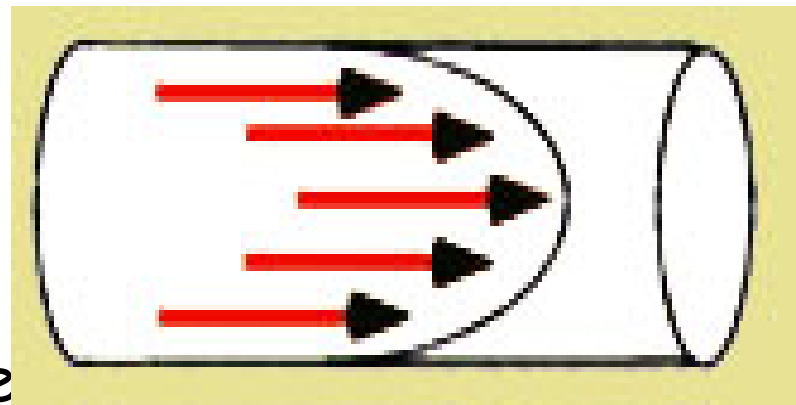
Pression intravasculaire : elle exerce une force sur la paroi perpendiculaire à la surface endoluminale ;



Tension de la paroi : elle se traduit par une force tangentielle développée par les constituants de la paroi vasculaire dans les deux directions (longitudinale et circonférencielle) et s'opposant à la distension du vaisseau sous l'effet de la pression sanguine.

Forces mécaniques : contrainte de cisaillement ou « shear stress » (SS)

Elle résulte de la force de friction exercée par le flux sanguin sur la surface endothéliale



Le « shear stress » s'exprime [illegible] endothélium dans une direction longitudinale, et tend à déplacer l'endothélium dans le sens du flux sanguin.

DEFINITIONS

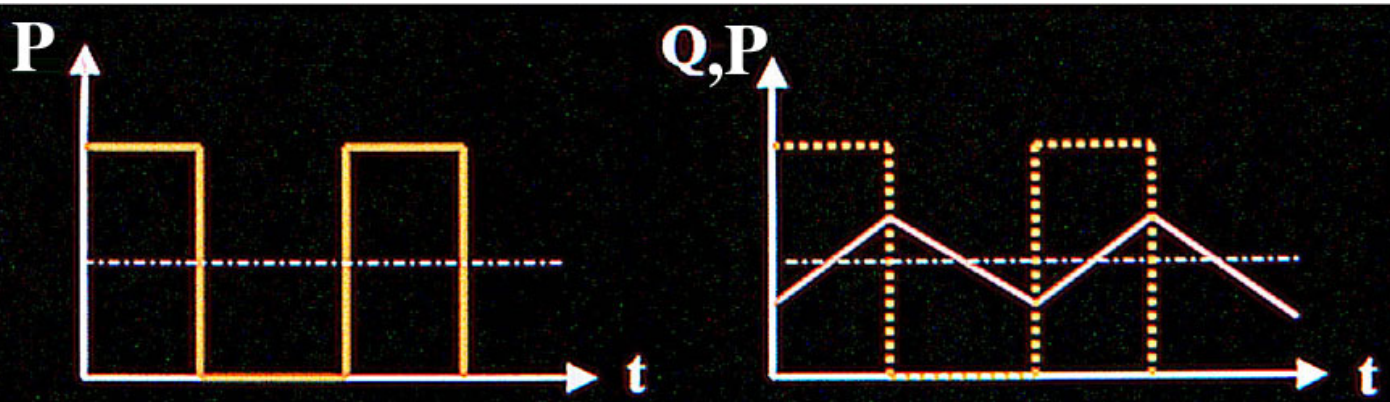
- Taux de cisaillement (s^{-1}) = dV/dR
- Contrainte de cisaillement (N/m^2) = friction du sang sur la paroi parallèle à celle ci
- Contrainte de cisaillement = Taux de cisaillement x viscosité

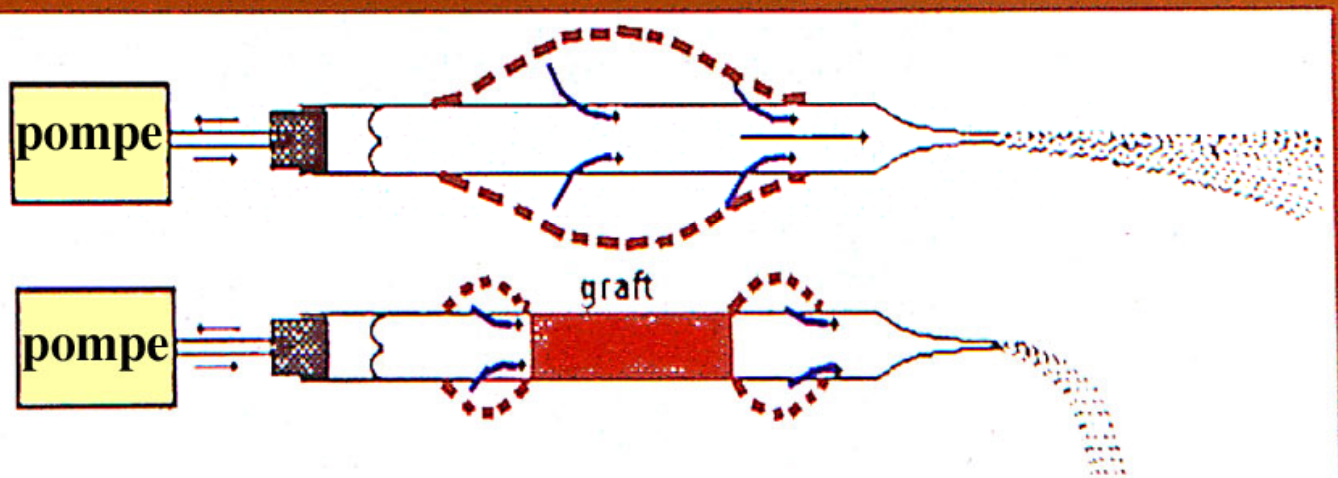
Compliance

- **Définition :** $\frac{\Delta V/V \times 100}{\Delta P}$ **en %/mmHg**

- **Dépendance de la compliance en fonction de la pression, pour une artère naturelle et une prothèse en PTFEe, exprimée en %**

	60mmHg	80mmHg	100mmHg	120mmHg
artère fémorale	6.5	4.7	4.1	3.8
prothèse en PTFEe	0.9	0.85	0.78	0.8

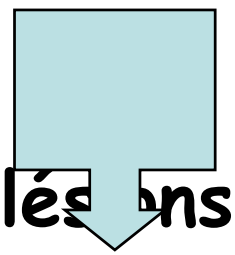




Effet de la compliance sur la transmission d'un flux pulsatile dans un conduit tubulaire

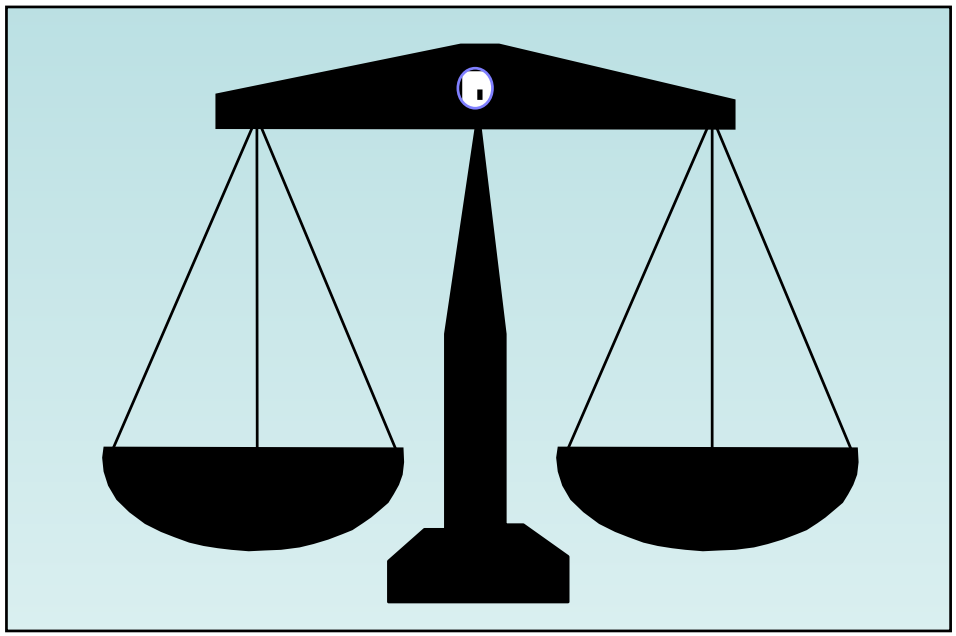
Conséquences du « mismatch »

- **Non-adéquation de compliance** :
  artère/prothèse
- **Changement d'impédance** à l'interface :
  artère compliante/segment rigide



turbulences, lésions cellulaires….

Rôle de l'endothélium



- Régulation/contrôle de l'**hémostase**
- Régulation/modulation du **tonus vasculaire**
- Contrôle de **croissances** cellulaires : signaux
- Régulation de la **réponse inflammatoire**

Balance hémostatique

- état physiologique : activité antithrombotique
  THROMBORESISTANCE
  HEMOCOMPATIBILITE
- activité procoagulante : état stimulé, agressé, lésé
- dynamique plutôt que figé
- intervient dans toutes les étapes :
  Hémostase primaire, Coagulation, Fibrinolyse

Médiateurs vasoactifs dérivés de l'endothélium

- VASODILATATION
  EDRF (= NO), PGI2, EDHF

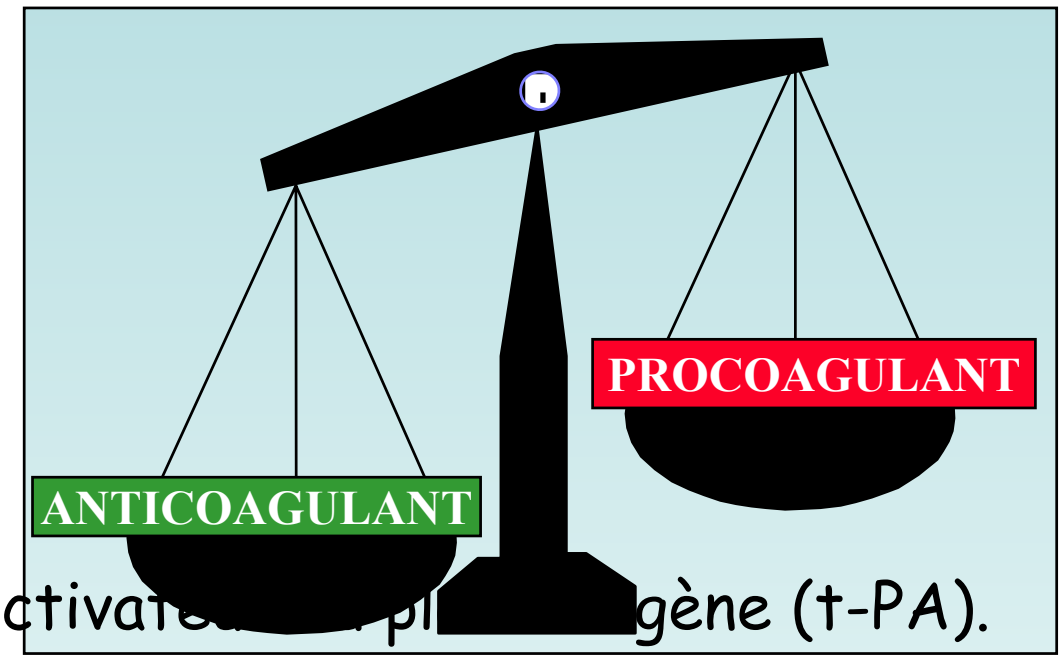
- VASOCONSTRICTION
  Endothélines, Thromboxane A2, ACE

Endothélium: inflammation, adhérence

- sous l'influence de médiateurs = cytokines, LPS bactériens, thrombine...
- expression constitutive ou inductible de molécules d'adhérence = récepteurs d'adhésion de la surface cellulaire, reconnaissant des ligands.
- 4 familles de molécules impliquées dans les évènements d'adhérence cellulaire

Dans les conditions physiologiques, l'endothélium artériel constitue la surface naturelle antithrombogène la plus efficace :

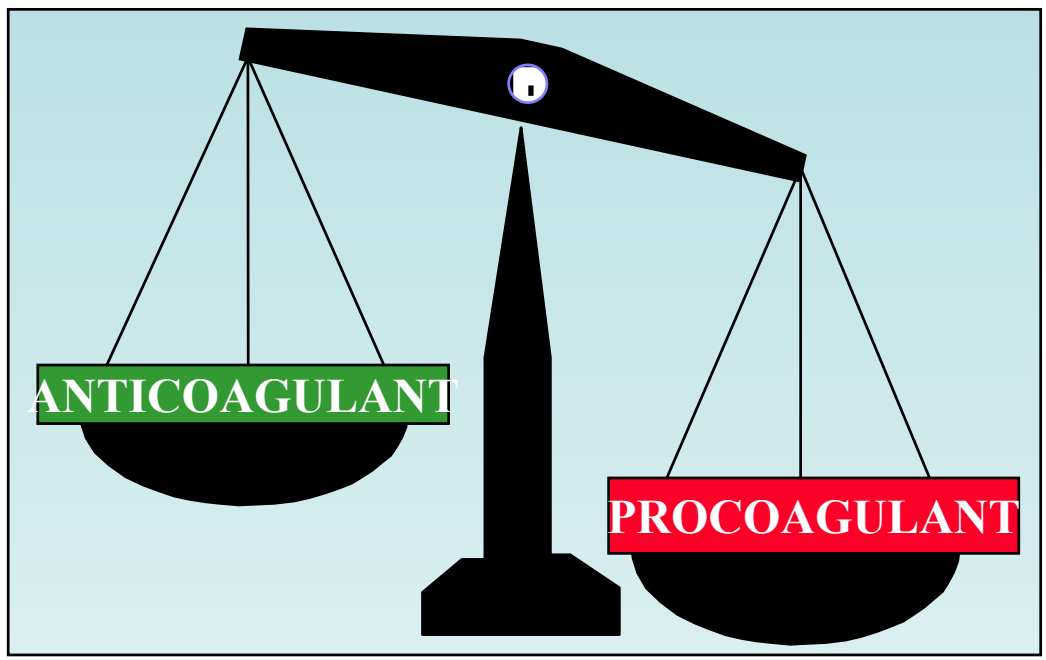
- Synthèse de facteurs potentiellement antiplaquettaires : PGI2, NO
- Expression de protéines anticoagulantes comme la thrombomoduline (TM)
- Sécrétion de protéines fibrinolytiques comme l'activateur du plasminogène (t-PA).

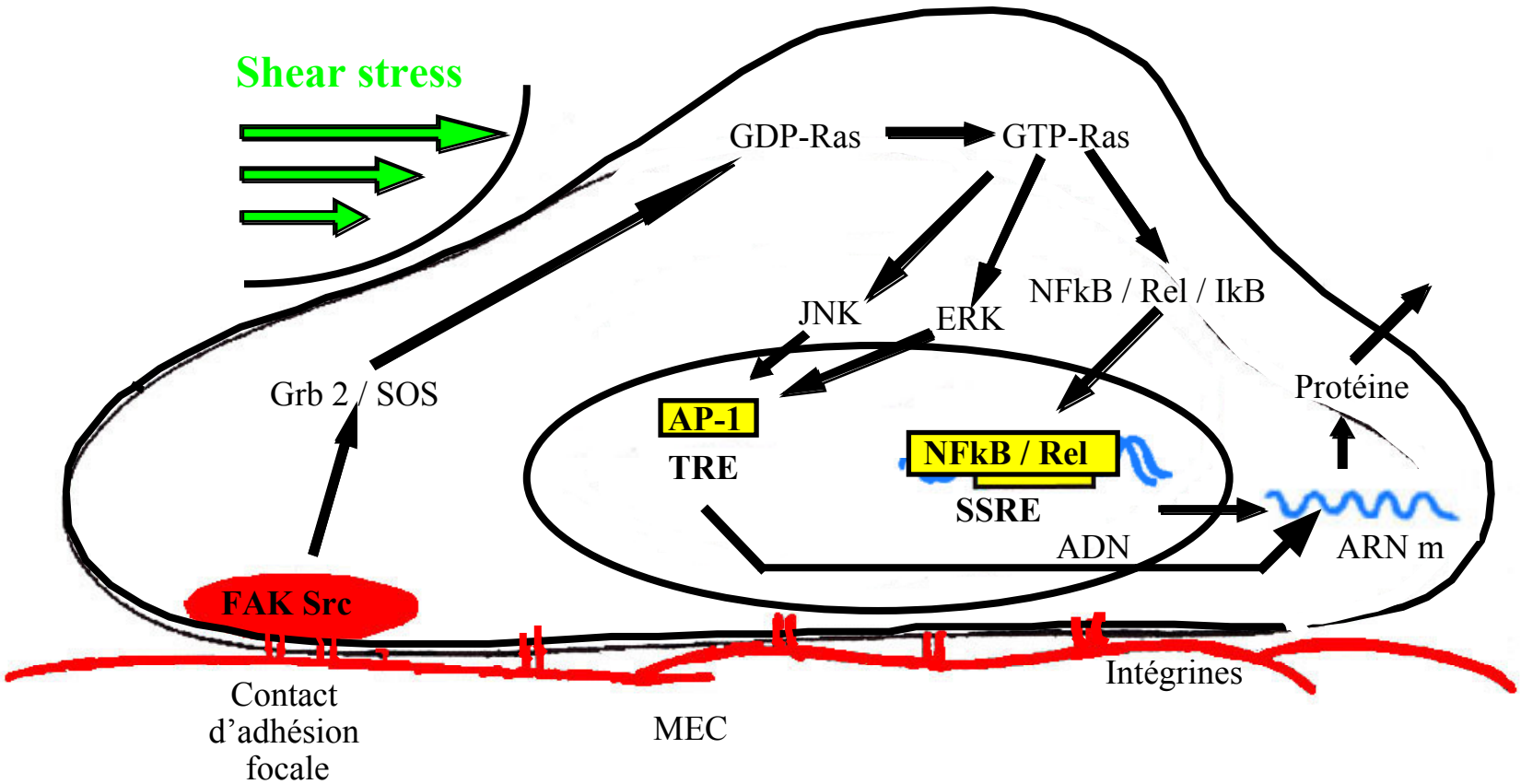


Dans les conditions anormales ou pathologiques, l'endothélium artériel peut au contraire favoriser la coagulation sanguine :

Sous l'effet de cytokines pro-inflammatoires, il secrète des facteurs procoagulants

- le facteur tissulaire
- l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1)
- le facteur de von Willebrand (vWF).

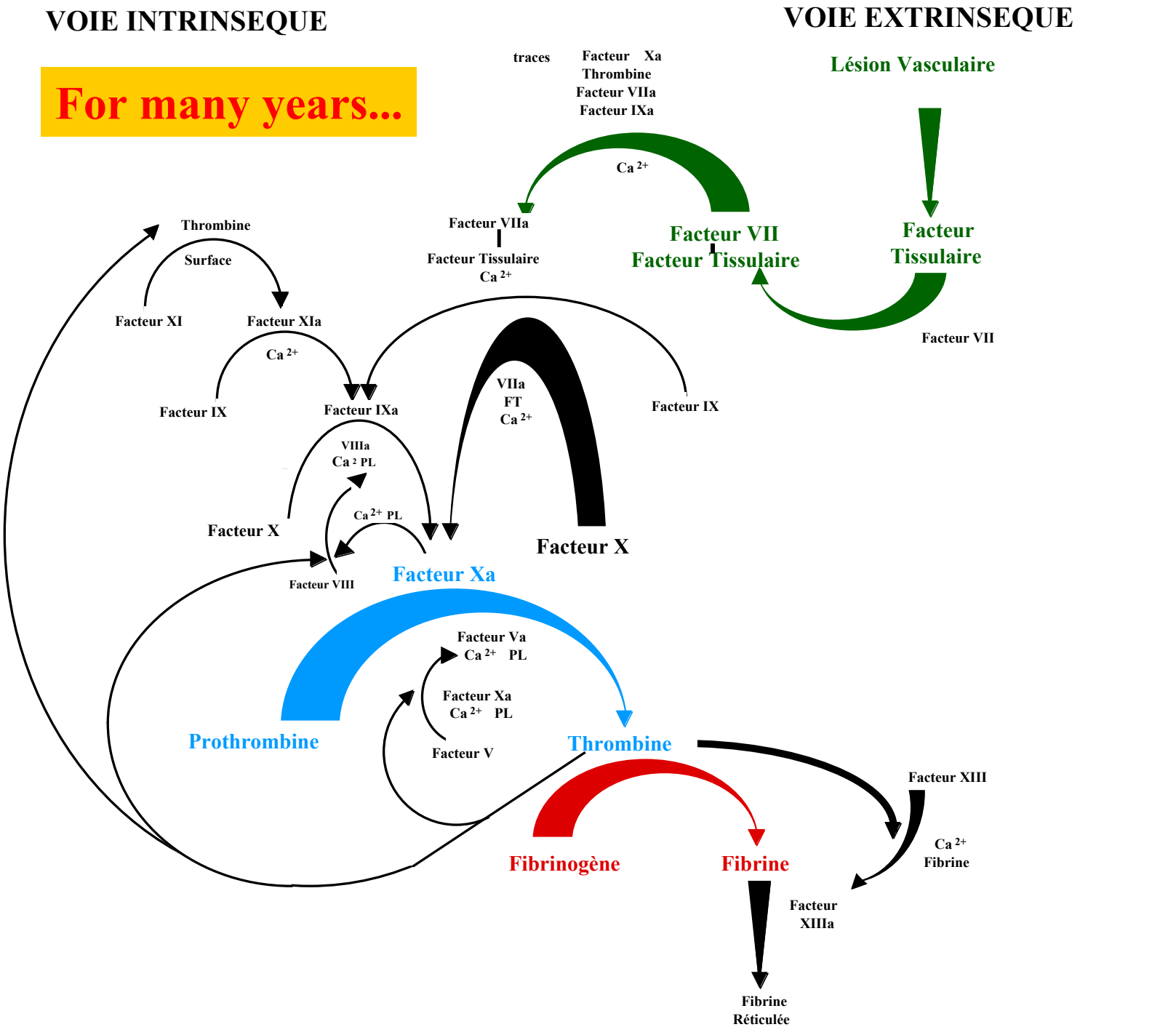


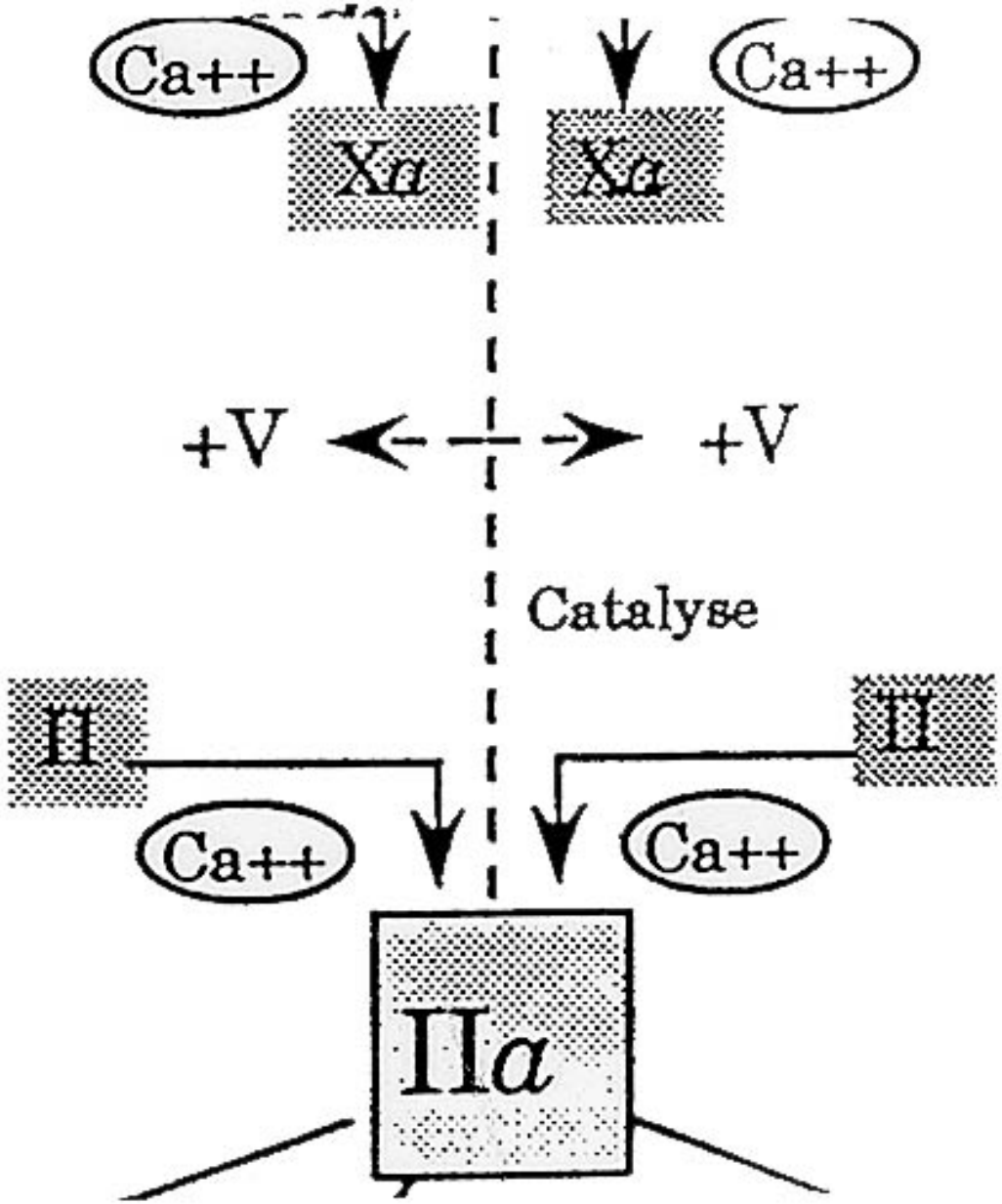


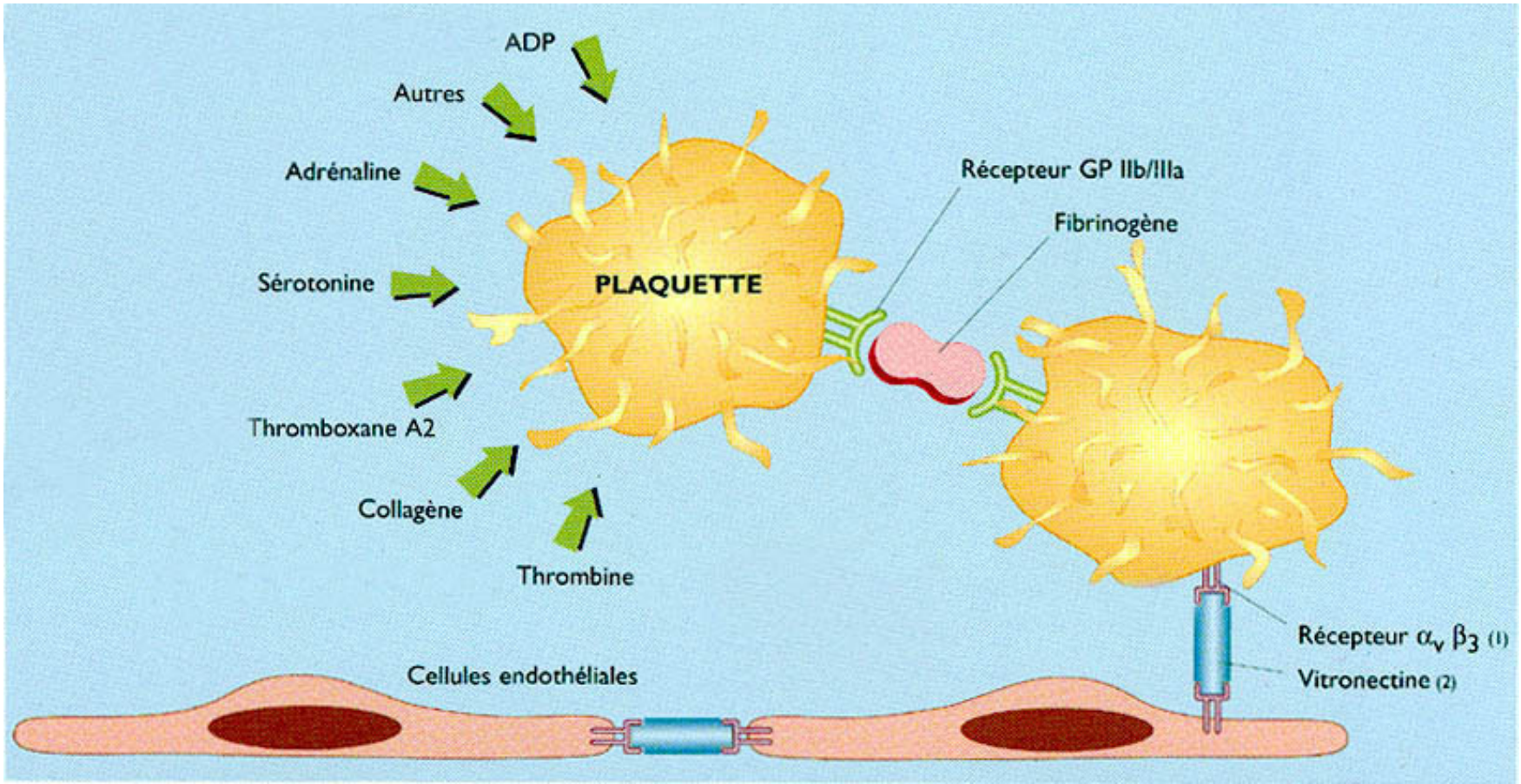
D'après CHIEN *et al* , Hypertension 1998
CHIEN *et al*, Biol Bull 1998

- DEUX PHÉNOMÈNES SYNERGIQUES SONT RESPONSABLES DE L'ABSENCE D'HÉMOCOMPATIBILITÉ DES MATÉRIELS IMPLANTÉS DANS LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE :

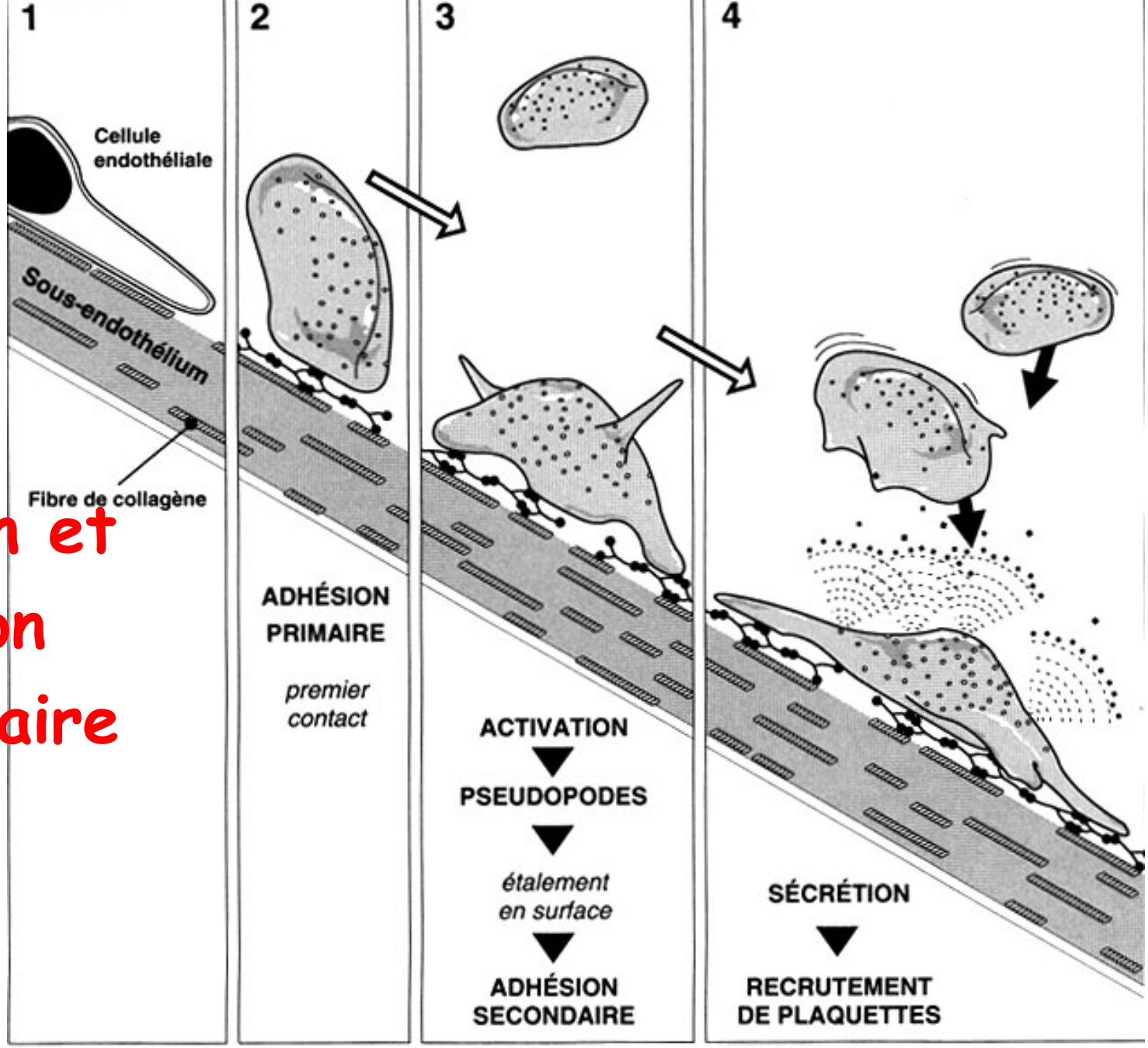
  - L'ACTIVATION PLAQUETTAIRE, QU'ELLE SOIT INDUITE PAR L'ADHÉSION DES PLAQUETTES SUR UNE SURFACE ÉTRANGÈRE (C'EST À DIRE DIFFÉRENTE DE L'ENDOTHÉLIUM INTACT DES VAISSEAUX) OU PAR DES TURBULENCES AU SEIN DU FLUX SANGUIN LIÉES À DES PERTURBATIONS HÉMODYNAMIQUES.
  - LA GÉNÉRATION DE THROMBINE INDUITE PAR L'ACTIVATION DE LA PHASE CONTACT ET LE DÉCLENCHEMENT SUBSÉQUENT DE LA CASCADE DE LA COAGULATION À LA SUITE DE LA CONFRONTATION DU SANG À UNE SURFACE ÉTRANGÈRE, (OU PAR LE FACTEUR TISSULAIRE SÉCRÉTÉ PAR DES MONOCYTES ACTIVÉS ; cf. HABERBOSCH).


VOIE INTRINSEQUE
VOIE EXTRINSEQUE
For many years...
traces
Facteur Xa
Thrombine
Facteur VIIa
Facteur IXa
Lésion Vasculaire
Ca 2+
Facteur VIIa
Facteur Tissulaire
Ca 2+
Facteur VII
Facteur Tissulaire
Facteur
Tissulaire
Facteur VII
Thrombine
Surface
Facteur XI
Facteur XIa
Ca 2+
Facteur IX
Facteur IXa
VIIa
FT
Ca 2+
Facteur IX
VIIIa
Ca 2 PL
Facteur X
Ca 2+ PL
Facteur X
Facteur VIII
Facteur Xa
Facteur Va
Ca 2+ PL
Facteur Xa
Ca 2+ PL
Facteur V
Prothrombine
Thrombine
Facteur XIII
Ca 2+
Fibrine
Fibrinogène
Fibrine
Facteur
XIIIa
Fibrine
Réticulée


Ca++
Ca++
Xa
Xa
+V
+V
Catalyse
II
II
Ca++
Ca++
IIa


ADP
Autres
Adrénaline
Sérotonine
Thromboxane A2
Collagène
Thrombine
PLAQUETTE
Récepteur GP IIb/IIIa
Fibrinogène
Récepteur $\alpha_v \beta_3$ (1)
Vitronectine (2)
Cellules endothéliales

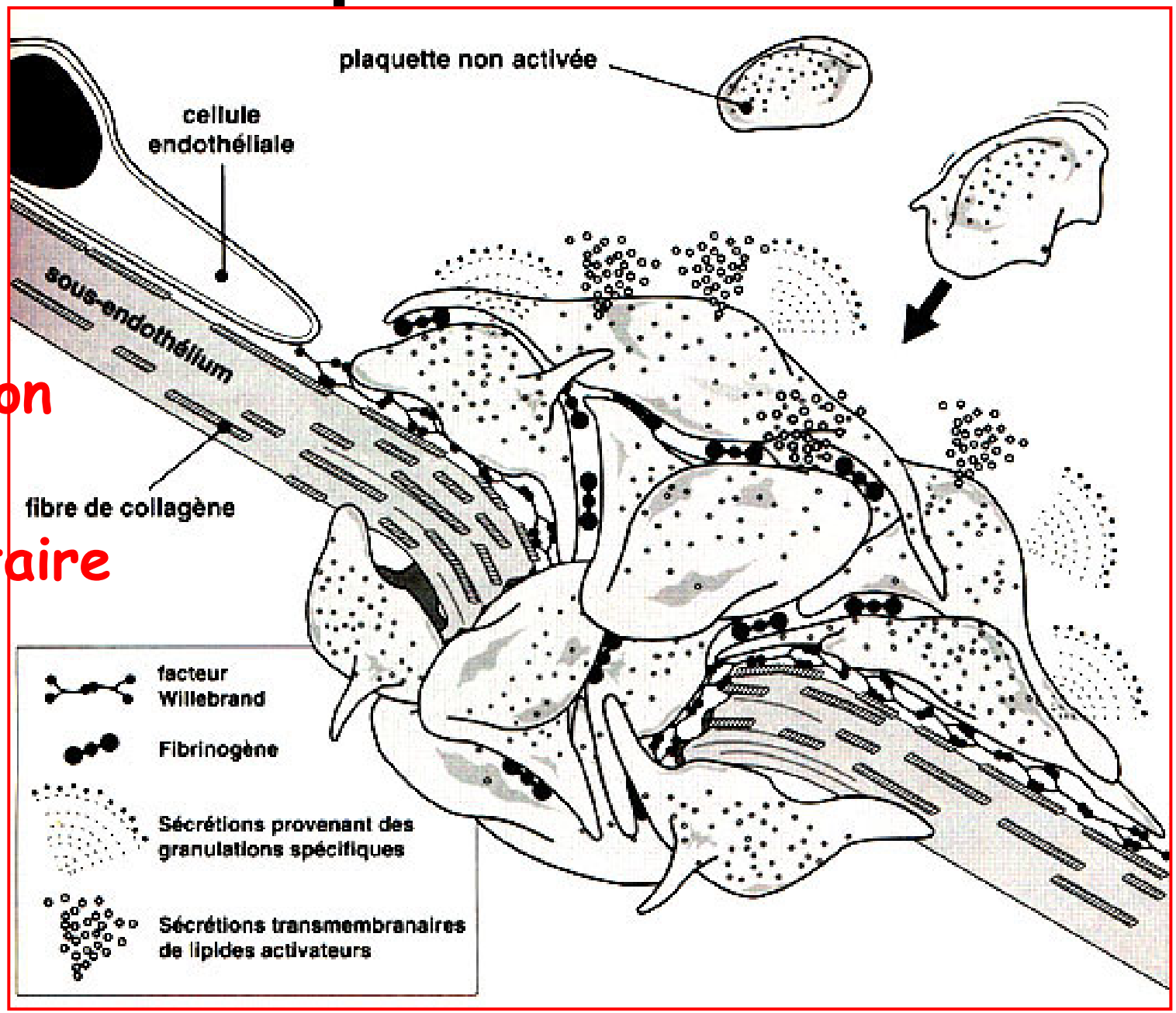
Adhésion et activation plaquettaire



Étapes de l'adhésion et du début de l'activation plaquettaire

Etape finale….

Formation du clou plaquettaire



STRATÉGIES D' AMÉLIORATION DE L' HÉMOCOMPATIBILITÉ DES MATÉRIAUX POLYMÈRES (I)

- Utiliser le matériel implanté comme une plate-forme de distribution de molécules inhibitrices des phénomènes thrombogènes :
  - ✓ Héparine liée ioniquement ;
  - ✓ Prodrogues
  - ✓ Précurseurs de « NO »

STRATÉGIES D'AMÉLIORATION DE L'HÉMOCOMPATIBILITÉ DES MATÉRIAUX POLYMÈRES (II)

- Recours à des polymères hydrophobes plus biocompatibles ;
  - ✓ Élastomères de silicone ;
  - ✓ Compositions élastomères de polyuréthanne ;
- Enduction d 'albumine ;
- Recouvrement par des couches de molécules auto-assemblées ;
- Immobilisation d 'héparine à la surface des matériaux ;
- Endothélialisation.

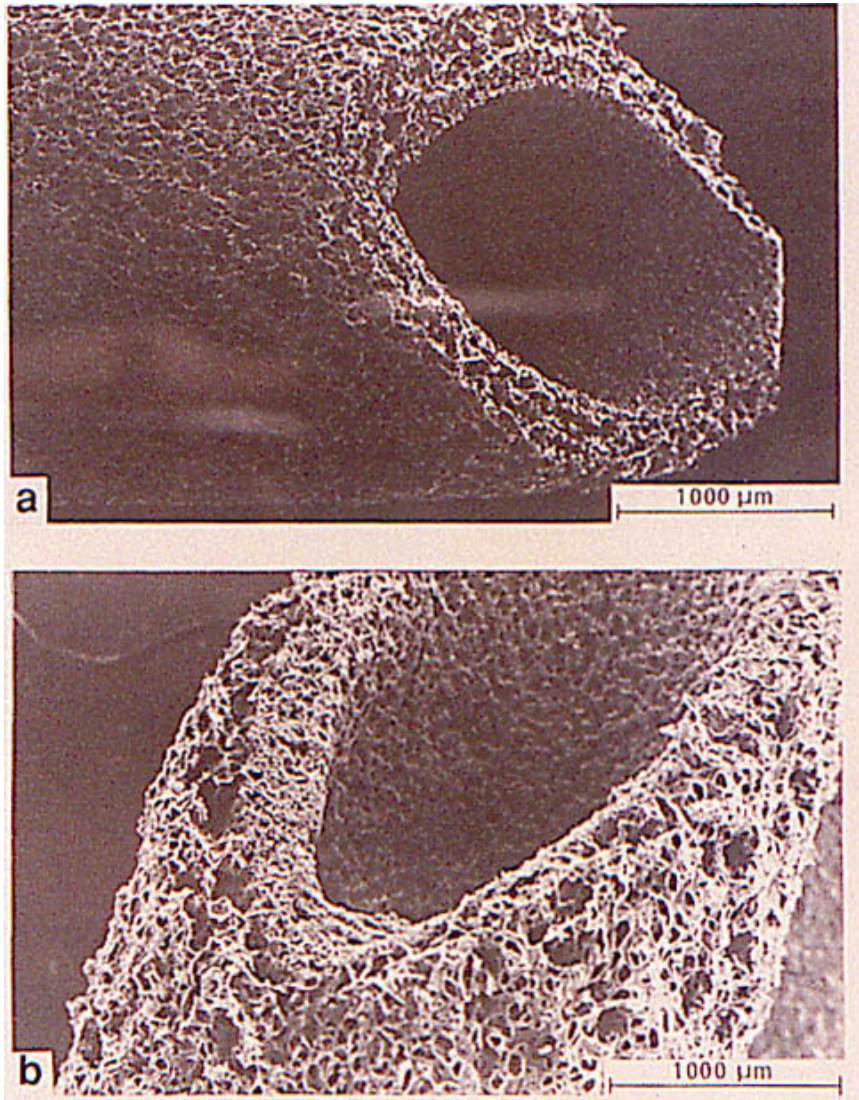
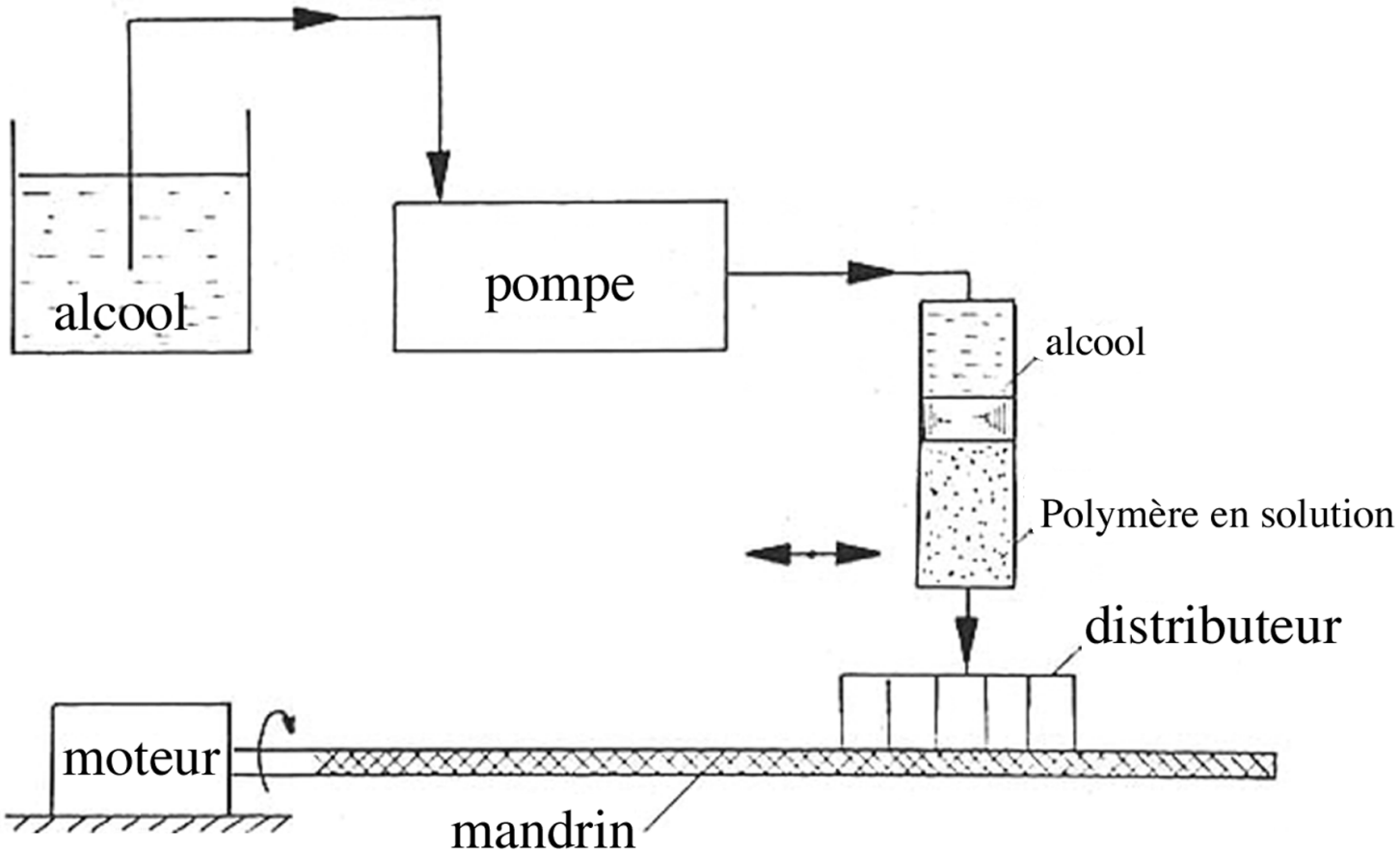
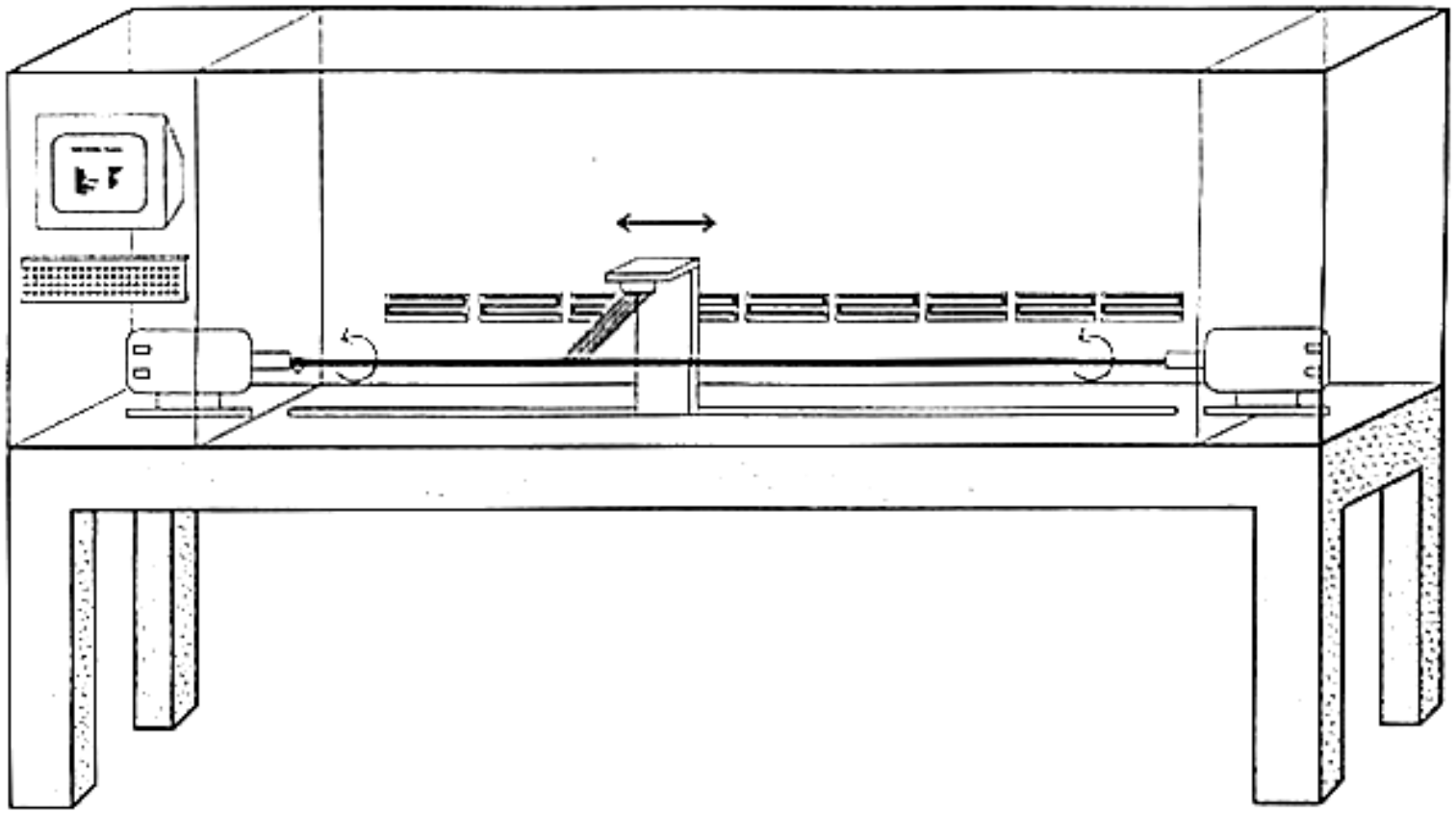


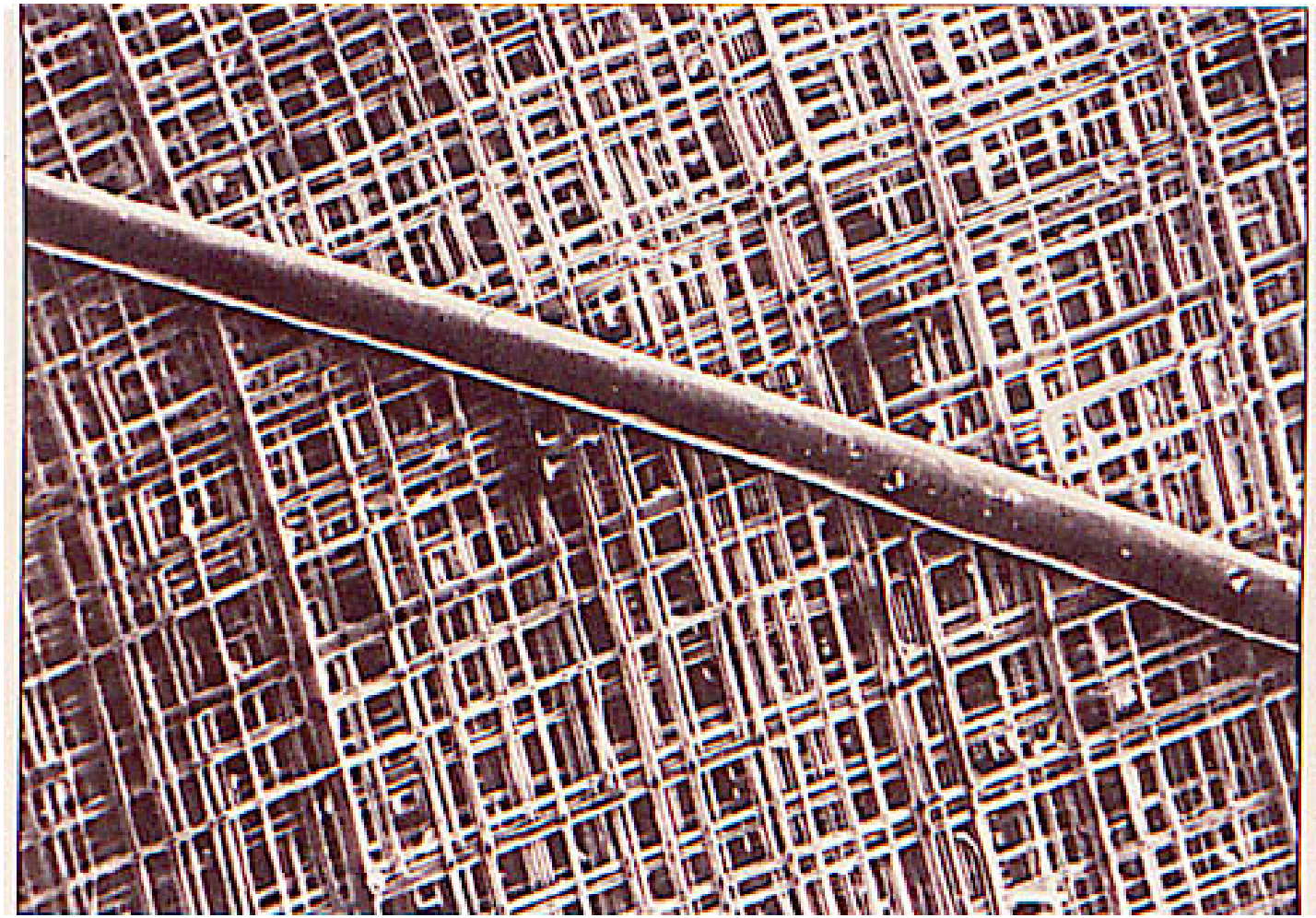
Figure 2 Scanning electron micrographs of **a** the PEU and **b** the Hytrel prostheses.

(W.L.J. HINRICHS et al, Biomaterials, 1992, Vol 13, N°9, 585-593)

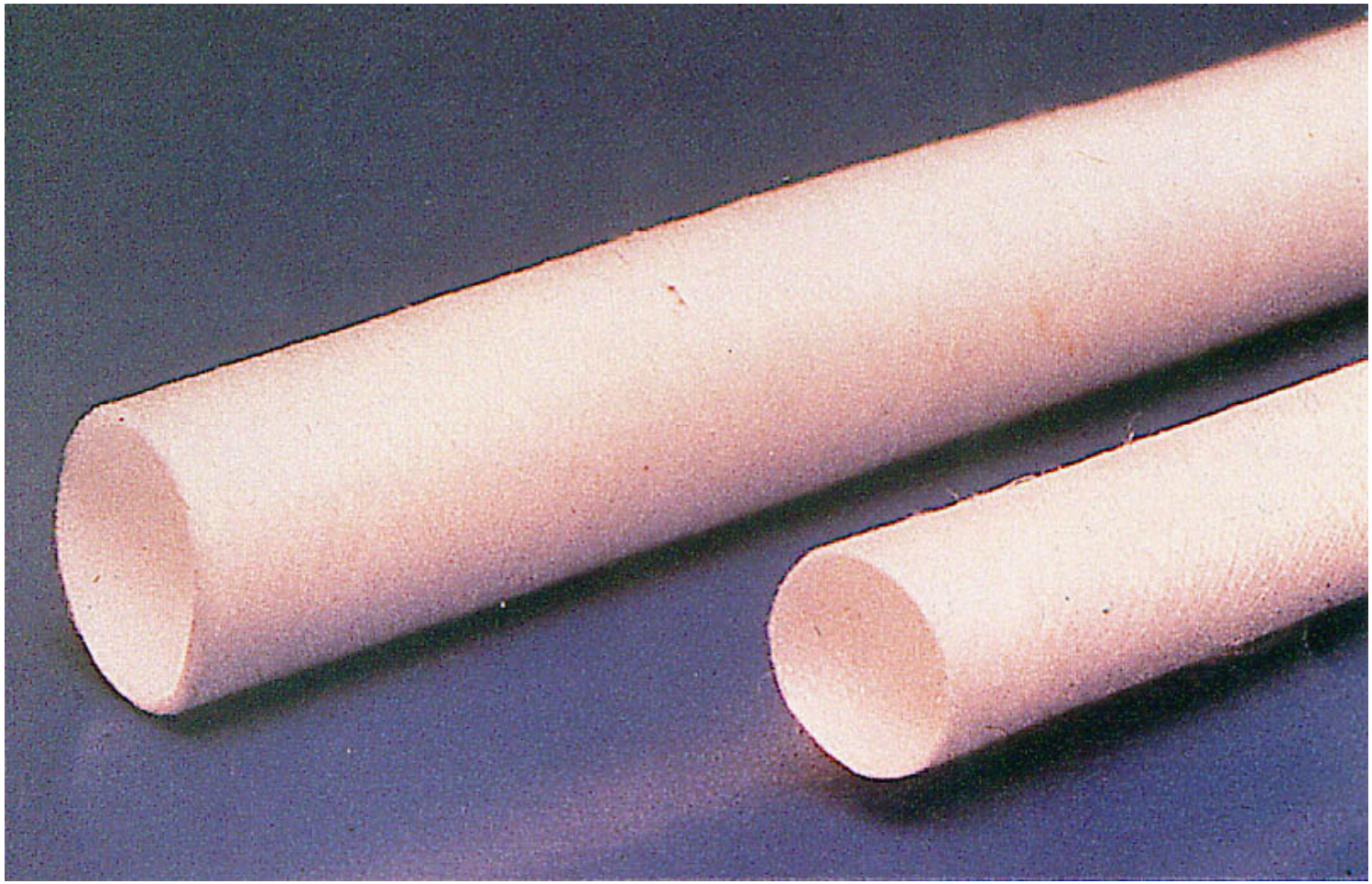


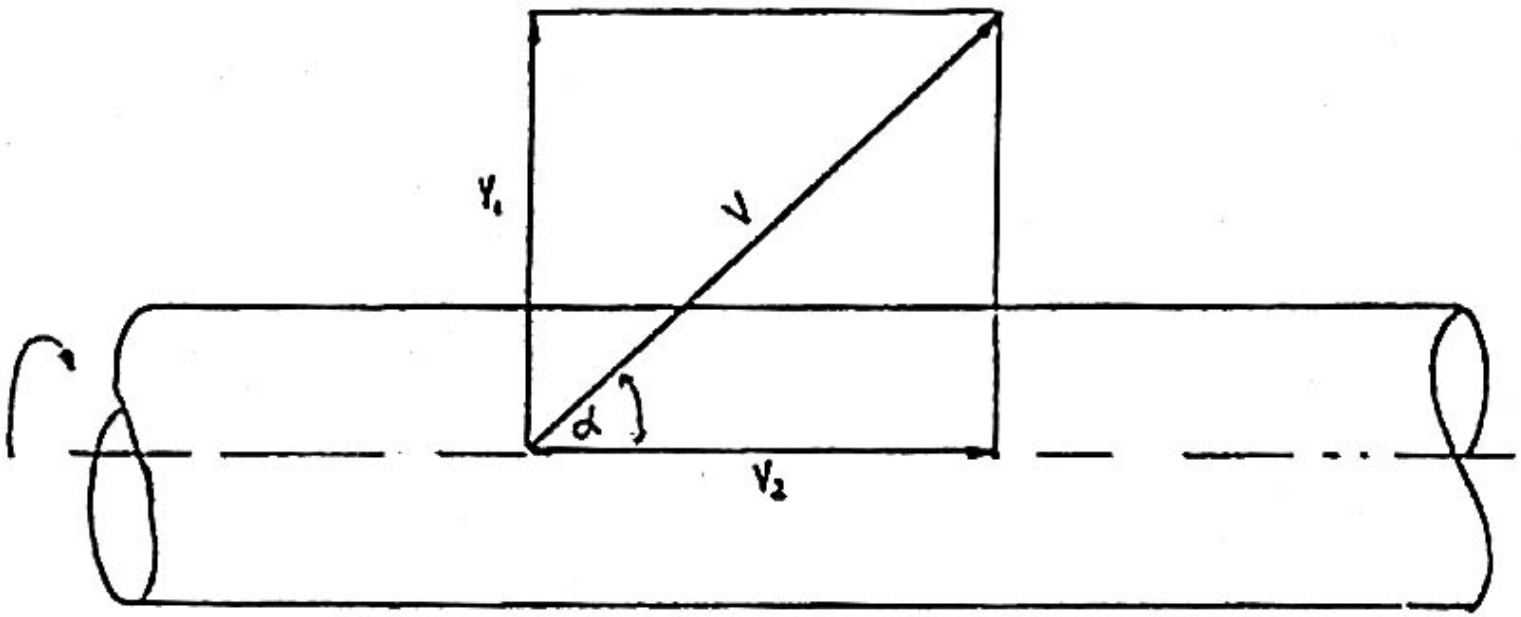
Présentation schématique du procédé de fabrication de prothèses vasculaires à paroi poreuse





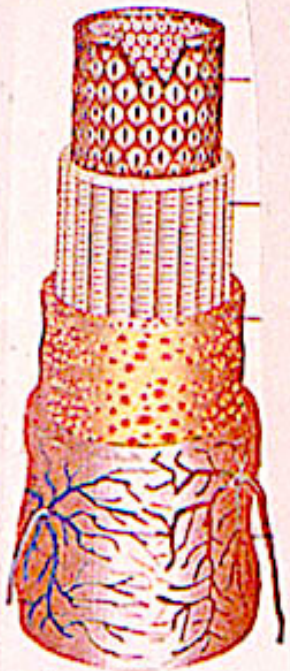
Cliché au microscope électronique à balayage de la surface endo-luminale d'un tube obtenu par le procédé présenté précédemment, sur laquelle a été déposé un cheveu pour donné l'échelle. Les fibres de la paroi du tube ont un diamètre de 10 à 20 micromètres.





Vecteurs vitesse

Artère naturelle



Cellules endothéliales (monocouche en contact avec le sang)

Lame élastique interne (élasticité)

Cellules musculaires lisses et collagène (résistance)

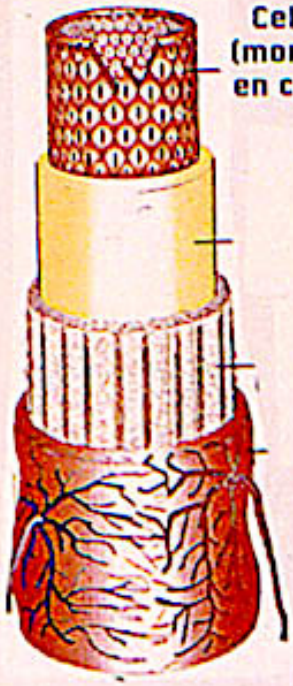
Adventitia vascularisée

Substitut CORVITA de vaisseau périphérique

CORETHANE poreux (élasticité)

Gaine de PET (résistance)

Substitut CORVITA intégré in vivo



Cellules endothéliales (monocouche néoformée en contact avec le sang)

CORETHANE poreux (élasticité)

Gaine de PET (résistance)

Adventitia néoformée et vascularisée

PROBLEMES LIES A L'UTILISATION DES POLYURETHANES EN MEDECINE

- Hémocompatibilité : formation de thrombose
- dégradation

$O = C = N - R - N = C = O$ devient $H_2N - R - NH_2$

$O = C = N - \Phi - CH_2 - \Phi - N = C = O$ devient $H_2N - \Phi - CH_2 - \Phi - NH_2$

MDI MDA

INSERM - U. 306
UNIVERSITE BORDEAUX II

INSTITUT DU PIN
UNIVERSITE BORDEAUX I

DEUX IMPERATIFS :

- Empêcher la fibrose

- Promouvoir la néovascularisation périimplantaire et endoimplantaire (lorsque l'implant possède une porosité ouverte)

L'INTEGRATION TISSULAIRE D'UN BIOMATERIAU…

...DEPEND DE :

- Sa nature, sa composition (biodégradable ou non)
- Ses caractéristiques superficielles (morphologie, énergie libre)
- L'existence d'une porosité ouverte et de l'architecture de celle-ci

... PEUT ÊTRE OPTIMISEE EN :

- Facilitant l'envahissement tissulaire

os ⟺ ostéoconduction

- Induisant la formation du tissu qu'il est destiné àremplacer

os ⟺ ostéoinduction

L'INTEGRATION TISSULAIRE D'UN BIOMATERIAU… (suite)

DE PAR SES CARACTÉRISTIQUES INTRINSÈQUES OU L'ACTION DE FACTEURS EXTRINSÈQUES UN BIOMATÉRIAU DOIT :

- PROMOUVOIR L'ATTACHEMENT CELLULAIRE
- L'ADHÈSION CELLULAIRE
- LA PROLIFÉRATION CELLULAIRE
- LA DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE

LA SELECTION DES BIOMATERIAUX VA DONC SE FAIRE D'APRÈS LES CRITÈRES CI-APRÈS :

- APTITUDE À SE RECOUVRIR OU À HEBERGER DES CELLULES DIFFÉRENCIÉES AYANT LES COMPÉTENCES ATTENDUES ;
- APTITUDE À SE NÉOVASCULARISER OU À ACCUEILLIR DES CELLULES ENDOTHÉLIALES PRÉCURSEURS DE CETTE NÉOVASCULARISATION ;
- SUSCEPTIBLE D'ÊTRE BIORÉSORBÉ SANS GÉNÉRER DE MÉTABOLITES À POTENTIEL DÉLÉTÈRE.