

Biomatériaux, biomatériels et bio-ingénierie en chirurgie orale et maxillofaciale (I)

D Muster
JL Vouillot
JH Dubruille

Résumé. – Les principaux métaux, céramiques, polymères de synthèse ou matériaux d'origine biologique utilisés comme biomatériaux en chirurgie orale et maxillofaciale sont passés en revue (caractérisation physicochimique et mécanique, comportement en milieu biologique et interactions avec l'organisme, biocompatibilité, biodétérioration, corrosion, dégradation). Leurs principales utilisations cliniques (à l'état massif, sous forme de revêtement, ou sous forme de composite) sont indiquées. Elles concernent des biomatériels (prothèses, implants, matériaux de comblement ou d'apposition...) ou des systèmes thérapeutiques (libération contrôlée). Les problèmes à résoudre et les orientations actuelles de la recherche sont évoqués ainsi que les perspectives de l'ingénierie tissulaire.

© 1999, Elsevier, Paris.

Généralités

Les biomatériaux sont à la base de ce que certains considèrent comme la révolution thérapeutique majeure du dernier tiers du ^{xx}e siècle. Réservés initialement à des situations critiques, ils sont maintenant employés pour satisfaire à des besoins que le patient perçoit en terme de réhabilitation, de confort, d'agrément et d'esthétique.

Définitions

Selon la définition du consensus de Chester (1991), les *biomatériaux* sont des matériaux destinés à être en contact avec les tissus vivants et/ou les fluides biologiques pour évaluer, traiter, modifier les formes ou remplacer tout tissu, organe ou fonction du corps.

Ils se différencient des médicaments en ce sens qu'ils ne réalisent pas leur objectif thérapeutique principal par un effet chimique à l'intérieur de l'organisme et n'ont pas besoin d'être métabolisés pour être actifs.

Ils doivent ainsi être considérés comme des *matériaux avancés*, mais avec la dimension supplémentaire de la *biocompatibilité*, qui leur impose de « réconcilier » des paramètres scientifiques et techniques avec la biologie humaine.

La science des biomatériaux peut être définie comme l'étude et la connaissance des matériaux dans le contexte de leurs *interactions avec les systèmes vivants*. Elle est à la thérapeutique chirurgicale ce que la pharmacologie est à la thérapeutique médicale. Le développement de

biomatériaux et biomatériels est une tâche complexe, que seuls des groupes multidisciplinaires peuvent mener à bien, en réunissant des spécialistes qui souvent n'avaient pas l'habitude de dialoguer entre eux : cliniciens, physiciens, mécaniciens, chimistes, biologistes, industriels, juristes, économistes... Si les aspects fonctionnels de la performance des matériaux peuvent être prévus avec une certaine fiabilité, l'appréciation de la performance biologique des implants demeure encore difficile et la vérification clinique tempère parfois l'enthousiasme suscité par les résultats expérimentaux.

Importance économique

Les biomatériaux représentent, au niveau international, à la fois un enjeu social considérable (actuellement, on peut considérer que 5 % de la population est porteuse d'un biomatériel implanté) et un enjeu économique important (avec un marché mondial qui avoisinera les 6 milliards d'euros en 2002). Ce marché est dominé par les États-Unis (le marché américain de la technologie représentant à lui seul près de 60 % du marché mondial), bien que le contrôle des coûts pour la santé ait amené un certain déclin. L'Europe, quant à elle, est en train de reconquérir du terrain grâce à son esprit d'innovation conforté par une recherche solide et une industrie plutôt prudente mais pleine de ressources. La Commission européenne a apporté son soutien à 41 projets de biomatériaux dans le cadre du programme 1994-1998 sur les technologies industrielles et les matériaux (IMT/BRITE-EURAM) à hauteur de 60 MECU, avec une part sans cesse croissante pour la recherche industrielle.

Critères de sélection

Les biomatériaux doivent, d'une part satisfaire à des *caractéristiques physicochimiques* appropriées au site d'implantation et à la fonction à remplir, d'autre part être biocompatibles. La biocompatibilité se définit aujourd'hui, non plus seulement comme l'absence de réactions toxiques, mais plutôt comme le contrôle permanent des influences réciproques entre l'organisme et

Dominique Muster : Professeur associé à l'université Louis-Pasteur, stomatologiste attaché consultant des hôpitaux universitaires, pharmacien, docteur d'État ès sciences physiques, LEED biomatériaux, centre hospitalier régional universitaire, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France.

Jean-Luc Vouillot : Chirurgien-dentiste, diplôme universitaire de réhabilitation orale et implantologie, CES biologie buccale et parodontologie, Les Cattleys, 2, rue du Bochet, 25320 Montferrand-Le-Château, France.

Jean-Hermann Dubruille : Professeur à l'université Pierre et Marie Curie, UFR de stomatologie et de chirurgie maxillofaciale, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Muster D, Vouillot JL et Dubruille JH. Biomatériaux, biomatériels et bio-ingénierie en chirurgie orale et maxillofaciale (I). Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Stomatologie/Odontologie, 22-014-F-10, 1999, 22 p.

l'implant, de façon que l'un n'ait pas d'effets défavorables sur l'autre. En fait, la biocompatibilité est de nature capricieuse et il n'y a pas de relation dose-réponse garantie comme en pharmacologie ou en toxicologie pour un médicament. Elle est *liée à une application* spécifique et soumise à des possibilités de détection de modifications minimales dans les tissus au voisinage d'un implant. Le terme de biocompatibilité est tout à fait adapté pour décrire le phénomène de tolérance biologique d'un matériau, mais l'adjectif ne devrait pas être employé, car un matériel biocompatible est une chose qui n'existe pas dans l'absolu, l'application qui en est faite étant le facteur déterminant. C'est de toute façon une notion relative : un matériau peut être biocompatible dans une situation donnée et non biocompatible dans une autre. Propriétés physicochimiques, biocompatibilité et biofonctionnalité vont donc permettre d'apprécier la potentialité de coopération finalisée hôte-implant.

Le succès d'un biomatériau dépend essentiellement des facteurs suivants : l'ensemble des propriétés physiques, chimiques et biologiques de l'implant, l'adéquation biomécanique de sa conception, la qualité technique de sa mise en place chirurgicale, l'état du receveur avant l'intervention, son comportement après celle-ci et, enfin, le suivi postopératoire à court et à long terme.

Connaissance du site receveur

Avant d'aborder les tests proprement dits d'évaluation des biomatériaux, il est indispensable de connaître le site receveur sur les plans physique, chimique, biologique en situation statique et dynamique, dans des conditions normales ou pathologiques.

Sur le plan chimique

L'environnement biologique est essentiellement représenté sur le plan ionique par les ions sodium (Na^+ , 140 mEq/L) et chlore (Cl^- , 100 mEq/L). Il existe 6 mEq/L d'acides organiques avec un pH à 7,4. La pression partielle d'oxygène est de 90 mmHg et celle de gaz carbonique de 40 mmHg. Il faut aussi être conscient de la complexité des phénomènes enzymatiques cellulaires faisant appel à des processus d'oxydation, de réduction, d'hydrolyse et de l'importance des ions métalliques dans le déroulement des réactions enzymatiques. L'inflammation, la nécrose, l'infection vont modifier, perturber ces chaînes de réaction, faire prendre des voies anaérobies, modifier le pH. Quand un implant est inséré, le traumatisme chirurgical va normalement développer un environnement acide secondaire à l'acte avec un pH retournant à la normale en quelques jours. Mais si le pH ne revient pas à la normale, ou bien si ce retour à la normale est empêché par la présence d'hématomes et si ceux-ci sont en contact avec le matériel d'implant, le pH acide persistera pendant plusieurs semaines. De même, dans les aires de stase, les concentrations de dioxyde de carbone dissous augmentent et le pH devient acide (diminuant à 5 par exemple). La présence d'une infection peut survenir dans un pH alcalin (par exemple pH 9). On peut remarquer qu'il est avantageux d'utiliser un implant réalisé en un matériau dont les performances mécaniques ne sont pas affectées par les variations de pH.

Sur le plan physique

La caractérisation physique du site receveur est particulièrement importante pour les implants ayant un rôle de substitution fonctionnelle. Elle peut se faire dans des conditions expérimentales, bien définies : organe entier ou échantillon, organe frais ou plus ou moins desséché... Si les tests in vivo sont théoriquement plus souhaitables, ils se heurtent, en fait, à deux problèmes : quelle extrapolation peut-on faire entre l'espèce animale considérée (par exemple un quadrupède rongeur) et l'homme ? Jusqu'où peut-on, chez l'homme, pousser les investigations cliniques ? Les problèmes d'éthique qui en résultent poussent au développement de modèles mathématiques ou biologiques et de systèmes experts.

Que ce soit in vitro ou in vivo, les composants du site concerné doivent être étudiés d'abord en statique, analysant sa composition, son organisation spatiale, cellulaire, tissulaire, anatomique, ses états de surface. L'étude physique doit tenir compte également du caractère évolutif du système considéré. Enfin, elle doit porter sur le tissu sain et sur le tissu pathologique.

Sur le plan dynamique

Il est indispensable de connaître un certain nombre de caractéristiques mécaniques : résistance en traction, compression, torsion, flexion ; module d'élasticité, limite élastique, résistance à la fatigue, dureté, coefficient de friction ; répartition, direction, importance des forces exercées... Tous ces éléments ne sont pas toujours connus avec une extrême précision et l'affinement des connaissances en biomécanique devrait être générateur d'avancées particulièrement remarquables. Cependant, vouloir substituer des biomatériaux de façon stable à des tissus ayant des capacités remarquables d'adaptation à court et à long terme, constituera encore longtemps un très difficile challenge.

Tests d'évaluation

Ils comprennent essentiellement la caractérisation physicochimique et mécanique ainsi que l'appréciation de la biocompatibilité et de la biofonctionnalité.

Caractérisation physicochimique et mécanique

Elle doit concerner, non seulement le biomatériau lui-même, mais aussi, en amont, les procédés de fabrication et, en aval, les procédés de stérilisation, de conditionnement et de stockage.

La caractérisation chimique doit comporter la caractérisation du matériau lui-même, des impuretés, monomères, antioxydants, plastifiants, la résistance du produit fini à l'hydrolyse, l'oxydation, aux variations de pH. Les produits plastiques doivent être soumis aux tests d'absorption afin de connaître l'importance de ce phénomène (lipide et silicone par exemple) et ses conséquences physicochimiques. Les tests de corrosion pour les produits métalliques doivent faire partie de cette caractérisation. Ceux-ci doivent être des mesures électrochimiques (mesure du potentiel de corrosion, tracé des courbes de polarisation, détermination de la vitesse de corrosion, étude de la variation du potentiel en fonction du temps), des observations de l'échantillon (microscopie optique ou électronique pour détecter l'existence de piqûres, d'attaque aux joints de grains, de dissolution préférentielle), des études des produits de corrosion au niveau du métal lui-même (méthodes d'étude des surfaces) et de la solution par des analyses chimiques, électrochimiques et spectroscopiques.

La caractérisation physique et mécanique doit comporter toute une série de tests. Les *tests physiques* doivent comporter l'analyse de la structure moléculaire, cristalline du produit, son poids moléculaire, sa conductivité thermique, ses propriétés électriques. Les *tests mécaniques* sont en partie semblables à ceux utilisés pour caractériser le site receveur, c'est-à-dire : résistance à la tension, compression, flexion, torsion, module d'élasticité, limite élastique, dureté et microdureté, coefficient de friction, initiation et propagation des microfissures, résistance à la fatigue, à la corrosion.

Le *procédé de fabrication* doit être parfaitement connu. S'agit-il d'une fabrication propre ou stérile, à quel niveau se fait-elle, le produit fini est-il en état d'équilibre ? La fabrication du biomatériau a-t-elle nécessité l'utilisation de monomères catalyseurs, antioxydants, plastifiants ? Quelle est l'importance des impuretés sur le plan quantitatif et qualitatif ? Toutes ces considérations sont importantes à connaître pour les plastiques. En effet, secondairement, lors de l'usure, de la destruction du produit, les impuretés, monomères, etc, peuvent se retrouver dans l'organisme et avoir une toxicité propre. Les types de manipulations du produit qui peuvent entraîner des destructions chimiques ou mécaniques doivent être connus. Pour les produits métalliques, le caractère forgé ou moulé doit être noté.

La *stérilisation* est un élément capital à connaître :

- elle doit être active bactériologiquement, ce qui peut être difficile à affirmer en cas de matériaux poreux, huileux ;
- elle ne doit pas dégrader le matériau, ce qui est le cas de la chaleur pour les matériaux plastiques (thermoplastiques) et des rayonnements γ qui peuvent modifier les caractéristiques mécaniques des plastiques ;
- le produit stérilisant ne doit pas être capté par le matériau (cas du dioxyde d'éthylène) et risquer ainsi d'être remis en circuit secondairement ; il doit pouvoir être enlevé totalement, surtout pour les matériaux poreux.

Tous ces tests de caractérisation physicochimique doivent être réalisés sur le produit fini, mais aussi après essai sur machine de simulation et en milieu biologique avec ou sans essai de simulation.

Biocompatibilité et biofonctionnalité

La deuxième série de tests d'évaluation comprend un certain nombre d'étapes. En première ligne, on trouve en général les *cultures de cellules ou de tissus*, puis viennent les examens anatomopathologiques après implantation chez l'animal. Ces derniers permettent d'apprécier les réactions locales, locorégionales et générales consécutives à l'implantation du biomatériau.

Ces tests sont complétés, le cas échéant, par :

- des études isotopiques qui permettent de suivre le ou les modes et degrés de dégradation, ainsi que les voies d'excrétion et de dégradation ;
- des tests immunologiques, recherchant des phénomènes allergiques immédiats ou retardés ;
- des tests bactériologiques ;
- des tests de carcinogenèse, mutagenèse et de tératogenèse.

Une fois les tests précliniques de toxicité réalisés, il est temps de passer aux *essais en place chez l'animal*, qui permettent de tester plus précisément la biocompatibilité de l'implant en situation de fonction, c'est-à-dire en situation quasi réelle.

Cet avant-dernier niveau d'évaluation utilise les mêmes batteries de tests de toxicité, ainsi que les caractérisations physicochimiques et mécaniques du

matériau et du site receveur, après sacrifice de l'animal. Ici, le choix de l'animal revêt une importance particulière : il faut en effet qu'il y ait une similitude des structures et des fonctions que l'implant est amené à remplacer. Les *essais cliniques* représentent la dernière étape avant la mise sur le marché. L'intérêt de protocoles rigoureux et d'essais multicentriques n'est plus à démontrer. Il est fait appel à l'examen clinique, aux différents moyens d'imagerie, appréciant globalement la biofonctionnalité et à des tests biologiques, toxicologiques et immunologiques qui affinent la connaissance du comportement du biomatériau dans l'organisme.

La spectroscopie et l'imagerie métabolique des traceurs nucléaires représentent des méthodes prometteuses pour le suivi fonctionnel non invasif des greffes et des matériaux implantés chez l'homme.

L'évaluation clinique doit reposer sur une méthodologie stricte : sélection des patients, dossiers informatiques, logiciels d'analyse et de reconvocation, documentation complète histologique et mécanique des échecs après ablation de l'implant et en tenant compte de la loi Huriet sur la protection des personnes.

Biocompatibilité en culture cellulaire

Au cours de ces 20 dernières années, la plupart des essais in vitro ont été des essais de cytotoxicité basés sur deux ou trois tests plus qualitatifs que quantitatifs, réalisés à l'aide de lignées cellulaires permanentes, ou d'origine embryonnaire, ou transformées, ou néoplasiques. Ces lignées présentent souvent des sensibilités différentes suivant le test utilisé, pour un même matériau et des conditions de culture identiques. En outre, elles sont peu différenciées et leur fonction principale est une expansion numérique rapide qui ne reflète en aucune manière la réalité physiologique d'un tissu humain différencié (os, cartilage, gencive...) où la cellule différenciée est engagée dans la synthèse et la régulation de l'homéostasie de sa matrice extracellulaire.

La biocompatibilité *basale* prend en compte les fonctions cellulaires communes à toutes les cellules :

- la prolifération ;
- le taux de protéines cellulaires ;
- l'état de la membrane cellulaire ;
- l'attachement et l'étalement de la cellule sur le substrat.

La biocompatibilité *spécifique* prend en compte les fonctions et structures spécifiques de chaque type cellulaire différencié :

- morphologie cellulaire et inclusions cytoplasmiques caractéristiques ;
- synthèse de protéines spécifiques (collagènes, protéines non collagéniques de la substance fondamentale, enzymes spécifiques...) ;
- modulation du métabolisme cellulaire par les hormones dont l'action est associée au tissu d'origine.

Dans le domaine qui nous intéresse, les modèles de culture sont : l'ostéoblaste, le chondrocyte articulaire, la cellule épithéliale de l'épithélium gingival humain, le fibroblaste du tissu conjonctif sous-jacent.

Ces modèles de cultures de cellules différenciées humaines doivent être, préalablement à toute expérimentation, bien définis quant aux paramètres de leur prolifération, à l'expression de leur phénotype, c'est-à-dire leur capacité à synthétiser in vitro les protéines que ces cellules synthétisent in vivo.

Ces cellules différenciées vieillissent en culture, aussi faut-il prendre soin de :
– mettre en culture des cellules provenant d'échantillons de tissu humain sain prélevés toujours au même endroit lors d'opérations chirurgicales réalisées sur des individus âgés de 20 à 40 ans ;

– toujours travailler sur les premières générations cellulaires (troisième-sixième passages), les deux premiers passages étant congelés dans l'azote liquide de manière à constituer une banque à partir de laquelle seront réalisées plusieurs études.

Le protocole d'évaluation de la cytocompatibilité, proposé à l'Afnor dans le cadre de la normalisation, repose sur quatre expérimentations :

- l'étude de la prolifération cellulaire par la mesure des paramètres de cette prolifération : temps de doublement, équation de la courbe de prolifération ;
- l'étude du taux de protéines cellulaires (exprimé en microgrammes [μ g] de protéines/10⁵ cellules pour une densité cellulaire fixe), qui est le reflet de l'état métabolique global de la cellule ;
- l'évaluation du relargage du ⁵¹Cr, qui est le reflet de l'état de la membrane cellulaire (degré de lyse de la membrane) ; cette technique est toutefois très délicate (réalisation, interprétation) ;
- l'évaluation microscopique de l'attachement et de l'étalement par la cinétique de l'attachement et la mesure de la surface d'étalement ; si le matériau est transparent, l'examen est réalisé au microscope optique ; si le matériau n'est pas transparent, l'examen de l'étalement est réalisé au microscope électronique à balayage.

La qualité de l'attachement est étudiée en microscopie électronique à transmission.

Cette étude en quatre temps est toujours réalisée au contact du matériau ou à partir d'extraits du matériau, en parallèle avec des témoins négatifs (pas d'effet négatif connu) et des témoins positifs (provoquant un effet négatif connu).

Biocompatibilité en cultures de tissus ou d'organes

La difficulté qu'ont certains pays à expérimenter sur l'animal, ainsi que le choix délicat du modèle animal, justifient le développement de tests in vitro approfondis permettant une évaluation fonctionnelle au contact du matériau et de rendre compte de l'influence de l'état de surface du matériau sur les systèmes biologiques. Le principe de la technique consiste à cultiver le tissu ou l'organe à l'interface milieu nutritif-air.

Dans un tel système, les interactions entre les différents types cellulaires composant le tissu ou l'organe, nécessaires à leurs fonctions, sont maintenues. Par ailleurs, le temps de culture, relativement court (6 à 15 jours), limite les éventuelles modifications métaboliques du tissu ou de l'organe occasionnées par la culture à long terme. Ces conditions permettent donc aux tissus ou aux organes de croître et/ou de survivre in vitro dans des *conditions relativement proches de celles du tissu* ou de l'organe in vivo.

Un modèle in vitro utilisant la technique de culture organotypique a pu être mis au point pour les tissus mous et, plus récemment, pour le tissu osseux. Ce modèle quantitatif présente une bonne corrélation avec les tests in vitro couramment utilisés, les expérimentations in vivo et cliniques et permet la présélection d'un matériau en fonction de sa future utilisation. En effet, les critères retenus prennent en compte à la fois la cytotoxicité et la cytocompatibilité d'un matériau, la première étant liée à une notion de tolérance et la seconde à une notion d'acceptation biologique.

La viabilité, la multiplication, la migration et l'adhésion cellulaire sont les paramètres quantitatifs à apprécier. Leur analyse, assistée par ordinateur, non seulement limite l'incertitude liée aux appréciations individuelles, mais permet également l'obtention et l'interprétation des résultats en moins d'une journée.

Pour le tissu osseux, on utilise soit du tissu osseux de fémur, de tibia ou de calvaria d'embryons de poulet de 18 jours, soit de l'os alvéolaire humain adulte, soit de l'os spongieux de crêtes iliaques de sujets âgés de moins de 18 ans.

Réponse immunitaire

La réponse immunitaire à un biomatériau implique à la fois des composants humoraux et cellulaires.

Le contrôle de ces processus commence à être suffisamment bien compris pour envisager de concevoir des matériaux plus biocompatibles.

L'identification et le clonage des cytokines spécifiques, de leurs récepteurs et des cellules T ont ouvert de nouvelles voies de recherche. Les études de l'interaction de ces composants de la réponse immunitaire avec les matériaux employés dans les biomatériaux en sont encore à leurs débuts, malgré un volume déjà important de publications.

Biocompatibilité chez l'animal

Il est recommandé de faire les essais sur *plusieurs espèces* animales (rongeur, lapin, mouton, chien, veau et singe). Etant donné les variations d'âge, les variations génétiques nutritionnelles et constitutionnelles, la standardisation animale est souvent difficile ; cependant, une certaine uniformité est possible en organisant des séries d'expériences de comparaison. Le site d'implantation est important. Idéalement, l'implant doit être inséré dans un site conforme à l'usage pour lequel il a été conçu.

L'efficacité de l'anesthésie, les techniques chirurgicales et les soins postopératoires doivent être uniformes et du plus haut niveau. La durée de l'implantation doit être planifiée de façon rigoureuse. Il faut compter 1 semaine pour que les réactions tissulaires associées au traumatisme opératoire se stabilisent. Des prélèvements en nombre suffisant doivent être réalisés (par exemple, pour des implantations à court terme, à 1, 2 et 4 semaines et, pour des implantations à long terme sur deux espèces animales, à 12, 26 et 52 semaines chez le lapin et à 12, 26, 52 et 104 semaines chez le mouton) sur un nombre approprié d'animaux (c'est-à-dire un minimum de deux par temps d'implantation) pour donner des résultats valables.

La batterie de tests comprend : examens anatomopathologiques, études isotopiques, tests immunopathologiques, tests bactériologiques, tests de carcinogénèse, de mutagenèse et de tératogénèse.

Les normes Afnor se rapportant à ces essais portent les numéros : NF S 90-700, -701, -703 et NF S 91-142, -143, -144, -145, -146.

Évaluation de la biofonctionnalité

La biofonctionnalité est appréciée par des *essais* du biomatériau en place chez l'animal et par des *investigations cliniques* sur patients sélectionnés.

Les essais en place chez l'animal vont tester, plus précisément, la biocompatibilité de l'implant en situation presque réelle, son comportement

Tableau I. – Classification des biomatériaux.

Biomatériaux d'origine non vivante <i>Biomatériaux métalliques</i> - métaux purs : précieux (Au, Ar, Pt) non précieux (Ti, Ta, W, Nb) - alliages métalliques : aciers inoxydables (316L ...) de titane (Ti-Al6-V4, Ti-Al5-Fe2,5 ...) chrome-cobalt (avec ou sans W, Mo, Ni) - composés intermétalliques : amalgames dentaires Ag-Sn-Ag à mémoire de forme (nitinol) <i>Biomatériaux céramiques</i> - céramiques dites bio-inertes : à base d'oxydes (Al ₂ O ₃ , ZrO ₂ ...) à base de carbures et de nitrures (Si, Ti) carbones (vitreux, pyrolytique, quasi-diamant ...) - céramiques dites bioactives : à base de phosphate de calcium (HA, TCP ...) à base d'autres sels de calcium (carbonates, sulfates, aluminates) bioverres et vitrocéramiques <i>Biomatériaux à base de polymères de synthèse</i> - élastomères : silicones, polyuréthanes ... - plastiques : thermodurcissables (résines époxy, triazines ...) thermoplastiques (PMMA, PHEMA, PVA, polyéthylène, PTFE, polysulfone, PEEK ...) - biorésorbables : PGA, PLA, polydioxanone ... <i>Biomatériaux composites de synthèse</i> Biomatériaux organo-organiques, minéralominéraux, organominéraux Biomatériaux d'origine biologique - origine végétale : bois et dérivés (cellulose ...), squelette d'algues rouges - origine animale : dérivés tissulaires allogéniques ou xénogéniques (dent, os, cartilage, collagène, fibrinogène, coquille d'œuf, nacre, chitine, corail ...) Biomatériaux composites mixtes Biomatériaux d'origine biologique associés à des biomatériaux d'origine non vivante
--

HA : hydroxyapatite; TCP : phosphate tricalcique; PMMA : polyméthacrylate de méthyle; PHEMA : polyhydroxyéthylméthacrylate; PVA : alcool polyvinyle; PTFE : polytétrafluoroéthylène; PEEK : polyéther-éthérone; PGA : acide polyglycolique; PLA : acide polylactique.

en fonction et sa biostabilité dans le temps. Le choix de l'animal est important et il faut une certaine similitude dans le système ostéoarticulaire et masticatoire avec l'homme.

Les investigations cliniques constituent la dernière étape et doivent être limitées, au début, en nombre, en temps et en équipes qui testent le biomatériau avec un groupe de contrôle indépendant. L'essai fait appel aux tests cliniques et aux moyens d'imagerie permettant d'apprécier globalement la biofonctionnalité. Des tests de toxicité, d'allergie (migration leucocytaire, numération-formule, tests cutanés) et de recherche de produits dégradés (sang, urines, cheveux) doivent en particulier être réalisés.

Enfin, l'analyse des *implants retirés* après réintervention ou décès fournit une dernière série de renseignements particulièrement précieux.

Stabilité durant la fabrication et la livraison

Des tests appropriés (physiques, chimiques et microbiologiques) doivent garantir que les qualités du biomatériau n'ont pas été altérées durant les phases de fabrication du biomatériau, durant la stérilisation, le transport et le stockage.

Sécurité sanitaire

En France, la loi du 1^{er} juillet 1998 renforce la veille sanitaire et le contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

Tableau II. – Comparaison des propriétés des matériaux par classe (d'après [9] modifié).

	Module d'élasticité γ	Résistance à la rupture σ_y	Limite de résistance σ_u	Contrainte de rupture ϵ_u	Résilience	Dureté	Résistance à l'environnement biologique	Réponse locale de l'hôte
Céramiques	+	±	+	-	±	+	+	-
Métaux	±	+	±	±	+	±	-	+
Polymères	-	-	-	+	-	-	±	±

+ : élevée ; ± : moyenne ; - : faible.

Tableau III. – Propriétés mécaniques de quelques tissus (d'après [37, 94, 107]).

Type	Résistance à la rupture (MPa)	Module d'élasticité (GPa)
Os compact (cortical)	60 (cisaillement) 200 (compression)	30 (longitudinal) 17 (radial)
Os spongieux (trabéculaire)	51-237	6-22
Cartilage (auriculaire) (articulaire)	3 11-35	20 3,7-10,5
Dentine	50-60	15-20
Peau	7-12	16

MPa : mégapascal ; GPa : gigapascal.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé participe à l'application de la réglementation relative à l'importation, aux essais, à la fabrication, la préparation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la conservation, l'exploitation, la mise sur le marché, la publicité, la mise en service ou l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle. Sont concernés : sang, greffes, thérapies géniques ou cellulaires, médicaments, biomatériaux et dispositifs médicaux, cosmétiques. Cette agence se substitue à l'Agence du médicament.

Différentes classes de biomatériaux

Les biomatériaux que nous allons passer en revue (tableau I) représentent les principaux biomatériaux en usage et une brève considération de leurs caractéristiques physiques, chimiques et biologiques montre dans quelle mesure ils peuvent satisfaire à la grande variété des besoins dans le domaine de l'odontostomatologie et de la chirurgie maxillofaciale.

Le tableau II compare les propriétés des matériaux par classes. Le tableau III indique les propriétés mécaniques de quelques tissus.

Pour la réalisation de biomatériaux, ces matériaux sont utilisés, soit à l'état *massif*, soit sous forme de *revêtements*, soit enfin sous forme de *composites*. Selon les applications envisagées, c'est la *stabilité à long terme* qui est recherchée ou, au contraire, la *dégradation contrôlée* dans un laps de temps déterminé.

La consultation des ouvrages cités en référence [9, 10, 37, 60, 70, 72, 84, 93, 94, 107, 132, 135, 136] peut s'avérer utile pour aborder les différents aspects de la recherche, du développement et des applications cliniques.

Deux normes nous intéressent plus particulièrement. Il s'agit de la norme *XP ISO/TR 10451 de décembre 1995 (NF S 91-151)* qui concerne les implants dentaires (état de l'art, répertoire des matériaux) et de la norme *NF S 91-155 de novembre 1995* qui concerne les matériaux implantables de reconstruction osseuse (comblement, apposition et recouvrement) en chirurgie dentaire et maxillofaciale (état de l'art, répertoire des matériaux, méthodologie d'évaluation).

Biomatériaux métalliques

Généralités sur les matériaux métalliques [70]

La majorité des éléments sont des métaux. Par contraste avec les éléments non métalliques, ils sont bons conducteurs de la chaleur et de l'électricité, brillants et opaques et peuvent être déformés plastiquement. Toutes ces propriétés particulières résultent de l'existence de la liaison métallique. Celle-ci, comme son nom l'indique, est la liaison principale (mais pas l'unique) des métaux et de leurs alliages. Dans un métal, les électrons ayant l'énergie la plus élevée ont tendance à quitter leur atome d'origine (les transformant ainsi en ions) et à se mêler pour former une « mer » d'électrons plus ou moins libres.

Les électrons se déplacent facilement, ce qui explique la conductivité électrique élevée des métaux. La liaison métallique n'est pas directionnelle,

donc les ions métalliques ont tendance à s'empiler en structures simples et denses, comme des billes qu'on agiterait dans une boîte.

Les ions métalliques constituent une trame plus ou moins fixe de charge positive (le réseau cristallin) à travers laquelle les électrons se déplacent en constituant une sorte de « nuage électronique ».

Ces solides sont opaques, car les électrons « libres » absorbent l'énergie des photons lumineux, ils sont brillants car ces électrons réémettent de l'énergie absorbée par émission de photons en repassant de l'état excité à l'état normal.

Les atomes qui ont plusieurs électrons de valence les perdent moins facilement et constituent des solides où la liaison métallique est en

Tableau IV. – Éléments de la classification périodique intéressants pour la réalisation de biomatériaux métalliques (d'après [70]).

III A							
13 Al							
	IV B	V B	VI B	VII B		VIII	
	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni
	40 Zr	41 Nb	42 Mo				46 Pd
		73 Ta	74 W			77 Ir	78 Pt

compétition avec la liaison covalente. C'est le cas des métaux de transition tels que le fer, le nickel, le tungstène, le titane, dont les points de fusion sont élevés.

La combinaison d'un métal avec un ou plusieurs autres éléments métalliques ou non métalliques réalise un alliage. Dans de tels alliages, les phases ne sont généralement pas des cristaux de l'un et l'autre des éléments purs, mais des composés, des mélanges. Par exemple, dans un acier, on n'observe pas des cristaux de fer d'une part et de carbone d'autre part, mais on observe des composés : le fer mélangé à une petite quantité de carbone, la cémentite qui est un carbure de fer Fe_3C etc. La distribution, la structure des phases d'un alliage métallique sont, contrairement au cas des céramiques, très sensibles au traitement thermique que l'alliage a subi, car les atomes sont beaucoup plus mobiles à l'état métallique que lorsqu'ils sont liés à leurs voisins par des liaisons ioniques ou covalentes. Outre les caractéristiques de base qu'ils partagent avec les métaux purs, les alliages ont des températures de fusion plus basses que celles des métaux purs et cette fusion a lieu à divers intervalles de températures. Les alliages sont généralement plus résistants que les métaux purs en raison du durcissement de la solution solide des atomes de l'alliage. Dans de nombreux cas, des relations entre phases solides rendent possible l'utilisation du traitement thermique pour accroître la résistance de ces alliages.

Les métaux sont préparés par réduction de leur minerai naturel, selon les procédés en phase solide ou liquide. Les métaux et alliages, à l'état fini, peuvent être classés en métaux coulés ou en métaux forgés, selon que leur forme finale résulte du refroidissement du métal liquide ou de la déformation mécanique du métal solide. En général, la coulée (moulage) peut être utilisée pour créer des formes complexes, tandis que le forgeage peut donner une résistance plus grande. Certains alliages peuvent être soit coulés, soit forgés, tandis que d'autres sont destinés à n'être fabriqués que par une seule méthode.

Métaux et alliages utilisés comme biomatériaux [70]

Les éléments métalliques susceptibles de présenter un intérêt pour le remplacement ou la réparation organotissulaire sont indiqués dans le tableau IV, représentant une partie de la classification périodique des éléments.

Les métaux ont été utilisés comme biomatériaux depuis le XVI^e siècle, mais ce n'est qu'avec l'introduction de l'asepsie qu'ils sont entrés dans la pratique chirurgicale. Le développement des métaux et des alliages en tant que biomatériaux a suivi étroitement celui de la métallurgie moderne tout au long du XX^e siècle. Les aciers inoxydables, qui ont été élaborés pour des applications industrielles nécessitant à la fois résistance mécanique et résistance à la corrosion, se sont également avérés utiles comme matériaux implantés. Il en est de même des alliages de cobalt et de titane, initialement développés pour des applications aéronautiques en raison de leur résistance thermique et de leur rapport poids/résistance mécanique favorable. Ce qui fait qu'aucun des alliages actuellement employés comme biomatériaux n'a été conçu initialement à des fins biomédicales.

On fait appel aux métaux et alliages comme biomatériaux dans des applications où leurs propriétés sont particulièrement adaptées aux exigences de la fonction à remplir. C'est le cas, par exemple, des implants orthopédiques où la résistance joue un grand rôle ou encore des stimulateurs cardiaques qui nécessitent une bonne conductivité électrique.

Tableau V. – Propriétés mécaniques du tantale et du niobium (d'après Plenk et Schider, 1990).

Propriétés	Tantale		Niobium	
	recuit	écroui	recuit	écroui
Dureté Vickers (HV 10)	80-100	120-300	60-10	110-180
Module d'élasticité (10^3 MPa)	186-191		103-116	
Résistance à la rupture (MPa)	200-300	400-1000	275-350	300-1000
Elongation (%)	20-50	1-25	25-40	1-25

MPa : mégapascal.

Les métaux purs ne sont employés que dans des applications bien précises.

Les alliages métalliques couramment utilisés en clinique peuvent être classés en cinq groupes : les aciers inoxydables, les alliages à base de cobalt, les alliages de titane, les alliages à base de platine et les alliages à mémoire de forme (composés intermétalliques).

Métaux purs [70]

Principales propriétés

Le *fer* manque de résistance à la corrosion et présente à l'état isolé une cytotoxicité certaine (qui disparaît lorsqu'il est mis en alliage). Il faut noter que pour la fixation des fractures, les ligatures à base de fil de fer ont été les premières utilisées et décrites déjà par Fabricius.

Le *plomb* est toxique.

Le *cuivre* est hautement cytotoxique et manque des propriétés mécaniques nécessaires.

Le *zinc* semble inhiber la régénération osseuse.

L'*aluminium* a une limite d'élasticité élevée, mais manque des propriétés mécaniques nécessaires.

Le *nickel* a été considéré pendant de longues années comme intéressant en couche mince : en particulier, Lambotte de Bruxelles recommandait l'utilisation d'acier nickelé en 1909. Il faut remarquer qu'en 1924 Zierold a reconnu que si le nickel provoquait une légère irritation des tissus, il déclenchait en revanche une accélération de l'ostéogénèse. Mais la démonstration d'effets carcinogènes et allergisants l'ont fait tomber en défaveur dans ce type d'application.

L'*argent* a été utilisé avec succès par Lister pour la fixation des fractures. Il n'est pas toxique pour l'os, mais sa limite élastique est insuffisante. Il a cependant été utilisé également pour la cranioplastie, la réalisation de clips vasculaires, de tube de trachéotomie et pour la prothèse pénienne de Jonas en silicone-argent. En implantation intramusculaire, il provoque une réponse locale similaire à celle produite par l'acier inoxydable, avec une légère réaction inflammatoire au début et une épaisse capsule collagénique avasculaire après 5 mois (Williams, 1989). Enfin, ses intéressantes propriétés bactéricides ont amené plus récemment à l'incorporer dans des céramiques pour prévenir le risque infectieux en prothèse articulaire.

L'*or* a été utilisé par Petronius dès le XVI^e siècle pour la réparation des fentes palatines. Sa ductilité est élevée. Mais, bien qu'il soit résistant à l'attaque par l'environnement biologique, ses très médiocres propriétés mécaniques le font écarter des matériaux destinés à l'implantation.

Le *platine* est extrêmement résistant à la corrosion et parmi les mieux tolérés des métaux, mais il a de médiocres propriétés mécaniques. Il est essentiellement utilisé à l'état d'alliage, notamment pour les électrodes de stimulateurs cardiaques.

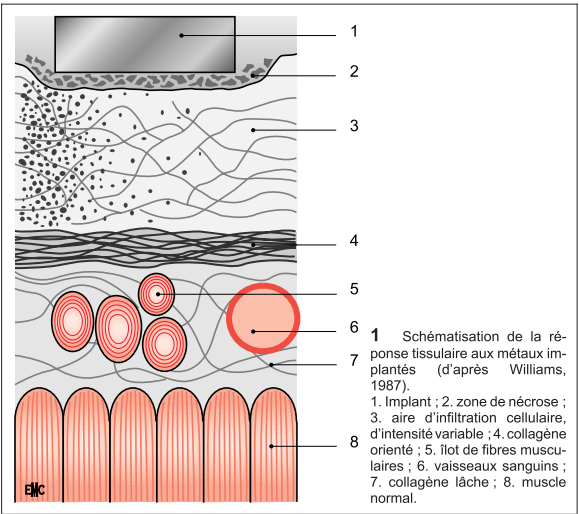
Outre leur prix élevé, les métaux précieux de type or ou platine présentent l'inconvénient d'une masse volumique importante ainsi que d'une forte conductivité électrique et thermique.

Le *zirconium* a été pris en considération pour des applications chirurgicales dès 1950, car il possède une excellente résistance à la corrosion et une absence de toxicité sur les tissus de l'organisme. Il possède des propriétés mécaniques voisines de celles du tantale, tout en étant nettement moins dense. Un alliage avec 2,5 % de columbium (autre dénomination du niobium) a été étudié plus récemment pour accroître sa résistance en fatigue.

Le *tantale* a été envisagé pour la réalisation d'implants chirurgicaux par Burke dès 1940, essentiellement en raison de sa résistance à la corrosion, laissant augurer une remarquable biocompatibilité. Jusqu'à une époque récente, ses propriétés mécaniques avaient toutefois restreint ses applications aux fils métalliques, agraphes et feuilles pliables.

Le *niobium* (ou columbium) est un métal très similaire. Il faut cependant noter que le tantale et le niobium n'offrent de bonnes propriétés mécaniques (tableau V) et une excellente résistance à la corrosion que s'ils sont très purs (99,90 % au minimum). Leur point de fusion élevé nécessite le recours à la métallurgie des poudres ou à la fusion par faisceau d'électrons ou par arc sous ultravide (pour éviter la contamination par l'hydrogène, le carbone, l'oxygène, l'azote).

Ainsi, par des conditions de fabrication appropriées, le tantale et le niobium peuvent être employés pour des implants soumis à des contraintes élevées en



dépît de leur résistance à la rupture plus faible. En outre, leur comportement en fatigue ne varie pas de façon significative en environnement corrosif, la sensibilité à l'entaillement et la tendance à la propagation des fissures sont faibles.

Leur module d'élasticité est plus proche de celui de l'os que celui des alliages à base de cobalt. Leur comportement en friction les rend toutefois peu indiqués pour des surfaces articulaires.

Des études in vitro et in vivo ont confirmé une excellente biocompatibilité à court et à long terme pour ces deux métaux. Il n'y a pas d'inhibition de la croissance des fibroblastes et un contact étroit avec l'os s'établit autour d'implants intraosseux, avec ou sans mise en charge. Ce contact osseux direct a pu être observé pendant des périodes allant jusqu'à 10 ans pour des implants dentaires en tantale. Le tantale est employé notamment pour des implants dentaires, des fils de suture tendineux ou cutanés, des treillis herniaires, des électrodes intracérébrales ou intramusculaires.

Le titane pur est relativement peu résistant, bien que sa résistance et sa ductilité puissent varier considérablement en contrôlant sa teneur en oxygène. Le titane F 67 possédant la teneur en oxygène la plus élevée, est utilisé pour la fabrication d'implants dentaires ou orthopédiques, à l'état massif ou sous forme de revêtement (cf infra).

Réactions tissulaires aux métaux implantés

En général, les réactions tissulaires aux métaux vont dépendre de la nature du métal en question et de son comportement en corrosion dans l'environnement biologique.

La réaction type au niveau des tissus mous a été schématisée par Williams pour un implant intramusculaire. Elle comporte les modifications morphologiques suivantes : développement d'une capsule fibreuse séparant l'implant du tissu musculaire environnant et variant dans le temps quant à son

épaisseur, son organisation et ses rapports avec le tissu adjacent. Une aire de nécrose peut s'observer au contact de l'implant, entourée elle-même par une région d'infiltration cellulaire chronique. Une bande de collagène orienté dense en est souvent voisine, entourée elle-même par une zone de collagène plus lâche pouvant contenir vaisseaux, vacuoles, tissu adipeux, fragments musculaires et des populations cellulaires distinctes. Dans certains cas, la capsule a des limites bien définies, mais dans d'autres elle peut s'étendre de façon irrégulière et diffuse dans le muscle environnant (fig 1).

En ce qui concerne les tissus durs (implants intraosseux), le processus de réparation osseuse se déroule dans l'espace existant entre l'implant et l'os. Si cet espace est peu important (moins de 0,35 mm d'après Carlsson et al), de l'os néoformé va avoir tendance à le remplir ; mais ce processus peut être modifié par des influences mécaniques et chimiques (ainsi des micromouvements intermittents inhibent la régénération osseuse autour d'implants en titane : Aspenberg et al). Au bout d'un certain temps et pour la plupart des matériaux, l'espace se trouve comblé en partie par de l'os néoformé et en partie par du tissu fibreux non minéralisé.

Dans certains cas cependant, l'os nouveau peut combler tout l'espace et un contact intime entre l'os et l'implant est réalisé (cas des implants dits « ostéointégrés »).

En cas d'implantation, non plus d'un solide à l'état massif, mais de particules, il peut y avoir plusieurs possibilités. Les particules peuvent encourager activement l'ostéogenèse et accélérer la réparation de la perte de substance si elle est minime, ou bien favoriser son envahissement par du tissu osseux plutôt que par du tissu non minéralisé si elle est importante. Mais ces particules peuvent aussi, soit se comporter de façon neutre et la croissance osseuse se produit autour d'elles, soit au contraire empêcher la conversion totale en os nouveau et favoriser la formation de tissu fibreux autour de chacune d'elles. Là aussi, la nature chimique du matériau joue un rôle critique.

Alliages métalliques

Le tableau VI présente les principaux alliages métalliques utilisés comme biomatériaux. Le tableau VII indique quelques caractéristiques techniques de métaux et alliages utilisés pour la réalisation d'implants chirurgicaux.

Les normes NF EN 25832-1 à -9 (S94-051 à -59) concernent les aciers inoxydables, les alliages à base de cobalt, le titane et les alliages de titane.

Alliages à base de fer [21, 31, 70, 90, 105, 108, 137]

Bien que de nombreux types d'aciers aient été proposés pour l'utilisation comme matériaux implantés, l'acier 316L (ASTM F 138, F 139, grade 2) demeure le plus utilisé en pratique. Le L dans sa désignation correspond à sa basse teneur en carbone (*Low carbon content*) qui lui assure une meilleure tenue en corrosion, une teneur supérieure à 0,03 % augmentant le risque de formation de carbides dont la précipitation réduit la formation de la couche protectrice d'oxyde de chrome Cr₂O₃.

Aciers inoxydables traditionnels

La combinaison originale du fer et du chrome dans un alliage a été développée en 1821, mais ce n'est pas avant 1926 que l'acier inoxydable a été utilisé en chirurgie orthopédique. Du molybdène a été ajouté dans les années 1940 et l'alliage n'a guère changé depuis. L'acier inoxydable est encore largement utilisé pour les matériels d'ostéosynthèse et il conserve aussi sa place dans la

Tableau VI. – Principaux alliages métalliques et leurs utilisations (d'après [9]).

Élément de base	Principaux éléments de l'alliage	Nom générique	Applications type
Fe	C + Cr, Ni, Mn, Mo, V	Aciers inoxydables	Matériels d'ostéosynthèse Instruments chirurgicaux
Co	Cr, Mn, W, Mo, Ni, Nb, Ta	Alliages à base de cobalt	Composants de prothèses articulaires
Ti	Al, V, Fe, Nb, Zr	Alliages à base de titane	Matériels d'ostéosynthèse Composants de prothèses articulaires Instruments chirurgicaux
Pt	Ir, Pd	Alliages précieux	Électrodes

Tableau VII. – Quelques caractéristiques techniques de métaux et alliages utilisés pour la réalisation d'implants chirurgicaux (d'après [60] et Ashby et Jones, 1991).

Matériau	Analyse élémentaire (%)	Module d'élasticité (GPa)	Limite de résistance à la traction (MPa)	Ductilité en traction (%)	Surface
Titane (Ti)	99+ Ti	97-116	240-550	> 15	Oxyde de Ti
Titane-aluminium-vanadium (Ti-Al-V)	90Ti-6Al-4V	117-130	860-896	> 12	Oxyde de Ti
Cobalt-chrome-molybdène (Co-Cr-Mo)	66Co-27Cr-7Mo	235	655	> 8	Oxyde de Cr
Acier inoxydable (316L)	70Fe-18Cr-12Ni	193	480-1000	> 30	Oxyde de Cr
Tantale (Ta)	99+ Ta	150-186	690	11	Oxyde de Ta
Or (Au)	99+ Au	97	207-310	> 30	Au
Platine (Pt)	99+ Pt	166	131	40	Pt

GPa : gigapascal (10⁹ Pa) ; MPa : mégapascal (10⁶ Pa) ; 1 Pa = 1 N/m² ~ 0,1 kgf/m² ; N/m² : newton par mètre carré ; kgf : kilogramme force.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 14/09/2012 par Elsevier Masson SAS France (61688)

panoplie des matériaux utilisables en prothèse osseuse ou dentaire. Les deux types de dommages contre lesquels il doit être prémuni sont la fatigue mécanique et la corrosion localisée (en particulier la corrosion caverneuse et la corrosion par frottement).

La structure et les propriétés des aciers dépendent de la teneur en carbone, de la présence ou non d'éléments ajoutés ainsi que des traitements thermiques ou physicochimiques subis (trempe, recuit, revenu).

Les aciers inoxydables peuvent être classés en quatre catégories de base, en fonction des phases caractéristiques présentes à température ambiante :

- les aciers austénitiques, comportant une phase solide appelée austénite, qui est une solution solide de fer γ avec du carbone au taux de 2 % ou moins et qui est stabilisée par la présence de nickel ;
- les aciers ferritiques, à basse teneur en nickel, pour lesquels la phase austénitique formée à haute température se dissocie en fer α et carbone à basse température ;
- les aciers martensitiques, pour lesquels chauffage et refroidissement rapides peuvent entraîner une transformation de phase non diffusionnelle interne de la phase austénitique en une nouvelle phase, la martensite, sans précipitation ;
- les aciers à durcissement par précipitation, qui ont une teneur suffisamment élevée en carbone pour qu'un précipité de carbure Fe_3C puisse se former par traitement thermique.

La ferrite (solution solide très limitée de carbone dans le fer α) est un constituant malléable et de faible dureté des aciers à bas carbone (0,10 %) ; l'austénite est une solution solide de carbone dans le fer γ .

La meilleure résistance à la corrosion est obtenue avec les aciers dits austénitiques qui contiennent à la fois du nickel et du chrome et ont une structure cristalline austénitique. Les spécifications pour les aciers inoxydables chirurgicaux, habituellement appelés 316L, sont typiquement de 17 à 20 % pour le chrome, 12 à 14 % pour le nickel, 2 à 4 % pour le molybdène avec un maximum de 0,03 % pour le carbone.

Les propriétés mécaniques témoignent d'un comportement correct mais non particulièrement remarquable.

Le matériel est forgé et non coulé ; son utilisation dans des composants coulés individuellement est de ce fait exclue, au moins en l'état actuel de la technologie. Quoique l'acier inoxydable contienne du chrome, sa résistance à la corrosion n'est pas très bonne et l'on observe fréquemment une rupture du film de passivation conduisant à une corrosion importante. Celle-ci peut compromettre la biocompatibilité, la libération de quantités excessives de produits de corrosion ayant des effets nocifs sur les tissus.

Pour optimiser l'utilisation de l'acier, le métallurgiste dispose de certains moyens. Il peut ainsi intervenir sur la composition de l'acier inoxydable : l'augmentation des teneurs en molybdène, chrome, nickel rend le matériau amagnétique ; la réduction des teneurs en soufre, manganèse, aluminium supprime les inclusions (MnS) et améliore ainsi la résistance à la fatigue et à la corrosion localisée (piqûre) ; la réduction de la teneur en carbone évite la corrosion intergranulaire. Il peut également intervenir au niveau de la méthode d'élaboration (en utilisant notamment la refusion sous vide, qui améliore la propreté vis-à-vis des oxydes) et au niveau de la méthode de transformation par hypertrempe du matériau (qui évite la corrosion intergranulaire et la rupture par fatigue) ou par écrouissage de façon homogène et forgeage (qui augmente les caractéristiques mécaniques, en évitant d'amoindrir la résistance à la corrosion liée à l'écrouissage hétérogène). Enfin, le fabricant peut intervenir au niveau de l'état de surface pour éviter toute amorce de fissure, piquûre etc.

Pour les implants temporaires, l'acier de type 316L refondu sous vide semble une solution bien confortée par expérience. On peut espérer que les progrès en cours dans les méthodes d'élaboration permettront bientôt d'atteindre encore plus simplement le niveau de propreté inclusionnaire prescrit à juste titre par les normes. Pour les implants définitifs, en revanche, il semble qu'une augmentation de la teneur en molybdène soit une voie à envisager (plus de 3 %). Les recherches sont orientées vers la mise au point de nouveaux alliages sans chrome (cependant, il faut bien voir que c'est le chrome qui donne le caractère d'inoxidabilité) et sans nickel, ainsi que vers la réalisation de traitements de surface appropriés. Les techniques d'implantation ionique permettent, par exemple, d'apporter dans les couches les plus superficielles une surconcentration d'éléments favorables à la surface de travail ou facilitant d'ultérieurs recouvrements (tels des couches d'accrochage pour les céramiques).

Aciers inoxydables avancés

Acier 22-13-5

L'acier inoxydable 22-13-5 contient plus de chrome, manganèse, azote et moins de nickel que le 316L.

Tableau VIII. – Composition chimique d'aciers inoxydables biomédicaux (d'après ^[135]).

Élément	Composition (en %)	
	Acier Cr-Ni-Mo 316L	Acier double phase 25Cr-7Ni-4Mo-N
C	≤ 0,03	≤ 0,02
Cr	17-20	25
Ni	12-14	7
Mo	2-4	4
N	-	0,25
Mn	≤ 2	-
P	≤ 0,025	-
S	≤ 0,01	-
Si	≤ 0,75	-
Fe	reste	reste

Acier sans nickel

Il s'agit d'acier ferritique à haute teneur en chrome, développé au Japon, qui permet d'éviter la libération ionique de nickel tout en présentant une remarquable résistance à la corrosion en « crevasse » et une bonne cytocompatibilité.

Aciers double phase (« duplex stainless steels »)

Ces aciers possèdent des microstructures austénitiques-ferritiques avec une haute teneur en chrome (22-25 %), molybdène (3-4 %), azote (0,15-0,30 %) et une basse teneur en nickel (4-7 %). Ces aciers présentent de meilleures propriétés mécaniques que les aciers austénitiques avec le même degré de déformation plastique à froid. Une haute teneur en azote (0,25-0,30 %) augmente la résistance à la corrosion localisée in vitro et in vivo et améliore l'usinabilité. Un exemple en est le 25Cr-7Ni-4Mo-0,3N (Cigada et al ^[21]).

Superaliages

Le MA 956, produit par alliage mécanique d'une dispersion d'oxydes à base de fer (aciers à dispersoïdes) est particulièrement résistant du point de vue mécanique et à la corrosion in vitro-in vivo. C'est un acier ferritique qui développe une couche d' α -alumine après traitement thermique à haute température.

Il y a cependant des préoccupations quant à l'utilisation comme biomatériaux des alliages ferritiques qui peuvent être rendus fortement magnétiques par l'action de champs magnétiques, notamment ceux produits par certaines techniques d'imagerie (imagerie par résonance magnétique).

Le tableau VIII indique la composition chimique d'aciers inoxydables biomédicaux.

Quoique l'acier inoxydable soit largement utilisé en orthopédie, il ne possède cependant pas des propriétés idéales pour l'utilisation en stomatologie et en chirurgie maxillofaciale, où ses applications sont souvent réduites aux fils ou aux plaques pour l'ostéosynthèse et aux attelles de reconstruction mandibulaire.

Alliages à base de cobalt ^[14, 45, 70, 90, 105, 124]

Ils ont été mis au point par Haynes en 1907 et ils sont connus sous le nom de stellites en raison de leur brillant éclat métallique. Ils ont été utilisés pour la première fois en dentisterie vers le milieu des années 1930 et leur bonne résistance à la corrosion, jointe à leur tolérance par les tissus, ont conduit à leur introduction en chirurgie orthopédique quelques années après. Ces matériaux sont habituellement dénommés alliages cobalt-chrome et il en existe deux types principaux : l'alliage Co-Cr-Mo, qui est habituellement coulé, et l'alliage Co-Ni-Cr-Mo, qui est habituellement forgé.

L'American society for testing and materials (ASTM) recommande quatre types d'alliages à base de cobalt pour la réalisation d'implants chirurgicaux : l'alliage coulé Co-Cr-Mo (F 76), l'alliage forgé Co-Cr-W-Ni (F 90), l'alliage Co-Ni-Cr-Mo forgé (F 562) et l'alliage forgé Co-Ni-Cr-Mo-W-Fe. Leurs compositions chimiques sont résumées dans le tableau IX.

Les deux éléments de base des alliages à base de cobalt forment une solution solide contenant jusqu'à 65 % de cobalt et 35 % de chrome. Le molybdène est ajouté pour produire des grains plus fins, amenant une résistance plus élevée après coulage ou forgeage.

L'un des alliages forgés à base de cobalt les plus prometteurs est l'alliage Co-Ni-Cr-Mo appelé MP 35 N, qui contient approximativement 35 % de cobalt et nickel. La dénomination MP fait référence aux multiples phases dans sa microstructure. Cet alliage a un degré élevé de résistance à la corrosion en eau de mer sous contrainte. L'écrouissage peut accroître considérablement la résistance de l'alliage. Cependant, cet écrouissage est particulièrement difficile lors de la réalisation de biomatériaux de dimension importante, comme les queues de prothèse de hanche. Seul le forgeage à chaud peut être utilisé pour travailler mécaniquement l'alliage (usinage).

Une autre façon d'accroître la résistance fait appel au pressage isostatique à chaud après atomisation de l'alliage en poudre dans une chambre. Après

Tableau IX. – Composition chimique de différents alliages cobalt-chrome (d'après [135]).

Élément	Composition		
	Co-Cr-Mo Alliage coulé	Co-Cr-W-Ni Alliage forgé HS25	Co-Ni-Cr-Mo Alliage forgé MP 35N
Cr	27,0-30,0	19,0-21,0	19,0-21,0
Mo	5,0-7,0	-	9,0-10,5
Ni	< 1,0	9,0-11,0	33,0-37,0
Fe	< 0,75	< 3,0	< 1,0
C	< 0,35	< 0,40	< 0,15
Si	< 1,0	< 0,40	< 0,15
Mn	< 1,0	1,0-2,0	< 0,15
P	-	< 0,04	< 0,015
S	-	< 0,03	< 0,01
W	-	14,0-16,0	-
Ti	-	-	1,0
Co	complément	complément	complément

tamissage, pour obtenir une taille et une distribution uniforme des poudres, celles-ci sont placées dans une chambre de pressage isostatique. La température de la chambre est inférieure à la température de fusion de l'alliage. La liaison des particules métalliques se produit par diffusion à l'état solide, entraînant la formation de grains fins.

La solution solide, homogène dans des conditions de recuit total, montre une structure austénitique qui est conservée après forgeage à chaud à des températures supérieures à 650 °C, mais les grains sont allongés. Cependant, l'écrouissage en dessous de 650 °C entraîne une distorsion de la structure du réseau austénitique et une nouvelle phase apparaît.

Les propriétés à l'usure abrasive de l'alliage forgé Co-Ni-Cr-Mo sont semblables à celles de l'alliage coulé Co-Cr-Mo (0,15 mm/an) ; cependant, le premier n'est pas recommandé pour les surfaces portantes d'une prothèse de hanche en raison de ses faibles propriétés en friction, que ce soit vis-à-vis de lui-même ou d'autres matériaux. La résistance supérieure à la fatigue et à la rupture en traction de l'alliage forgé Co-Ni-Cr-Mo le rend adapté à des applications requérant une longue durée en service sans fracture ou fatigue. C'est le cas des tiges de prothèses de hanche.

Le tableau X montre les propriétés mécaniques de différents alliages à base de cobalt. Comme c'est le cas pour d'autres alliages, l'accroissement de la résistance est accompagné par une diminution de la ductilité.

Quoique les alliages coulés et forgés aient tous deux une excellente résistance à la corrosion, il y a eu quelques préoccupations concernant la possibilité de corrosion galvanique aux points de soudure.

La détermination expérimentale du taux de nickel libéré à partir de l'alliage Co-Ni-Cr-Mo et de l'acier 316L en solution de Ringer à 37 °C a permis de constater que, bien que l'alliage de cobalt présente une libération initiale plus importante d'ions nickel dans la solution, le taux de libération était à peu près identique après 5 jours pour les deux alliages (3×10^{-10} g/cm²/j) en dépit d'un contenu de l'alliage Co-Ni-Cr-Mo en nickel environ trois fois supérieur à celui de l'acier 316L.

Enfin, il faut noter que le module d'élasticité des alliages à base de cobalt ne change pas puisque leur limite de rupture en traction varie. Les valeurs vont de 220 à 234 GPa (gigapascal), valeurs qui sont plus importantes que pour d'autres matériaux comme l'acier inoxydable (200 GPa).

L'alliage Co-Cr-Mo est particulièrement sensible à l'écrouissage, de sorte que les procédés de travail utilisés avec les autres métaux ne peuvent pas être employés. L'alliage est coulé selon la méthode de la cire perdue.

En contrôlant la température du moule, on agit sur la taille des grains : élevés à haute température, ils diminuent la résistance. Cependant, il va en résulter une précipitation des carbures avec des distances plus importantes entre elles, entraînant une diminution de la fragilité du matériau.

Le forgeage à chaud et les techniques de pressage isostatique à chaud des alliages Co-Cr-Mo sous forme de poudre ont été discutés plus haut.

Pour accroître la résistance à la fatigue (10^7 cycles) de l'alliage coulé Co-Cr-Mo, qui est considérée comme plutôt basse (environ 250 à 300 MPa [mégapascal]) par

Tableau X. – Propriétés mécaniques de différents alliages à base de cobalt (d'après [135]).

Alliage	État métallurgique	Résistance en traction (MPa)	Limite élastique (%)	Limite d'endurance (MPa)
Co-Cr-Mo	coulé	650-1000	8-25	190-400
	forgé	1175-1600	8-28	500-970
	fritté	1275-1380	12-16	620-900
Co-Cr-W-Ni	recuit	900-1220	40-60	280-415
	écroui	1350-1900	10-22	500-590
Co-Ni-Cr-Mo	recuit	800	40-50	330-340
	écroui	1000-1280	10	555
	écroui et vieilli	1793	8	850

Tableau XI. – Différents grades de titane commercialement pur (Ti Cp).

Ti Cp selon normes DIN 17 850	Oxygène %	Fer %	Résistance à la traction (MPa)
Grade 1	0,12	0,2	250
Grade 2	0,18	0,3	350
Grade 3	0,25	0,3	450
Grade 4	0,35	0,5	550

MPa : mégapascal.

rapport à sa résistance en traction, certains ont proposé l'addition de nickel (4 à 9,5 %) et l'addition d'éléments traces (0,1 %) sous forme d'aluminium, de titane et de bore. Cependant, l'addition d'azote en solution interstitielle n'améliore pas la résistance à la fatigue pour les alliages à basse teneur en carbone (0,14 %), bien qu'elle accroisse la résistance tout en maintenant une bonne ductilité. Quant au béryllium, s'il améliore le moulage et les propriétés des métaux de base, il s'avère en revanche sévèrement toxique. Il est toujours susceptible de ségrégation aux joints de grains, même s'il est bien toléré jusqu'à des concentrations de 3 % dans un alliage.

En ce qui concerne la biocompatibilité, on peut dire qu'il n'y a guère de différence dans la réaction tissulaire à court et à moyen terme pour les aciers inoxydables, les alliages chrome-cobalt ou les alliages de titane ; ce sont plutôt les conditions dans lesquelles ces métaux sont implantés qui sont importantes et il a été expérimentalement démontré que des implants solides d'acier et d'alliage chrome-cobalt étaient susceptibles d'ostéo-intégration, tout comme le titane, lorsqu'ils étaient implantés avec la même technique sophistiquée. Des différences peuvent apparaître à plus ou moins long terme, avec formation d'une membrane de tissus mous entre la surface de l'implant et l'os. Celle-ci peut résulter du traumatisme de l'implantation, d'une micro-instabilité de l'implant et/ou de la corrosion de ce dernier.

Les effets adverses sont probablement exercés à travers des perturbations du système immunitaire (allergies), des médiateurs biologiques (chimiotaxie), de la capacité de phagocytose, de l'adhérence bactérienne, de la microcirculation, de la carcinogenèse.

Titane et alliages à base de titane

[8, 13, 16, 50, 55, 56, 61, 70, 75, 77, 87, 90, 91, 105, 113, 119, 122, 143, 145]

Le titane a été découvert par Gregor en 1791, puis redécouvert en 1875 par Klaproth qui lui a donné son nom, mais il est resté une curiosité jusqu'en 1938, date à laquelle un procédé de production industrielle a été développé par Kroll.

C'est un élément de transition à densité basse et à point de fusion élevé. Il possède un ensemble unique de propriétés mécaniques et de résistance à la corrosion qui le rend particulièrement approprié pour des applications très contraignantes, notamment dans la chimie et l'industrie aérospatiale. Ces propriétés sont également à l'origine de son utilisation en chirurgie.

Dans les premiers stades de son utilisation, le titane a été employé sous une forme commercialement pure qui est essentiellement un alliage dilué de titane et d'oxygène. Il y a plusieurs qualités de titane commercialement pur, contenant des quantités variables d'oxygène dissous et de fer (tableau XI) ; la résistance est d'autant meilleure que la teneur en oxygène est élevée.

Le titane le plus pur (grade 1) est le plus mou, le plus ductile et le plus fragile avec une résistance en traction de l'ordre de 240 MPa. Le titane de grade 4 a une résistance en traction de l'ordre de 500 MPa, que l'écrouissage à froid peut encore améliorer à 800 MPa (qualité utilisée pour les implants dentaires).

De bien meilleures propriétés mécaniques ont pu être obtenues par l'emploi du titane sous forme d'alliages. Les alliages de titane sont d'utilisation beaucoup plus récente que celle des aciers et des alliages à base de cobalt. Il n'y a aujourd'hui que deux alliages principaux de cette catégorie qui soient d'usage courant : leur composition est indiquée dans le tableau XII.

Le F 136, plus connu sous le nom de Ti-6Al-4V (ou TA6V, contenant 90 % de titane, 6 % d'aluminium et 4 % de vanadium), est l'alliage commercial le plus répandu, très utilisé dans les applications aérospatiales. Par rapport au titane pur, les alliages Ti-6Al-4V présentent surtout l'avantage d'une conductivité

Tableau XII. – Composition chimique des alliages de titane utilisés en clinique (d'après [135]).

Élément	Composition (%)	
	Ti-6Al-4V (grade ELI)	Ti-6Al-4V (grade standard)
N ₂	< 0,05	< 0,05
C	< 0,08	< 0,10
H ₂	< 0,0125	< 0,015
Fe	< 0,25	0,30
O ₂	< 0,13	0,20
Al	5,50-6,50	5,50-6,75
V	3,50-4,50	3,50-4,50
Ti	complément	complément

ELI : extra-low interstitial.

Tableau XIII. – Titane et alliages de titane (d'après Black, 1992).

Matériau	Ti type 4	Ti-6Al-4V	Ti-5Al-2,5Fe	Ti-6Al-4V	Ti-6Al-7Nb	Ti-5Al-2,5Fe
Condition	AN	AN	AN	HF	HF	HF
Densité (g/cm ³)	4,5	4,4	4,45	4,4	4,52	4,45
Élasticité (en traction) (GPa)	127	127	-	127	105	-
Dureté Vickers (HV)	240-280	310-350	-	-*	400	-
σ_{UTS} (MPa)	550-575	900	965	-*	900-1000	985
Élongation (% minimal)	15	8	16	-*	10-12	13

AN : recuit ; HF : forgé ; * : spécifié par le fabricant ; GPa : gigapascal ; MPa : mégapascal ; σ_{UTS} : limite de résistance en traction.

thermique environ moitié moindre et d'une limite de fatigue supérieure d'environ 50 %. Des préoccupations concernant les effets biologiques du vanadium ont stimulé le développement dans les 15 dernières années d'alliages Ti-5Al-2,5Fe ; ceux-ci possèdent, en outre, des propriétés mécaniques supérieures.

Les alliages de titane présentent deux phases principales : une phase α qui est stable à haute température et une phase β (martensitique) qui apparaît à température plus faible. L'addition d'aluminium tend à stabiliser la phase α , tandis que le vanadium stabilise la phase β ; le F 136 est ainsi décrit comme un alliage $\alpha + \beta$. La présence de ces deux phases majeures et la possibilité d'agir sur leur microstructure par des traitements chimiques et thermiques permettent d'obtenir une très large variété de microstructures et de propriétés mécaniques en rapport.

Les propriétés mécaniques du titane sous forme pure ou alliée sont rappelées dans le tableau XIII. On peut voir que le module d'élasticité du titane représente seulement la moitié de celui de l'acier inoxydable ou des alliages à base de cobalt, se rapprochant ainsi de celui de l'os (la rigidité de ce matériau est cependant encore cinq à dix fois supérieure à celle de l'os cortical). La résistance mécanique du TA6V est relativement élevée (elle n'est dépassée que par certains alliages chrome-cobalt forgés) et la ductilité faible. L'un des intérêts du Ti-5Al-2,5Fe est sa ductilité plus élevée, donnant une formabilité plus aisée.

Le titane a une très haute résistance électrique et est amagnétique. Les alliages de titane peuvent être mis en forme par moulage, métallurgie des poudres, forgeage et usinage. Les alliages de titane, comme tout matériau sophistiqué, sont cependant très sensibles aux traitements thermomécaniques. Dans tous les cas, le paramètre important à prendre en compte est celui de la structure métallographique obtenue, car elle détermine de façon bien plus importante que pour l'acier inoxydable la résistance à la fatigue. En revanche, pour un état structural donné, il y a peu de différences entre les limites d'endurance à l'air ou dans un environnement biologique simulé.

Si l'alliage TA6V présente une excellente tenue à la corrosion et à la fatigue-corrosion, il faut toutefois remarquer que ces propriétés optimales ne peuvent être obtenues que par des techniques industrielles rigoureuses identiques à celles utilisées en aéronautique.

L'élimination des irrégularités de surface et des contaminants est importante, comme pour tous les métaux, lors de la réalisation d'un matériel destiné à l'implantation.

Le titane demeure cependant sensible à l'usure qui peut engendrer à la fois des particules d'oxyde de titane et d'alliages de titane. Cette usure peut provenir du frottement au niveau des surfaces articulaires en contact avec du polyéthylène à haute densité (cas des prothèses articulaires), des micromouvements du fût intraosseux en contact avec le ciment ou l'os, de l'abrasion par les tissus environnants et du contact métal-métal délibéré ou involontaire. La nitruration en surface par plasma froid, ou l'implantation ionique d'azote (qui accroît d'un facteur 1 000 la résistance à l'usure), représente des solutions à ce problème.

Le titane est un métal hautement réactif, qui est relativement instable par rapport à son oxyde, que ce soit en présence d'air ou d'eau. Paradoxalement, c'est cette grande réactivité qui rend le métal si résistant à l'attaque par les environnements aqueux ; en effet, ce métal très peu noble en lui-même (potentiel : 1,75 V) est protégé par une couche d'oxydes de titane qui se forme spontanément et se reforme également très rapidement après lésion de celle-ci. De ce fait, le titane apparaît aujourd'hui comme le métal le plus résistant à la corrosion, d'autant que la couche de protection peut être renforcée par oxydation anodique. L'oxyde de titane est semi-conducteur, tandis que l'oxyde de l'acier inoxydable est conducteur. À l'air, à température ambiante, l'épaisseur de la couche d'oxyde après 2 jours est d'environ 1,7 nm et, après 40 jours, de l'ordre de 3,5 nm, et pouvant atteindre 200 nm après 6 ans (cas de certains implants dentaires). Il est important de savoir que la couche d'oxyde ne se compose pas seulement de dioxyde de titane (TiO₂ ou rutile), mais consiste en plusieurs oxydes : TiO, TiO₂, Ti₂O₃, Ti₃O₄. Au cours du temps, la couche d'oxyde se renforce. Cette croissance en épaisseur de la couche d'oxyde est considérablement plus marquée dans l'os qu'à l'air (Kasemo, 1983). En raison de cette passivation, le titane montre une meilleure résistance à la corrosion que la plupart des autres métaux employés dans l'industrie.

Au moment de l'implantation, les tissus minéralisés se situent à une distance de 1 à 10 μ m de l'oxyde, mais ce hiatus décroît au bout de 6 mois vers une valeur de 100 μ m au fur et à mesure de l'ostéo-intégration. Ce sont les modifications biologiques de ce hiatus qui sont à l'origine du processus d'ostéointégration.

La plupart des études montrent que la couche d'oxyde est d'abord hydratée, puis recouverte par des couches moléculaires d'eau (Healy et Ducheyne, 1992).

Les molécules suivantes sont probablement des protéines, des protéoglycanes, des lipoprotéines et des glycosaminoglycanes.

Le détail de cette organisation n'est pas encore très clairement défini mais peut être représenté schématiquement sur la figure 2. La couche finale avant le tissu minéralisé est constituée de fibres de collagène.

La plupart des chercheurs sont d'accord aujourd'hui sur le fait que cette interface n'est pas statique mais dynamique. En cas d'implant lisse en titane enfoui, il se produit une croissance directe de l'os sur la surface macroscopiquement lisse du titane. C'est une ostéogénèse adhésive (sur la couche de protéoglycanes épaisse d'environ 20 nm) donnant une liaison os-implant résistante à la traction (c'est l'« ostéointégration », terme qui décrit d'ailleurs surtout un comportement clinique). Branemark a observé les résistances suivantes à la traction pour des vis en titane : 350 N au maxillaire supérieur, 1 000 N au maxillaire inférieur.

La biocompatibilité de chaque métal est régie par le degré de corrosion et la toxicité des ions métalliques libérés. Pour le titane, son excellente résistance à la corrosion et le taux très bas de diffusion des ions métalliques à l'intérieur des tissus, associés à l'apparente absence d'effets biologiques du métal, laissent augurer d'une bonne biocompatibilité. Ceci a été confirmé par diverses études cliniques et expérimentales, toutes en faveur d'une réponse tissulaire minimale à ce métal. Même lorsque du titane est observé sous forme visible (coloration) au niveau d'un tissu (par exemple à un taux de plusieurs centaines de ppm, le taux normal de titane dans les tissus étant de 50 ppm), ce tissu est toujours viable et l'on ne voit que rarement des cellules géantes multinucléées. Les parties observées dans les tissus entourant certains implants en alliage de titane paraissent plutôt être des produits d'usure avec la même composition élémentaire que des précipités de produits de corrosion comme cela a été démontré pour les aciers inoxydables et les alliages à base de cobalt.

La suggestion d'une sensibilisation induite par la libération d'ions titane par usure du Ti-6Al-4V doit être traitée avec prudence, car ce métal se retrouve en fait sous la forme d'oxyde de titane pour lequel un rôle biologique est peu probable. La libération ionique à partir des alliages de Ti-6Al-4V augmenterait la largeur de la zone amorphe de liaison à l'interface os-métal par comparaison au titane pur.

En résumé, le titane présente un certain nombre d'avantages. Il est bien accepté par les tissus durs ou mous, sa résistance à la fatigue-corrosion est nettement supérieure à celle des autres alliages utilisés en implantologie, grâce à une couche de passivation spontanée (de 25 à 100 Å), faiblement soluble. Son élasticité est plus voisine de celle de l'os (deux fois celle de l'acier). Les produits de corrosion sont en général bien tolérés et il n'y a guère de réactions immunologiques défavorables (hypersensibilité, allergie) décrites chez l'homme.

Outre son coût plus élevé, ses inconvénients sont essentiellement un médiocre comportement à l'usure (qui peut être amélioré par implantation ionique ou nitruration) et la survenue de coloration bleue ou noire dans les tissus voisins (débris d'usure ?). Par ailleurs, il présente une tendance à la formation de complexes, notamment avec l'acide oxalique et les fluorures. Enfin, des cas de sensibilisation ont été décrits chez l'animal et récemment chez l'homme : elles sont en général le fait des alliages (Ti-Al-V). La biocompatibilité du

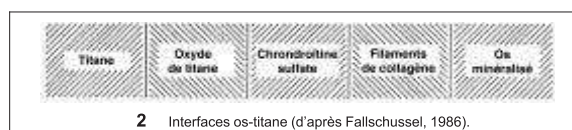
**2** Interfaces os-titane (d'après Fallschussel, 1986).

Tableau XIV. – Résistance à la fatigue (en mégapascal [MPa]) de quelques métaux utilisés comme implants (d’après ^[90]).

Matériau	À l’air	En solution saline
Acier inoxydable 316L (recuit)	260-280	230-270
Alliage coulé Co-Cr-Mo	310	240-280
Alliage forgé Co-Cr-Mo	550	475
Ti commercial pur forgé	300	240
Ti-6Al-4V	605	500

titane et de ses alliages n’est pas toujours idéale en raison de la destruction de la couche de passivation (oxydes de titane) par les forces de cisaillement. Les modifications qui en résultent dans les charges de surface peuvent conduire à des modifications majeures de la conformation des protéines adsorbées, qui vont, à leur tour, entraîner une réaction biologique (certaines protéines peuvent être altérées au point d’être reconnues comme antigènes).

Le titane et l’alliage TA6V sont déjà assez largement utilisés actuellement en orthopédie et en chirurgie cardiovasculaire, et la tendance générale est de les préférer de plus en plus aux autres métaux. Il en est de même en chirurgie orale et maxillofaciale, notamment au niveau de nombreux implants dentaires, des attelles porte-greffons dans la reconstruction mandibulaire, des plaques d’ostéosynthèse et de la reconstruction crânienne.

Des revêtements à base de céramique (Al₂O₃, hydroxyapatite, carbone diamant) ont aussi été envisagés plus récemment pour accroître encore les propriétés de tolérance biologique.

Le tableau XIV indique la résistance à la fatigue de quelques métaux utilisés comme implants.

Caractéristiques d’imagerie des alliages à base de fer, cobalt ou titane ^[7, 29]

Les plaques de titane produisent le moins d’effets de diffusion et ne conduisent pas à une distorsion de l’image squelettique. Les plaques de vitallium présentent le plus d’artefacts, masquant la morphologie osseuse sous-jacente. Les plaques d’acier inoxydable entraînent également des effets de diffusion, mais moindres que ceux du vitallium. Les plaques d’acier inoxydable 316L sont initialement paramagnétiques (ne devant donc pas causer d’artefact ou de déplacement), mais les manipulations chirurgicales peuvent induire des aires de potentiel ferromagnétiques à l’intérieur d’un implant. Le vitallium et le titane (corps pur ou alliage) n’ont pas de caractéristiques magnétiques et peuvent donc se prêter à l’imagerie sans soucis concernant des artefacts ou des déplacements.

Alliages à base de platine ^[70]

Ils sont peu utilisés pour la fabrication de biomatériaux en chirurgie osseuse en raison de leur coût élevé, mais on les emploie comme électrodes dans les appareillages de stimulation électrique, par exemple dans la stimulation faradique de la croissance osseuse, en raison de leur grande résistance à la corrosion ajoutée à de bonnes propriétés mécaniques. Le platine peut être utilisé allié à 1 à 10 % de rhodium ou d’iridium. Les propriétés mécaniques du platine et de ses alliages sont données dans le tableau XV. Des implants dentaires possédant une partie centrale en platine iridié et un revêtement en hydroxyapatite ont été développés en Hollande.

Composés intermétalliques ^[1, 5, 36, 70, 83, 130]

Ce sont des composés à caractère métallique marqué qui, à l’état ordonné, sont stables dans un domaine bien défini de concentrations. On trouve dans cette catégorie les amalgames dentaires Ag-Sn-Ag (traités ailleurs) et les alliages à mémoire de forme Ni-Ti.

L’alliage dénommé nitinol (acronyme pour nickel, titane et *naval ordnance laboratory* où il fut développé) contenant 55 % de nickel et 45 % de titane a été envisagé comme matériau implantable en raison de ses propriétés de déformation inhabituelles. Il est dit à « mémoire de forme », car lorsqu’il est déformé à température ambiante, puis légèrement chauffé, cet alliage retourne

à sa forme originelle. La température à laquelle prend place cette transformation est modifiée par l’addition d’éléments à l’alliage.

Cet alliage Ni-Ti a une bonne résistance à la corrosion et une bonne ductilité mais dans des conditions de recuit simple, la limite de rupture n’est que de 103-130 MPa avec 60 % d’élongation. L’écrouissage porte à 350 MPa la limite de rupture (avec 10 à 12 % d’élongation) ; cependant, ces chiffres demeurent très inférieurs par rapport à d’autres alliages. Les alliages Ni-Ti présentent une dureté supérieure et une usure inférieure aux alliages Co-Cr. Enfin, la libération possible de nickel dans le milieu biologique pose problème, en raison du faible nombre d’essais cliniques réalisés à ce jour.

Le nitinol a un module d’élasticité bas (33 GPa) et une résistance à la traction relativement élevée (1,7 GPa). Mais sa déformabilité plastique est faible.

Le mécanisme du phénomène de mémoire de forme n’est pas complètement compris, mais il est vraisemblablement en rapport avec des événements spécifiques se produisant durant la transformation de phase martensitique et durant la transformation inverse. En exploitant cette propriété de mémoire de forme, il deviendrait possible de programmer un implant en nitinol pour qu’il change de forme ou de dimension en réponse à une élévation de température suffisamment faible pour être bien tolérée par les tissus qui l’environnent.

L’alliage nitinol 55 a été utilisé depuis 1972 en orthodontie où il simplifie et réduit les phases de traitement. D’autres applications envisagées ont été la réalisation de plaques et agrafes qui se contracteraient ou s’incurveraient légèrement à la température du corps amenant les fragments osseux en contact plus étroit, de matériels rétractables destinés à être mis en place dans des pertes de substance (kyste, fente palatine etc) à travers des orifices plus petits que le diamètre intérieur, ou encore de matériels pour le traitement des scolioses (crochets de Harrington) pour lesquels un simple réchauffement de 3 à 5 °C après 10 à 15 jours (par induction électromagnétique) permet le rétablissement de la force de distraction initiale sans que l’on ait recours à une nouvelle intervention.

Il existe une importante expérience clinique (depuis 1978) en Russie et dans les pays de l’Est, une certaine expérience également aux États-Unis, Canada et Japon pour des applications spécifiques.

Malgré ses intéressantes propriétés physicochimiques et mécaniques (mémoire de forme thermique ou mécanique, superélasticité, résistance à la corrosion, compatibilité avec l’imagerie par résonance magnétique), et malgré des études favorables quant à sa biocompatibilité, ce matériau très innovant n’est cependant pas encore rentré dans la pratique clinique courante, que ce soit sous forme de matériels pour chirurgie sous endoscopie, de *stents*, de filtres caves ou d’implants dentaires.

Biodétérioration des biomatériaux métalliques ^[70]

Aspects généraux de la corrosion

Les surfaces des implants métalliques sont soumises à la corrosion résultant du contact avec l’électrolyte que représentent les fluides biologiques et cette corrosion est accélérée si l’implant est mis en charge lors de sa fonction. La corrosion change non seulement la nature de la surface, mais aussi la résistance et d’autres propriétés mécaniques du matériau. En outre, les produits de corrosion peuvent être libérés dans les tissus environnants, induisant des réactions locales et générales.

Les réactions des métaux en environnement aqueux sont de nature électrochimique, impliquant le mouvement d’ions métalliques et d’électrons. L’oxydation d’un métal (agissant comme une anode) requiert une réaction cathodique équivalente. Pour les métaux implantés, la réaction cathodique initiale est la réduction de l’oxygène dissous en ions hydroxyles :



Au niveau des plaies, des espaces « morts » autour des implants et des crevasses entre les composants, il peut y avoir des concentrations en oxygène très basses. Dans un tel environnement, la réduction de l’eau peut se produire :



Pour tous les métaux, il existe une différence de potentiel entre le métal et une solution ne contenant que des ions métalliques en équilibre avec l’hydrogène.

Tableau XV. – Autres métaux et alliages (d’après Black, 1992).

Matériau	Ta	Ta	Pt	Pt-10Rh	Pt-10Rh	W
Condition	AN	CW	AN	AN	75 % CW	SN
Densité (g/cm³)	16,6	16,6	21,5	20	20	19,3
Élasticité (en traction) (GPa)	186	186	147	-	-	345
Dureté Vickers (HV)	-	-	38-40	90*	165*	225
σ _{UTS} (MPa)	205	515	135-165	310	620	125-140
Élongation (% minimal)	20-30	2	35-40	35	2	~ 0

AN : recuit ; CW : écroui ; SN : fritté ; * : dureté Brinell ; GPa : gigapascal ; MPa : mégapascal.

Tableau XVI. – Série galvanique en environnement biologique simulé pour quelques métaux et alliages intéressants comme biomatériaux (d'après Hench et Ethridge, 1982).

Cathodique (-) Noble, réactivité minimale	Or Graphite Argent Acier inoxydable (passivé) 316L Acier inoxydable 304 (passivé) Titane Hastelloy B Acier inoxydable 316L (non passivé) Aluminium
Anodique (+) Actif, réactivité maximale	

La série électrochimique est une liste des potentiels normaux d'électrodes des éléments métalliques par rapport à l'électrode à hydrogène standard. Les métaux ayant le potentiel positif le plus élevé sont les moins réactifs : ils sont dits nobles. Cependant, même si le tableau des potentiels normaux donne une classification générale des métaux en contact et prédit, par exemple, que le fer se corrodera s'il est mis en contact avec le platine, la série électrochimique demeure d'importance secondaire pour ce qui est des conditions réelles des matériaux implantés. Dans l'environnement physiologique hostile, il y a de nombreux ions présents et la surface du métal aura tendance à former des films d'oxyde passivants. Le tableau XVI, basé sur les potentiels obtenus de façon empirique pour des combinaisons de métaux dans l'eau de mer, est bien plus utile. Étant donné que l'eau de mer contient un grand nombre d'ions présents in vivo, elle représente un analogue des conditions physiologiques et l'ordre des métaux dans ce tableau est le même que celui auquel on peut s'attendre in vivo. Les métaux haut placés dans la série électrochimique (à savoir les métaux les plus positifs) tendent à s'ioniser rapidement, produisant une double couche électrique avec une charge négative. Les métaux plus nobles ne s'ionisent pas aussi facilement et présentent vraisemblablement une charge de surface positive. Ainsi, la série galvanique dans l'eau de mer prédit qualitativement comment deux métaux vont agir l'un sur l'autre lorsqu'ils sont en contact dans un environnement physiologique. L'existence d'un film d'oxyde (film de passivation) sur la surface influence considérablement les résultats.

Un type particulier de diagrammes d'équilibre a été développé et permet d'apprécier le comportement des métaux dans des conditions variées de pH et de potentiel. Ces diagrammes d'équilibre particuliers sont appelés diagrammes de Pourbaix. L'équation de Nernst est utilisée pour les construire :

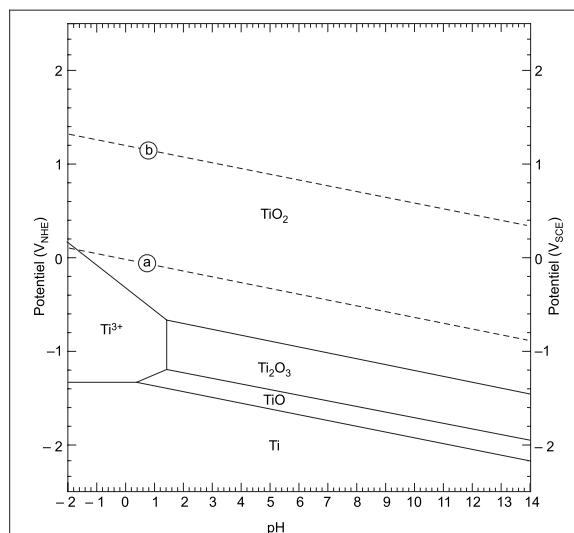
$$E = E_0 + 2,3RT/nF \log(a_{ox}/a_{red})$$

où E est le potentiel d'équilibre, E_0 est le potentiel standard d'équilibre, R la constante des gaz parfaits, T la température absolue, n le nombre d'électrons transférés, F la constante de Faraday, a_{ox} l'activité des éléments oxydés et a_{red} l'activité des éléments réduits. Il faut remarquer que, pour les solutions diluées, l'activité d'un ion peut être remplacée par sa concentration.

Les diagrammes de Pourbaix sont des diagrammes d'équilibre qui montrent quels composés sont stables à des valeurs données de pH et de potentiel (fig 3) ; Pourbaix les a construits pour la plupart des métaux et a envisagé leur application pour les biomatériaux métalliques. Ces diagrammes sont utilisés pour prévoir la direction de la réaction spontanée, le type de produit de corrosion et les effets de l'environnement sur le comportement en surface. Cependant, les diagrammes de Pourbaix sont particulièrement laborieux à construire pour les alliages et ils n'indiquent pas les cinétiques de réaction. C'est pourquoi un autre type de diagramme est souvent utilisé pour déterminer la réactivité d'un métal : il s'agit de la courbe densité de courant-potential (fig 4). La courbe s'obtient en augmentant la différence de potentiel entre le métal et une électrode de platine. La variation de la densité de courant mesurée est proportionnelle à l'importance de la dissolution du métal. La protection contre la corrosion peut être réalisée en oxydant la surface (passivation), cette oxydation pouvant se produire spontanément ou être induite artificiellement.

Le type de solution utilisé pour réaliser les tests de polarisation a une grande importance et la présence de composés organiques en solution peut influencer considérablement les résultats. Ainsi, il a été démontré que les protéines augmentaient la vitesse de corrosion de l'acier inoxydable et du titane pur (échantillons cylindriques) mais n'avaient pas d'effet sur l'alliage Ti-6Al-4V. En corrosion par frottement, les protéines diminuent la vitesse de corrosion de plaques d'acier inoxydable mais n'ont pas d'effets appréciables sur les alliages de titane. En ce qui concerne les métaux purs, on a montré que les vitesses de corrosion du chrome et du nickel étaient légèrement augmentées en présence de protéines, tandis que le cobalt et le cuivre se dissolvaient de façon nettement plus importante ; le molybdène, en revanche, voyait sa corrosion inhibée par les protéines.

Du fait des comportements complexes liés aux différents ions et composés organiques en solution, le type de solution utilisé pour les tests de corrosion in vitro devrait s'approcher le plus possible des fluides intercellulaires ou du sérum, d'où l'emploi par certains expérimentateurs de sérum bovin ou



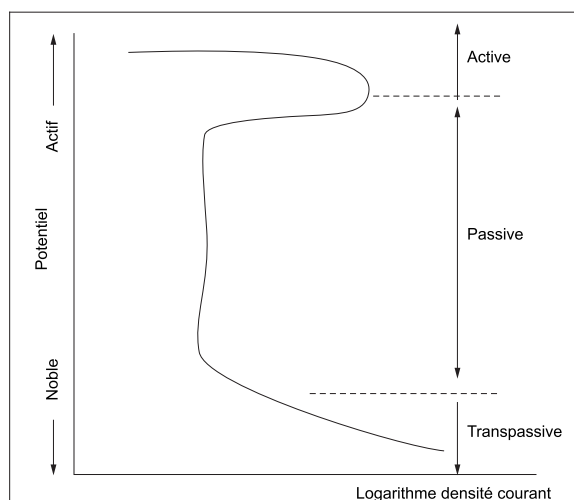
3 Diagramme de Pourbaix pour le système Ti-H₂O à 37 °C (d'après [143]). Les lignes (a) et (b) délimitent le domaine de stabilité thermodynamique de l'eau. V_{NHE} : NHE : électrode normale à hydrogène ; V_{SCE} : SCE : électrode au calomel saturé.

d'autres types de sérum. Il faut aussi se souvenir que des variables comme le pH, la concentration en électrolytes et la pression partielle d'oxygène peuvent changer en solution.

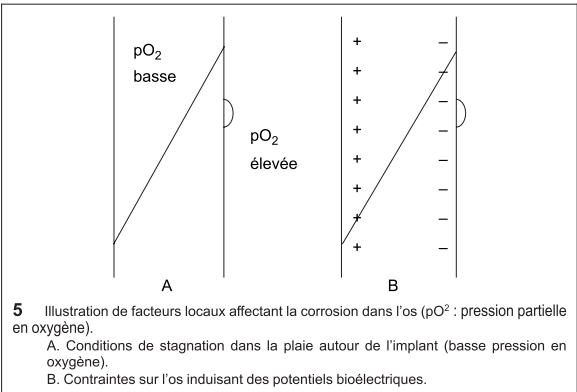
L'utilisation des diagrammes du type Pourbaix ou des courbes de densité de courant-potential permet de choisir des matériaux qui se situent dans des régions passives à l'intérieur des variations de l'environnement physiologique.

La possibilité de corrosion galvanique par contact entre des métaux de nature différente représente un autre problème associé avec les matériaux implantés à composantes multiples. Ces derniers ne devraient pas être utilisés pour un même matériel, en raison des différences de potentiel existantes qui vont conduire à la corrosion. Des différences de potentiel s'observent aussi entre les matériaux coulés et les matériaux forgés : des cas significatifs de corrosion ont été rapportés pour de telles combinaisons. Par ailleurs, le carbone étant à la fois un conducteur et un matériau électrochimiquement très noble, l'association carbone-métal au niveau de matériaux implantés peut entraîner une accélération de la vitesse de corrosion.

Enfin, une autre source potentielle de corrosion peut provenir d'une aération différentielle et des potentiels électriques d'origine physiologique (fig 5).



4 Courbe de polarisation d'un métal présentant trois régimes de corrosion (d'après Hench et Ethridge, 1982).



Biocompatibilité et corrosion [17, 26, 51, 66, 73, 83, 117, 126, 127, 128]

Les ions métalliques sont libérés par corrosion à partir du métal sous différentes formes. Ces produits sont transportés par diffusion dans l'organisme où des réactions tissulaires peuvent se produire, allant de la réponse toxique sévère du type « abcès stérile » à la réaction « vitale » aboutissant à l'intégration du matériau dans l'organisme, en passant par des réponses du type capsulaire caractérisées par un tissu fibreux, dense et non vascularisé mais sans cellules mortes ou encore du type « ankylose ».

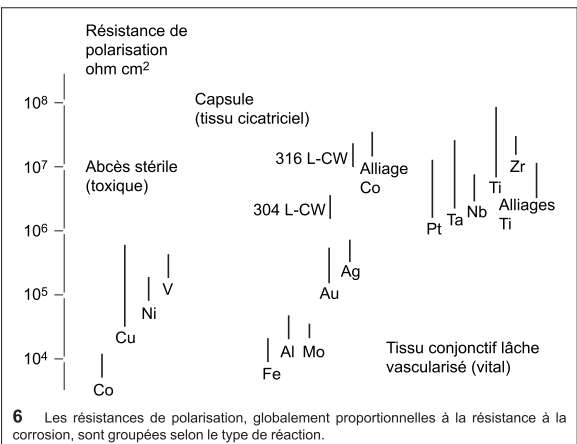
L'examen histologique combiné avec des tests de corrosion in vivo conduit aux résultats représentés sur la figure 6.

La résistance de polarisation R_p est approximativement proportionnelle à la résistance à la corrosion. Les valeurs importantes de R_p correspondent à de faibles courants de corrosion.

La résistance à la corrosion varie approximativement d'un facteur 10 000 entre les éléments favorisant le passage en solution tels que cobalt, cuivre, nickel, vanadium et les éléments passivants tels que tantale, niobium, titane.

La toxicité des éléments contenus dans les alliages est en rapport avec la solubilité de leurs produits de corrosion et les taux de l'élément présent. Ainsi, à pH neutre, les hydroxydes de cobalt et de nickel ont des solubilités dépassant le seuil de toxicité (en général, inhibition de 50 % de la croissance). Ceci n'est pas le cas pour le fer et le cobalt ou du nickel purs et, de ce fait, les courants de corrosion partiels du cobalt et du nickel sont, dans cet alliage, très inférieurs au courant du cobalt ou du nickel purs. Ceci explique les réactions tissulaires mineures observées avec l'acier inoxydable et les alliages de cobalt. Il a été établi que la solubilité dans les fluides extracellulaires n'est pas en stricte corrélation avec la toxicité et que la taille des particules des produits de corrosion peut jouer un rôle important. Ainsi, des particules qui ne peuvent être phagocytées en raison de leur grande taille peuvent avoir une toxicité moindre que des particules plus petites pouvant être ingérées par des cellules.

Malheureusement, en l'état actuel et malgré l'existence de moyens d'appréciation de la biocompatibilité des éléments métalliques, il n'est pas possible de réaliser un alliage métallique qui ne contienne que des éléments biocompatibles et aucun élément susceptible d'induire des réactions tissulaires nocives (fer, cobalt, chrome, nickel, molybdène, vanadium, manganèse, notamment).



Dans le milieu biologique, solution d'environ 0,9 % de NaCl, le pH est aux alentours de 7,4 dans des conditions normales. Les modifications liées à l'acte chirurgical résultent en une élévation à 7,8 suivie d'une chute à 5,5. Après quelques jours, on retrouve la valeur normale de 7,4. Les matériaux les plus résistants à la corrosion sont le titane et ses alliages, le niobium et le tantale, suivis par le vitallium et l'acier. Dans les conditions de passivité en milieu biologique, le courant de corrosion pour ces matériaux métalliques est très faible, de sorte que seulement quelques microgrammes de métal réagissent par jour et par implant. Des conditions particulières, comme le frottement, peuvent accroître sensiblement cette corrosion. À côté du frottement, d'autres types de corrosion, comme la corrosion caverneuse, la corrosion galvanique, la corrosion fissurante, la fatigue-corrosion peuvent prendre place dans l'environnement biologique. Dans les crevasses observées au niveau de contact vis-plaques, le pH peut descendre à 1.

Les matériels modernes, réalisés en conformité avec de saines pratiques métallurgiques utilisant des matériaux et des processus de fabrication « propres », ne montrent que rarement des signes visibles de corrosion. Cependant, des études chez l'animal avec des implants passifs au niveau des tissus mous (Ferguson et al, Black et al), avec des remplacements segmentaires d'os et des remplacements articulaires totaux (Woodman et al), révèlent une tendance générale à l'élévation du contenu en métaux au niveau du sérum, des urines et des sites tissulaires prélevés. En outre, certaines études montrent l'évidence de l'interaction de ces composés métalliques avec la physiologie générale incluant des augmentations liées au temps dans l'importance des pools protéiques sériques à haut poids moléculaire (Woodman et al) et dans les concentrations de taux dans les sites de stockage tissulaires (Ferguson et al) ; en particulier, le chrome (en provenance des aciers inoxydables et des alliages à base de cobalt) et l'aluminium (provenant des alliages Ti-6Al-4V) s'accumulent dans divers tissus mous prélevés.

Il est extrêmement difficile d'apprécier la part de toxicité liée à un élément métallique déterminé entrant dans la constitution d'un implant ou d'une prothèse. Les raisons en sont nombreuses. Tout d'abord la plus grande partie des informations disponibles concernant la toxicité des métaux proviennent soit d'observations de pathologie professionnelle réalisées dans l'industrie, soit d'études écologiques, diététiques ou pharmacologiques. Compte tenu du fait que la méthode d'administration peut influencer de façon substantielle la réponse physiologique, on peut légitimement se demander dans quelle mesure de telles données sont applicables au problème de la corrosion-dégradation des implants dans l'organisme, car elles ont été recueillies dans des conditions impliquant l'inhalation, le contact cutané, l'ingestion ou l'injection. Elles permettent néanmoins d'établir des orientations générales sur les effets des métaux implantés dans l'organisme.

Les matériaux métalliques prothétiques constituent des pools d'éléments traces dans l'organisme qui peuvent être mobilisés par corrosion, dissolution et usure, risquant de perturber l'équilibre des éléments traces de tout l'organisme. Des études détaillées des taux normaux d'éléments traces chez l'homme ont montré que les bases de données disponibles sont très peu fiables. Les valeurs considérées comme normales sont souvent trop élevées, essentiellement en raison de contamination et de « blancs » insuffisants (Michel). Ainsi, les taux normaux des principaux éléments constitutifs des alliages à base de cobalt (cobalt, chrome, nickel) ont été grandement surestimés dans le passé. Des études récentes par la très sensible méthode d'activation neutronique et la spectrométrie d'absorption atomique ont permis de montrer des élévations importantes dans le sérum, les urines et les tissus mous prélevés chez des patients porteurs de prothèse totale de hanche.

Les premières estimations d'éléments libérés dans l'organisme à partir des alliages à base de fer ou de cobalt faisaient état de doublement possible de la charge métallique. Plus tard, d'autres estimations n'indiquaient qu'un accroissement de l'ordre de $1/10^6$. Des taux de corrosion de l'ordre de $0,15$ à $0,30 \times 10^{-6}$ g/cm 2 /j ont été avancés par certains auteurs, tandis que d'autres indiquaient des chiffres de 10^{-5} à 10^{-8} g/cm 2 /j selon le degré de passivation.

Quoi qu'il en soit, il est certain que tous les métaux libérés (aluminium, chrome, cobalt, fer, manganèse, nickel, titane, vanadium) ont des rôles biologiques dans l'organisme humain.

Certains sont essentiels, comme le chrome dans le métabolisme des sucres et le cobalt dans la synthèse de la vitamine B $_{12}$. D'autres sont franchement toxiques comme l'aluminium qui est neurotoxique. Ces effets biologiques peuvent être classés en métaboliques, bactériologiques, immunologiques et oncogéniques. Les exemples des processus métaboliques sont très variés, deux viennent d'être cités et la plupart des métaux peuvent être considérés comme jouant un rôle dans le métabolisme normal à l'état de trace, et comme toxiques dans des situations de surcharge. En particulier, l'aluminium entre en compétition avec le magnésium, catalyseur jouant un rôle dans la polymérisation de la tubuline, l'une des principales protéines structurales du système nerveux central et périphérique.

Un autre sujet de préoccupation concerne l'effet des matériaux étrangers sur les infections à la fois immédiates et tardives au niveau des sites implantaires. L'hypothèse qui se dégage actuellement est celle d'une médiation physique, en rapport avec la compétition entre les cellules hôtes et les bactéries

invasives durant la colonisation de l'interface implant-tissu (Gristina), plutôt que celle d'une médiation chimique en rapport avec la composition de l'implant.

En ce qui concerne les *processus immunologiques*, on sait que le chrome (à la fois dans ses états de valence + 3 et + 6), le cobalt et le nickel sont des haptènes, capables de liaison avec les protéines pour former des complexes immunogènes. L'étude d'une population normale (non porteuse d'implant) par Fregert et Rorsman suggère une incidence globale approximative de 10 % de la sensibilisation à ces ions métalliques, avec de larges variations en rapport avec la dose, le sexe, l'habitation et l'exposition au lieu de travail ainsi que d'autres facteurs. Des études récentes utilisant un test plus sensible que les tests épicutanés (inhibition de la migration leucocytaire) suggèrent qu'une proportion élevée, de l'ordre de 75 %, des patients ayant subi l'ablation d'implants à base de cobalt, développaient une hypersensibilité au métal et que 50 % d'entre eux montraient des signes de réponse active suggérant un défi continu au seuil de sensibilité.

Une étude parallèle de Merrit et Brown a concerné 32 patients traités par ostéosynthèse et retestés à l'ablation du matériel. En dépit du niveau élevé de sensibilité en préopératoire (59 %), les mêmes données se dégagent. Des patients ayant présenté une sensibilité à un métal en préopératoire courent le risque d'une activation par l'implantation, tandis que ceux qui sont insensibles en préopératoire ont une réelle probabilité (ici 16 %) de devenir sensibilisés.

Les manifestations cliniques des allergies aux matériaux métalliques implantés sont rares. Les cas rapportés mettent en cause essentiellement le nickel, le cobalt et le chrome. Les réactions d'hypersensibilité retardée au niveau de la peau consistent surtout en éruptions eczématiformes. Ces réactions se produisent essentiellement chez les patients qui ont des implants statiques métal contre métal. Les *patch tests* pré- ou postopératoires sont de médiocres indicateurs d'une allergie à un implant. Les *patch tests* aux métaux peuvent être cependant indiqués pour des patients ayant des antécédents d'allergie au nickel avant une intervention chirurgicale. Si une réaction s'avère positive pour un métal déterminé, l'implant doit être retiré et s'il doit être remplacé, il faut veiller à ce que le nouvel implant ne comporte pas le métal en question dans sa composition chimique.

Le chrome (état de valence + 6), le cobalt et le nickel ainsi que beaucoup de leurs composés sont des oncogènes chez l'animal. Si la littérature vétérinaire rapporte de nombreux cas de tumeurs au niveau de sites implantaires en rapport avec l'utilisation de matériaux d'ostéosynthèse en acier inoxydable, les tumeurs au niveau des sites implantaires sont rares chez l'homme. Il y a cependant lieu de demeurer prudent sur les effets de la stimulation chronique du système immunitaire par les éléments métalliques libérés lors des processus de corrosion in vivo, qui risquent d'encourager la survenue de tumeurs malignes. Il est par ailleurs connu que les processus de carcinogenèse liés aux métaux ont des latences longues, avec une exposition minimale de 5 à 10 ans et un délai typique d'expression tumorale de l'ordre de 20 ans chez l'homme.

Fracture d'implants métalliques ^[70]

Au niveau des implants orthopédiques ou dentomaxillaires, la survenue de fractures n'est pas aussi fréquemment observée que la corrosion (fracture de la tige d'une prothèse totale de hanche : 0,23 à 11 % des cas selon les séries étudiées), mais les conséquences peuvent en être plus sévères. De nombreux mécanismes typiques des fractures métallurgiques ont été observés avec les implants métalliques, de sorte que l'un des outils les plus utiles pour l'évaluation des ruptures en service est la métallographie, c'est-à-dire l'analyse des microstructures métalliques : le rôle du métallographe dans l'analyse des ruptures en service de biomatériaux est tout à fait analogue à celui de l'anatomopathologiste en médecine.

Certes, dans des cas d'urgence traumatologique, il peut arriver que les tailles et variétés optimales de matériels ne soient pas toujours disponibles et le chirurgien doit parfois réaliser son intervention avec ce qu'il a à sa disposition.

La forme et la conception de l'implant, les défauts de fabrication, l'incompatibilité mécanique entre le matériel et son site d'implantation, une manipulation incorrecte par l'opérateur représentent autant de facteurs favorisant la rupture en service des implants. Par ailleurs, le patient peut aussi ne pas tenir compte des instructions concernant la surcharge des implants et l'importance des mouvements tolérables.

La fatigue est aussi un problème pour des matériels qui sont soumis à des mises en charge importantes de façon répétée. Les tests de fatigue établissent le nombre limite de cycles avant fracture pour une charge donnée. Mais la fatigue ne se produit pas seulement de façon isolée et pour les implants osseux, il vaut mieux parler de fatigue-corrosion. L'initiation des fissures de fatigue et la croissance de celles-ci sont plus rapides pour la fatigue-corrosion que pour la fatigue isolée. Il y a aussi des différences d'aspect visibles : les fractures de fatigue à l'air sont larges et brillantes, celles en présence de chlorures ont une surface terne, avec des produits de corrosion sur celle-ci.

Revêtements par métaux poreux

Leur but est d'augmenter l'ancrage osseux grâce aux porosités. Ils sont réalisés par frittage de poudres, de fibres ou par pulvérisation de plasma de billes.

On a ainsi réalisé des revêtements à base de titane (commerciallement pur = CP), Ti-6Al-4V, alliages CoCr.

Parmi les inconvénients, la libération accrue d'éléments métalliques due à l'augmentation des surfaces peut avoir des effets généraux (notamment métaboliques et immunologiques) et locaux (notamment sur la minéralisation de l'os néoformé). Le frittage à haute température peut entraîner une diminution de la résistance à la fatigue du substrat. Un risque de fracture du revêtement par concentration de contraintes peut être présent et entraîner une ostéolyse. La repousse osseuse à l'intérieur des pores est souvent lente et il peut y avoir formation de tissu fibreux à l'interface. Enfin, l'ablation de l'implant peut poser des difficultés opératoires.

Perspectives ^[70, 90]

Face à l'important développement des matières plastiques et des céramiques, il apparaît clairement que les métallurgistes ne sont pas restés inactifs. Aujourd'hui, la métallurgie des poudres, le frittage permettent d'obtenir un gain de matière et des compositions qui seraient trop hétérogènes par fusion. Quant à la tenue en service, il faut remarquer que, dans bien des cas, la durabilité, la résistance à l'usure, l'abrasion ou la corrosion dépendent des propriétés superficielles du matériau. Aux techniques classiques sont venus s'ajouter plus récemment les implantations ioniques ou les traitements par laser et plasmas froids. Ainsi, par l'évolution rapide des procédés d'élaboration, de transformation et de mise en forme, les matériaux traditionnels peuvent subir des mutations importantes et rester tout à fait compétitifs.

Les progrès ont concerné notamment :

- l'ajustement des compositions chimiques en éléments principaux, renforçant à la fois la résistance à la corrosion et les performances mécaniques ;
- l'amélioration des puretés chimiques des produits issus de l'aciérie, abaissant les teneurs en éléments secondaires ou résiduels indésirables ;
- la réalisation de propriétés internes réduisant, à des niveaux très faibles, les taux d'inclusions non métalliques ;
- la maîtrise des opérations de mise en forme à chaud garantissant des structures métallographiques convenables.

Composition, pureté chimique, propriété inclusionnaire, structure métallographique sont les garants de la tenue des biomatériaux dans le temps.

Les principaux problèmes encore incomplètement résolus avec les biomatériaux métalliques concernent :

- la corrosion électrochimique et la durée de passivation ;
- les mécanismes de dégradation non électrochimiques, incluant les interactions protéines-métal ;
- les réactions d'hypersensibilité et les phénomènes immunologiques en général ;
- les interactions avec les principales voies métaboliques.

Le futur des biomatériaux métalliques va dépendre d'une meilleure compréhension et d'un meilleur contrôle de leurs propriétés de surface. En raison de la différence de leurs liaisons atomiques, les métaux sont difficiles à unir aux polymères ou aux céramiques dans les conceptions composites. Le développement des recherches sur les propriétés biologiques des interfaces métal-tissu devrait déboucher sur une fixation biologique véritable grâce au contrôle des propriétés des surfaces métalliques.

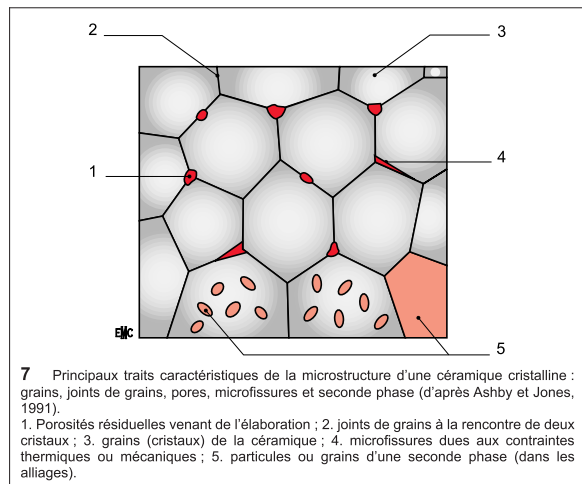
La libération d'ions métalliques résultant de la corrosion, fut-elle minime, pose certes problème ; mais, bien que des doses élevées de certains des éléments constitutifs des alliages biomédicaux aient été impliquées dans la genèse de diverses affections, il faut relativiser la notion de danger potentiel pour la santé. Si le rôle des métaux traces demande à être approfondi, un impact majeur sur l'utilisation des biomatériaux métalliques est peu probable en l'état actuel des recherches.

Le principal challenge que devront affronter les biomatériaux métalliques dans les années à venir est celui des matériaux composites renforcés par fibres. Ces matériaux devraient offrir la possibilité de créer des biomatériaux plus compatibles, quant à leur élasticité, avec l'os hôte. Le contrôle du remodelage osseux devrait faciliter la reconstruction à long terme, mais un sérieux approfondissement des connaissances relatives à la biomécanique et à la biochimie osseuse est encore nécessaire avant que les matériaux composites ne conquièrent une part significative du marché des prothèses articulaires ou radiculodentaires.

Comme cela a déjà été le cas dans le passé, il est peu probable que soient développés de nouveaux alliages exclusivement destinés aux applications chirurgicales. Les retombées de l'industrie aéronautique relatives aux progrès

de la technologie des procédés d'élaboration et de traitement de surface continueront sans nul doute à influencer encore, dans les prochaines années, l'utilisation des biomatériaux métalliques.

Biomatériaux céramiques



Généralités sur les matériaux céramiques [52, 70, 141]

Comme les alliages métalliques, les matériaux céramiques sont des solides polyphasés.

Les céramiques et les verres ont en commun d'être, pour la plupart, constitués de matières premières minérales telles qu'oxydes ou silicates, traitées à des degrés divers à haute température. Ce sont à la fois des matériaux très anciens, que l'on trouve dans toutes les civilisations et dans notre vie courante actuelle, et des matériaux avancés, sans cesse plus performants, utilisés aussi bien dans les industries de pointe (électronique, aéronautique, biomédical...) que dans les secteurs de grande consommation (automobile, bâtiment...).

Si l'on considère l'organisation du squelette atomique, on constate que les composés céramiques sont généralement cristallisés, mais qu'ils peuvent être amorphes. Pour les cristaux (l'essentiel des céramiques non silicatées), les atomes constitutifs sont arrangés selon un ordre tridimensionnel rigoureux, où une « maille » répète un « motif » cristallin selon des règles de symétrie strictes. Pour les verres (nombre de composés silicatés fondus et refroidis), il peut subsister dans l'empilement atomique un ordre à courte distance, mais l'ordre à grande distance disparaît. Les verres sont des solides amorphes.

De façon générale, les propriétés importantes de ces matériaux céramiques sont directement liées à leur structure (fig 7). Ce sont des solides inorganiques et non métalliques, associant liaisons covalentes et liaisons ioniques, essentiellement cristallisés dans le cas des céramiques, amorphes dans celui des verres.

Ce type de liaisons explique leurs caractéristiques principales et leurs applications :

- leurs propriétés mécaniques de résistance et de dureté sont très élevées, entraînant une bonne résistance à l'usure et à l'abrasion ;
- leur température de fusion, souvent élevée, et leur stabilité chimique expliquent un bon comportement à chaud avec des applications de type réfractaire ;
- dans la plupart des cas, ces matériaux ont aussi une excellente résistance à la corrosion ;
- des propriétés électroniques particulières, liées elles aussi à leur structure, leur ont ouvert de nouveaux domaines d'utilisation tels que l'électronique ;
- en revanche, toujours en raison de leur structure, ces matériaux souffrent d'une grande fragilité.

Ce dernier point est très étudié à l'heure actuelle et l'on note des progrès sensibles liés, entre autres, aux conditions de fabrication. Mais on reste loin des caractéristiques des matériaux ductiles comme les matériaux métalliques, ce dont il faut tenir compte dans les conditions d'utilisation.

Les composés céramiques sont des associations métal-métalloïdes. La nature du métalloïde permet ainsi de distinguer notamment les oxydes (oxyde d'aluminium ou alumine Al_2O_3 , oxyde de zirconium ou zircon ZrO_2 ...), les

carbures (carbures de silicium SiC , carbures de tungstène WC ...) et les nitrures (nitrure de silicium Si_3N_4 , nitrure de titane TiN ...).

La notion de céramique étant attachée à celle de composés métal-métalloïdes, aucun élément simple ne devrait être considéré comme de nature céramique. Cependant, les matériaux à base de carbone (diamant, quasi-diamant, graphite, carbone amorphe...) présentent des caractéristiques d'élaboration et des propriétés d'emploi telles qu'ils sont souvent assimilés à des céramiques et le terme de « céramiques noires » est employé par certains auteurs.

Céramiques traditionnelles et céramiques nouvelles

Il est d'usage de distinguer les céramiques traditionnelles résultant de très vieilles techniques et les céramiques nouvelles qui ont bénéficié des progrès technologiques permettant d'obtenir des matériaux, aux propriétés remarquables, utilisés dans les domaines les plus variés (industrie aéronautique, microélectronique, moteurs à turbine, valves cardiaques, prothèses articulaires, implants dentaires...).

Par rapport aux céramiques traditionnelles (produits de terre cuite, porcelaines, faïences, verres), les céramiques nouvelles sont en général des produits frittés (agglomérés par chauffage) à partir de poudres, alors que les céramiques traditionnelles correspondent à un mélange d'oxydes en proportions variables. Constituées d'oxydes, de carbures, de nitrures, de borures ou de siliciures, elles ont de multiples emplois liés notamment à leur dureté et à leur faible réactivité.

Elles représentent une classe de matériaux aux propriétés remarquables : très haute résistance à toutes les formes de corrosion, haute résistance à l'usure et au traitement thermique, bonne résistance mécanique. Toutefois, leur principal inconvénient est l'absence de déformation plastique avec une rupture se produisant dans la zone de déformation élastique, elle-même très réduite. Diverses solutions technologiques ont été apportées pour corriger cette fragilité, qui demeure cependant leur principal défaut.

Céramiques utilisées comme biomatériaux

Deux grandes catégories de biomatériaux céramiques peuvent être distinguées : les céramiques dites bio-inertes et celles dites bioactives.

Les céramiques dites bio-inertes comprennent les céramiques à base d'oxydes, les céramiques à base de carbures ou de nitrures et les matériaux carbonés.

Les céramiques dites bioactives regroupent, quant à elles, principalement les céramiques à base de phosphates de calcium ainsi que les verres et les vitrocéramiques.

Le consensus de Chester a préconisé l'abandon du terme de biocéramique au profit de celui de biomatériau céramique.

Bien que de nombreuses compositions de céramiques aient été testées en vue d'applications médicales, seules quelques-unes sont utilisées en clinique :

- l'alumine et la zircone, dans le remplacement articulaire ou radiculodentaire ;
- les phosphates de calcium, comme revêtements sur des alliages métalliques ou à l'état de particules ou de blocs poreux pour la réparation ou la reconstruction osseuse ;
- les verres bioactifs et les vitrocéramiques à l'état massif pour le remplacement des osselets de l'oreille ou des vertèbres, ou comme revêtement sur des alliages métalliques ou des aluminocéramiques, ou encore à l'état de particules ou de blocs pour la réparation ou la reconstruction osseuse.

Céramiques dites bio-inertes [70, 89, 133]

Le concept de céramique dite bio-inerte se réfère au comportement du matériau dans le tissu hôte : la céramique est essentiellement stable, avec une interface abrupte, et même si de petites quantités de produit de dégradation se forment, celui-ci ne produit pas d'effets indésirables. Dans les tissus durs et mous, ces céramiques se recouvrent d'une capsule fibreuse dont l'épaisseur varie avec le matériau et avec l'amplitude des micromouvements relatifs. Par définition, on appelle céramique dense une céramique qui contient moins de 5 % en volume de pores.

Les céramiques bio-inertes les plus connues sont l'alumine, la zircone et certaines variétés de carbonés. Les tableaux XVII et XVIII résument quelques-unes de leurs propriétés.

Tableau XVII. – Comparaison de certaines propriétés de l'alumine, de la zircone et de l'os.

Propriétés	ZrO ₂ TZP zircone	Al ₂ O ₃ alumine	Os
Densité (g/cm ³)	5,74-6,08	3,90-3,99	1,7-2,0
Module d'élasticité (GPa)	150-210	380-420	3-30
Résistance en compression (MPa)	2000	4000-5000	130-180
Résistance en traction (MPa)	650	350	60-160
Résistance en flexion (MPa)	900-1560	250-560	60-100
Résistance à la rupture (MPa·m ^{1/2} [ou MPa·√m])	7-10	4-6	2-12

TZP : tetragonal zirconia polycrystalline ; GPa : gigapascal ; MPa : mégapascal.

Tableau XVIII. – Quelques propriétés des matériaux carbonés (d'après Black, 1992).

Matériau Conditions de fabrication	C LTI	C VT	C ULTI
Densité (g/cm ³)	1,7-2,2	1,4-1,6	1,5-2,2
Taille des grains (µm)	30-40*	10-40*	8-15*
Module de Young (traction) (GPa)	18-28	24-31	14-21
Dureté (Hv)	150-250	150-200	150-250
Contrainte de rupture en traction (MPa)	280-560	70-210	350-700

LTI : low temperature isotropic ; ULTI : ultra low temperature isotropic ; VT : vitreux ; GPa : gigapascal ; MPa : mégapascal ; Hv : dureté Vickers ; * : Angströms.

Céramiques à base d'oxydes

Alumine [27, 70]

L'alumine naturelle est connue sous le nom de corindon, oxyde d'aluminium cristallisant dans le système rhomboédrique, dont certaines variétés recherchées sont le rubis ou le saphir, des impuretés leur conférant la couleur caractéristique (rouge ou bleu d'azur). C'est la pierre la plus dure après le diamant.

La technique du frittage permet d'obtenir des pièces présentant une densité élevée (porosité fermée très faible) et une structure cristalline fine, avec les caractéristiques mécaniques supérieures qui en découlent.

Le frittage peut se réaliser en deux étapes (compression de la poudre d'alumine, puis frittage à haute température des pièces comprimées dans des fours) ou une seule (frittage sous charge ou *hot-pressing* : la poudre d'alumine est comprimée dans un moule, lui-même placé dans un four).

L'ASTM exige dans ses standards un minimum de 99,5 % d'alumine pure avec moins de 0,1 % d'oxydes (SiO₂, Na₂O surtout) pour l'utilisation comme implant. La résistance en flexion doit être supérieure à 400 MPa, le module d'élasticité étant au minimum de 380 GPa et la densité de 3,9 g/cm³.

Quelques implants dentaires sont réalisés en monocristaux d' α -Al₂O₃ (ils peuvent alors porter abusivement le nom de saphir ou de rubis) ; cependant, la majorité des implants sont constitués d'une céramique à grains très fins de variété α , ou corindon (α -Al₂O₃), car le saphir (comme le diamant) est très difficile à préparer pour réaliser des pièces de taille relativement importante.

L'alumine à haute densité (supérieure à 3,93), à haute pureté (supérieure à 99,5 %) est utilisée pour la réalisation de têtes fémorales et cupules articulaires en prothèse de hanche ainsi que pour des implants dentaires ou oto-rhino-laryngologiques en raison de la combinaison d'une excellente résistance à la corrosion, d'une bonne biocompatibilité, d'une haute résistance à l'usure et d'une tenue mécanique raisonnable. La solidité, la résistance à la fatigue et à la fracture de l'alumine polycristalline sont fonction de la taille des grains et de la pureté, dépendant elle-même des conditions de frittage. Une alumine ayant un grain moyen de 4 µm et une pureté de 99,7 %, présente une résistance en compression de 5 000 MPa, une résistance à la flexion de 500 MPa, une résistance au choc de 0,50 MPa, un module de Young de 380 GPa et une excellente résistance à la fatigue dynamique et par choc (Dörre et Hübner). L'accroissement de la taille moyenne des grains à seulement 7 µm peut entraîner une réduction de 20 % de ces propriétés mécaniques. On a donc intérêt à préparer une céramique à grains fins. Cependant, il n'est pas simple de préparer une céramique dense pure à grains fins : en effet, la taille des grains augmente quand la porosité diminue. L'addition de 0,1 % de MgO permet de limiter la taille des grains à 2 µm.

L'alumine n'est pas complètement inerte en milieu physiologique in vitro. Le séjour de céramiques denses d'alumine sans mise en charge dans une solution de Ringer peut diminuer de près de 50 % la résistance en fonction des

conditions de traitement (Krainess et Knapp). Des méthodes existent pour la prédiction des durées de vie et la conception statistique de tests d'épreuve pour céramiques (Ritter et al). L'application de ces techniques a montré qu'il est essentiel que les implants d'alumine soient produits avec les critères les plus élevés en matière d'assurance de qualité. Le vieillissement est dû à l'attaque des joints de grains dans lesquels les ions de faible valence ont tendance à se localiser, ce qui accroît la possibilité d'échange ionique avec le milieu.

La céramique dense d'alumine présente une grande inertie vis-à-vis du tissu hôte : la capsule fibreuse ne dépasse pas l'épaisseur de quelques cellules et aucune preuve d'inflammation ou de rejet n'a été décrite. Un contact osseux direct ne s'observe que dans les zones chargées uniquement en compression. Si l'interface subit des contraintes de cisaillement par des forces tangentielles, il se produit des mouvements relatifs entre l'implant et l'os, entraînant la formation d'une capsule fibreuse. Les fibres de collagène du tissu conjonctif péri-implantaire sont essentiellement orientées de façon parallèle à la surface de l'implant.

Il a cependant pu être montré que, pour certains implants, et même en cas de charge fonctionnelle, un contact direct avec l'os pouvait s'observer. Des lamelles d'os mature avec des ostéocytes vitaux poussent dans les rainures et les lacunes de stabilisation de l'implant, aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

Le matériau osseux qui se dépose à la surface immédiate de l'alumine ne consiste pas en cristaux de calcium, mais en sels minéraux amorphes. On observe parfois, entre l'os et la céramique d'alumine, des capillaires sans environnement de tissu conjonctif. L'importance de la surface de l'implant joue visiblement un rôle déterminant en ce qui concerne la réaction tissulaire. Des influences chimiques peuvent aussi être importantes à plus long terme, en particulier la libération d'ions aluminium, qui peuvent amoindrir la vitesse de formation osseuse. Le tissu péri-implantaire est constitué, en majorité, par du tissu conjonctif et ce n'est qu'en certains endroits qu'on trouve du tissu ostéoïde. Il ne se produit pas, d'après Osborn, de véritable liaison avec l'os. S'il existe, pour certains implants, une liaison stable, celle-ci provient plutôt d'un ancrage micromécanique.

Comparativement à l'oxyde d'aluminium polycristallin, les monocristaux d' α -alumine semblent présenter une meilleure biocompatibilité, selon Kawahara.

Zircone [18, 27, 48, 49, 86]

La zircone, utilisée le plus souvent pour ses remarquables propriétés réfractaires, possède également d'intéressantes caractéristiques : bonne résistance à toutes les formes de corrosion, bonne biocompatibilité, bonnes caractéristiques mécaniques, en particulier en flexion (1 000 à 1 500 MPa), et enfin bonne résistance à l'usure et au frottement. S'il existe une grande différence de module d'élasticité entre les céramiques d'alumine et les métaux (environ le double), ce n'est pas le cas des céramiques de zircone qui présentent une élasticité similaire à celle des métaux et une ductilité élevée. Leur résistance à la fatigue atteint 10⁷ cycles sur le banc d'essai.

La zircone existe sous trois formes cristallines stables selon la gamme des températures de frittage. Elle est en général stabilisée à l'aide d'additifs qui sont également des oxydes : MgO, CaO, Y₂O₃, Al₂O₃... Le taux d'additifs est de l'ordre de 5 à 10 %.

Si les propriétés mécaniques de la zircone sont dans l'ensemble nettement supérieures à celles de l'alumine et si sa biocompatibilité macroscopique paraît excellente, il subsiste des controverses, notamment sur sa biocompatibilité microscopique, sur son altération avec le temps, sur une éventuelle radioactivité résiduelle, sur le couple de frottement zircone-ultrahigh molecular weight polyethylene (UHMWPE). La résistance à l'usure du couple zircone-zircone est en revanche médiocre et des suivis cliniques prolongés ne sont pas encore disponibles pour les prothèses articulaires.

Les études de Christel en chirurgie orthopédique et de Dubruille et al en chirurgie orale n'ont montré aucune différence entre la réaction du tissu au contact de l'alumine et sa réaction au contact de la zircone. In vitro et in vivo chez l'animal, les travaux d'Ichikawa et Ito ont également montré l'excellente biocompatibilité de la zircone.

Céramiques à base de carbures et de nitrures [39, 58, 70]

Ces matériaux avancés possèdent souvent des propriétés mécaniques intéressantes (dureté élevée, bonnes propriétés à l'usure et au frottement), mais leur biocompatibilité demande à être approfondie. Leur utilisation sous forme de revêtement pourrait s'avérer prometteuse.

Carbure de silicium

Ce matériau pressé à chaud (HP SiC : *hot pressed silicon carbide*) montre une résistance en flexion (450-700 MPa) supérieure à l'Al₂O₃, avec un module d'élasticité plus élevé (400-430 GPa), mais un facteur d'intensité critique de contrainte (K_{IC}) non amélioré, sinon inférieur à celui de l'alumine.

Nitrure de silicium

Ce matériau également pressé à chaud ($\text{HP Si}_3\text{N}_4$: *hot pressed silicon nitride*) présente une résistance en flexion (650-900 MPa) très supérieure à l' Al_2O_3 ; le module d'élasticité et le K_{IC} sont identiques à ceux de l'alumine.

Carbures et nitrures de titane

Ces matériaux peuvent être utilisés, soit sous forme massive (ils sont dans ce cas élaborés par frittage), soit sous forme de revêtement (dépôt en phase gazeuse, carburation ou nitruration du titane). Dans ce dernier cas, la couche de TiN ou TiC présente une épaisseur toujours faible qui peut entraîner des difficultés pour le polissage des surfaces de frottement et l'obtention d'un indice de rugosité faible. Rappelons cependant que les essais de biotolérance sont aujourd'hui insuffisants, en particulier sous forme de fines particules.

Carbones [63, 70]

Si les mines de crayons taillées au XVI^e siècle dans des blocs de graphite naturel furent probablement les premiers objets en carbone, le matériau carbone a, en fait, été créé et développé dans la deuxième moitié du siècle dernier pour répondre aux besoins nés des premières applications de l'électricité. Depuis, ses qualités remarquables ont été exploitées pour répondre à des besoins nouveaux et autoriser des progrès industriels continus, que ce soit au début des années 1950 avec la production d'énergie nucléaire par la filière graphite-gaz ou au cours des années 1960 avec la demande des industries aéronautiques et spatiales, puis enfin avec l'arrivée dans le domaine biomédical dès le début des années 1970 (implantation des premières valves cardiaques en carbone pyrolytique) et l'élaboration de matériaux composites carbone-carbone pour les applications en chirurgie orthopédique, dentaire et vétérinaire dans les années 1980.

Les carbones sont un exemple important de matériaux céramiques inertes et denses destinés à l'implantation. Le carbone pyrolytique isotropique a été introduit en clinique dès 1969 et il a depuis trouvé une large utilisation en chirurgie vasculaire. Il possède également une résistance élevée et un module d'élasticité proche de celui de l'os. Les carbones turbostratiques ont également un excellent comportement sous contrainte cyclique. À la différence des métaux, des polymères et d'autres céramiques, ces matériaux carbonés ne souffrent guère de la fatigue. Ceci a été confirmé aussi bien pour les carbones pyrolytiques *low temperature isotropic* (LTI), que pour les carbones vitreux.

Le carbone se présente en fait sous de nombreuses formes, allant de l'état amorphe à l'état polycristallin et possédant des propriétés extraordinairement variées, sous étroite dépendance structurale. Jusqu'à la découverte récente des fullerènes, on ne connaissait que deux variétés allotropiques (formes physiques différentes) de carbone pur : le diamant et le graphite.

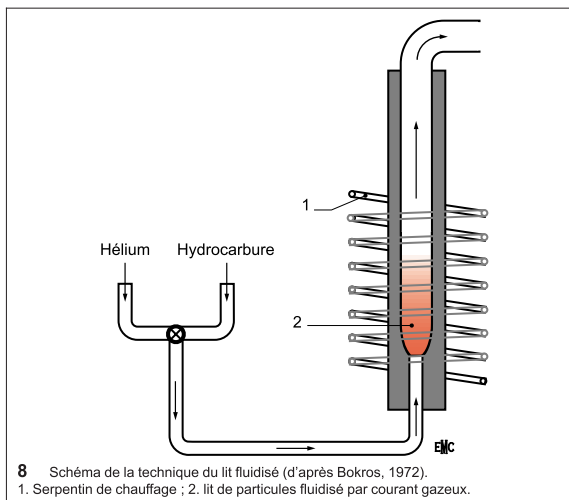
À la différence du graphite, les carbones turbostratiques réalisent un empilement plus désordonné, avec des déplacements et des rotations au hasard des couches de cristallites ressemblant au graphite et ayant des dimensions supérieures à 100 Å. Comme il n'y a pas d'orientation préférentielle des cristallites, les propriétés sont les mêmes dans toutes les directions (isotropiques). Les liaisons fortes C-C, avec les plans des cristallites orientés de façon désordonnée, donnent au carbone isotropique une très haute résistance. La liaison faible entre les couches permet d'importantes contraintes de cisaillement à faibles contraintes. Il en résulte un module d'élasticité d'environ 21 GPa, de l'ordre donc de celui de l'os. Les densités vont de 1,5 g/cm³ à la limite théorique de 2,2 g/cm³.

Trois types de carbones isotropiques peuvent être préparés : les carbones LTI, vitreux et *ultra low temperature isotropic* (ULTI). Les propriétés physiques et mécaniques des carbones biomédicaux sont résumées dans le tableau XVIII.

Les carbones pyrolytiques sont formés par dépôt de la structure isotropique sur un substrat (en général le graphite polycristallin) dans un lit fluidisé. La pyrolyse d'un hydrocarbure gazeux (par exemple, le méthane) à des températures de 1 000 à 2 500 °C réalise le lit fluidisé (fig 8) qui produit des dépôts de carbone isotropique d'environ 1 mm d'épaisseur. Ces structures, formées à des températures inférieures à 1 500 °C, se sont avérées très utiles dans le génie biomédical ; elles sont appelées carbones LTI.

Les carbones pyrolytiques ont une excellente thrombo-résistance sans traitement préalable. Ils ont aussi de bonnes propriétés en friction attribuables à des caractéristiques de non-sensibilité à la rayure et au fait qu'ils peuvent supporter des déformations élastiques importantes sous charge élevée. La résistance à l'usure peut être améliorée par codéposition de Si à basse température (inférieure à 1 500 °C) dans un lit fluidisé ou par implantation ionique de Si. L'inclusion de silicium rend le carbone très dur, de sorte que sa résistance à l'usure est bien supérieure à celle du carbone vitreux. Le taux d'usure d'un revêtement carboné allié au silicium sur une valve cardiaque est approximativement $1,5 \times 10^{-5}$ cm/an, de sorte que seulement 25 % d'un revêtement donné serait usé au bout de 100 ans.

L'adhésion de films minces de carbone LTI sur le substrat est attribuée à l'une ou l'autre combinaison de quatre mécanismes d'adhésion incluant



l'adhésion interfaciale, l'adhésion des couches intermédiaires, l'interdiffusion ou l'engrènement mécanique. Les films présentent une bonne liaison à de nombreux métaux avec des valeurs allant de 10 MPa à 35 MPa, les valeurs limites dépendant des matériaux substrats et des conditions de dépôt. La stabilité à long terme de ces revêtements demande encore à être confirmée.

Un autre type de carbone turbostratique est le carbone vitreux. Le carbone vitreux tire son nom de son aspect noir, brillant et de son mode de fracture conchoïdal. Ce n'est pas un verre, cependant, mais plutôt un solide polycristallin avec une très petite taille de grain. Il est formé par le chauffage modéré et contrôlé d'un corps polymérique ; après la disparition des composés volatils, il reste un résidu carboné. La diminution de volume résultante est de l'ordre de 50 %. Du fait que les composés volatils doivent diffuser à partir de la structure, le degré de chauffage doit être réduit, limitant l'épaisseur à environ 7 mm. Comme pour les carbones LTI, la structure est isotropique et la densité est proche de 1,5 g/cm³. La résistance à l'usure et la résistance en traction ne sont cependant pas inférieures à celles des carbones pyrolytiques LTI.

Le troisième type de carbone turbostratique est obtenu par dépôt en phase vapeur (carbone ULTI). Les atomes de carbone sont évaporés à partir d'une source de carbone chauffée et condensée sur un substrat refroidi de céramique, métal ou polymère. L'épaisseur de ces revêtements est habituellement inférieure à 1 µm. Un avantage de ce processus est que le revêtement ne change pas la topographie de la surface ni les propriétés mécaniques du substrat, tout en lui conférant les propriétés de biocompatibilité du carbone.

Dans son comportement mécanique, le carbone vitreux ressemble à la dentine. La densité du carbone vitreux est de l'ordre de 1,5 g/cm³, le module élastique est de l'ordre de 27 GPa.

La résistance mécanique limitée de ces matériaux nécessite des implants massifs (de gros volumes). Ceci conduit souvent au fait que les implants en carbone vitreux présentent des reflets brillants noirs à travers l'os et la muqueuse.

Les carbones LTI possèdent une surface microporeuse avec une porosité qui atteint 20 à 25 µm en profondeur. L'élasticité du carbone LTI est aussi de l'ordre de grandeur de la dentine ou de l'os naturel. Le module d'élasticité est de l'ordre de 20 à 30 GPa. Pour augmenter la résistance mécanique de ce carbone LTI, il est allié au silicium. Le carbone ULTI résulte d'une réaction de transport chimique à basse température et les couches déposées de carbone ULTI sont imperméables mais très fines (0,5 à 1 µm). L'absence de radio-opacité représente un inconvénient.

La réaction de l'os et des tissus mous à d'autres formes de carbone (LTI et ULTI) n'est pas significativement différente de celle du carbone vitreux.

Céramiques dites bioactives [57, 60, 70, 79, 82, 88, 103, 116, 134, 138]

Le terme de matériau bioactif s'applique aux biomatériaux conçus pour engendrer ou moduler une activité biologique.

Au niveau de l'interface matériau-os, cette bioactivité se traduit par une interface diffuse.

Tableau XIX. – Formule chimique et solubilité des différents phosphates de calcium. La solubilité augmente du tétracalcium phosphate au dicalcium phosphate (d'après ^[135]).

Nom	Formule chimique	Rapport Ca/P	Produit de solubilité à 37 °C, pH = 7,3
Dicalcium phosphate	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,00	$1,87 \cdot 10^{-7} \text{ (mol}^2 \cdot \text{L}^{-2})$
Tricalcium phosphate	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1,50	$2,83 \cdot 10^{-29} \text{ (mol}^{15} \cdot \text{L}^{-15})$
Pentacalcium phosphate (hydroxyapatite)	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	1,67	$5,5 \cdot 10^{-118} \text{ (mol}^{18} \cdot \text{L}^{-18})$
Tétracalcium phosphate	$\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$	2,00	(insoluble)

Tableau XX. – Propriétés physiques et mécaniques de l'hydroxyapatite (d'après ^[135]).

Densité (g/cm ³)	Module d'élasticité (GPa)	Résistance à la compression (MPa)	Résistance à la traction (MPa)	Résistance à la flexion (MPa)
3,05-3,15	80-120	300-900	40-200	100-120

GPa : gigapascal ; MPa : mégapascal.

Céramiques à base de sels de calcium

[6, 12, 23, 28, 33, 34, 42, 60, 70, 96, 99, 115, 142]

Les plus utilisées sont celles à base de phosphate de calcium (hydroxyapatite et phosphate tricalcique), que ce soit comme substituts osseux ou comme revêtements compacts ou poreux d'implants endo-osseux (tableaux XIX, XX).

Céramiques d'hydroxyapatite

L'hydroxyapatite est le composant minéral principal de l'os. La composition élémentaire de ce matériau est indiquée dans la formule : $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. D'un point de vue pratique, l'hydroxyapatite synthétique est chimiquement et cristallographiquement similaire à celle qui constitue naturellement l'os et, comme on s'y attend, c'est un matériau parfaitement biocompatible. La plupart des études histologiques rapportées dans la littérature font état d'un contact osseux direct entre l'hydroxyapatite et l'os hôte. Il paraît n'y avoir aucune tendance à l'encapsulation par les tissus mous de ce matériau et d'autres travaux (Daculsi, Dubruille) ont clairement mis en évidence l'existence d'une liaison directe de l'hydroxyapatite avec l'os hôte.

Il est maintenant généralement admis que l'hydroxyapatite est pratiquement inerte sous sa forme très dense.

L'hydroxyapatite n'est ni « ostéogénique », ni « ostéo-inductrice ». Comme nous le verrons plus loin, l'ostéo-induction est la conversion phénotypique de cellules des tissus mous en précurseurs de tissu osseux par une stimulation appropriée telle que la matrice d'os déminéralisé ou la *bone morphogenetic protein* (BMP). L'ostéogénèse, quant à elle, est la formation de tissu minéralisé par les ostéoblastes. L'os greffé autogène est ostéogénique. Il provoque la migration des ostéoblastes formateurs d'os et des préostéoblastes vers un site où ils synthétisent de l'os néoformé.

L'hydroxyapatite est cependant « ostéophile » ou « ostéoconductrice », comme les greffes d'os autogène dévitalisé ou l'os de banque. L'hydroxyapatite synthétique agit comme une charpente pour la pénétration des vaisseaux et le dépôt consécutif d'os néoformé. Avec des greffes dévitalisées ou de l'os de banque, le processus de remplacement par de l'os vivant peut être extrêmement lent, car l'os mort doit d'abord être résorbé par l'activité ostéoclastique, puis remplacé par *creeping substitution*. Avec de l'hydroxyapatite dense, il n'y a pas de résorption, mais sous forme macroporeuse, elle agit simplement comme un agent ostéoconducteur qui est intégré dans le tissu osseux néoformé.

Plusieurs formes d'hydroxyapatite ont été utilisées expérimentalement et cliniquement. Ces formes sont des blocs de céramique solides, des blocs poreux et des particules solides et poreuses.

Les blocs poreux d'hydroxyapatite ont été utilisés pour la reconstruction craniofaciale, mais ils doivent être façonnés avant implantation. Les résultats rapportés ont été plus ou moins favorables. Cette forme dense et solide d'hydroxyapatite ne permet pas, cependant, la pénétration osseuse et est difficile à façonner au moment de la chirurgie.

L'utilisation d'hydroxyapatite sous forme de particules a fait l'objet de nombreuses publications. Ces matériaux consistent en particules irrégulières, poreuses ou les deux à la fois ; elles possèdent des propriétés variables et souvent leur résistance mécanique est faible. L'hydroxyapatite sous forme de particules a été utilisée essentiellement en chirurgie orale pour la réhabilitation alvéolaire et parodontale. La grande faiblesse de la méthode résidait dans l'éparpillement des granules hors du site d'insertion, sans qu'il y ait jamais incorporation osseuse (problème qui n'est pas à redouter lorsque le matériau est enfoui dans un alvéole déshabité). Ce sont les raisons pour lesquelles ce matériau a été abandonné en apposition cretale ou vestibulaire, des travaux expérimentaux ultérieurs ayant constaté une encapsulation fibreuse des granules. En outre, la mise en charge par une prothèse amovible était susceptible d'entraîner une extériorisation des blocs, conduisant à la dépose du matériau.

Céramiques de phosphate tricalcique et autres céramiques biorésorbables

Céramiques de phosphate tricalcique

De composition chimique très voisine de celle de l'hydroxyapatite, le phosphate tricalcique $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, bien qu'absent des systèmes vivants, est parfaitement biocompatible. Il disparaît des lieux d'implantation par deux processus : biodégradation de la céramique par dissolution des joints de grains du solide et biorésorption des grains de la céramique par phagocytose et dissolution intracellulaire. Il peut ainsi aider la régénération naturelle de l'os et les céramiques macroporeuses peuvent faciliter la croissance des tissus mous et de l'os. L'emploi de phosphate β -tricalcique permet d'obtenir, en 2 semaines, le remplissage des pores interconnectés par du tissu conjonctif, qui est graduellement remplacé par de l'os tandis que commence la résorption de la céramique. Au bout d'environ 6 semaines, tous les pores occupés au début par du tissu conjonctif sont remplis par du tissu osseux.

La résorption de la céramique ne se réalise pas seulement par dissolution, mais aussi par dégradation (fragmentation). Les ostéoblastes et ostéoclastes, les fibroblastes et les cellules géantes sont impliqués dans ce dernier processus. Neuf mois après l'implantation, la céramique de phosphate tricalcique est totalement remplacée par du tissu osseux lamellaire mature.

En raison de sa résorbabilité, le phosphate tricalcique n'est pas indiqué comme matériau d'implant durable. En revanche, en association, il est volontiers utilisé avec l'hydroxyapatite pour améliorer les propriétés de dissolution de cette dernière (matériau de comblement pour pertes de substance osseuse en clinique).

Céramiques biphasées (biphasic calcium phosphate [BCP])

L'association de phosphate tricalcique sous forme β (β -TCP) et d'hydroxyapatite dans un rapport massique 40/60 constitue des céramiques phosphocalciques biphasées. Elles sont macroporeuses (pores de 400-600 μm , avec 50 % de macroporosité) et donc aisément colonisables par les cellules osseuses (Passuti et Daculsi). Sous réserve d'une indispensable stabilité d'ostéosynthèse, elles ont montré chez le chien (Gauthier et al) une qualité de consolidation au moins équivalente à celle d'allogreffes cryoconservées, malgré des propriétés mécaniques nettement moindres. Des blocs de polyméthylméthacrylate (PMMA) chargés en hydroxyapatite ont en revanche abouti dans les mêmes conditions à des échecs.

À la différence des allogreffes, les blocs de céramiques phosphocalciques subissent des phénomènes concomitants de résorption/substitution osseuse et agissent comme une charpente disponible, sans résorption préalable, pour l'apposition osseuse.

Une bioactivité contrôlée basée sur les différences de résorption hydroxyapatite/TCP peut être obtenue. Une dissolution/résorption plus ou moins rapide peut être également obtenue en fonction de la porosité (macroporosité : de 400 à 600 μm ou microporosité : de 1 à 10 μm) et du caractère intercommunicant des pores. Une proportion de 40 % de β -TCP et 40 % d'hydroxyapatite permet un bon équilibre entre la résorption et l'apposition osseuse.

Ce mécanisme de dissolution/résorption ne peut intervenir qu'en comblement au sein de l'os. En revanche, lorsque le matériau est utilisé en simple apposition, l'enkystement fibreux semble inévitable.

Autres céramiques à base de calcium

Céramiques à base de carbonate de calcium

Le carbonate de calcium (aragonite) ne semble pas indiqué comme substitut osseux car il est rapidement résorbé et remplacé, non pas seulement par de l'os néoformé, mais surtout par du tissu ressemblant au collagène non minéralisé et pauvre en cellules.

Céramiques à base de sulfate de calcium

Le plâtre de Paris, sulfate de calcium hémihydraté $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$, se réhydrate facilement, en suspension aqueuse, pour donner un dihydrate $\text{CaSO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (gypse) au cours du phénomène de la prise, correspondant à la

croissance anarchique des cristallites de ce dernier. Il est parfaitement biocompatible et sa biorésorption, bien que très rapide, est assez variable (quelques semaines à quelques mois) ; cette variabilité est probablement due à différents états d'hydratation du solide et à sa microstructure. Il présente de très médiocres qualités mécaniques, mais il est facile à utiliser comme matériau de comblement. C'est d'ailleurs l'un des biomatériaux le plus anciennement employés pour cette application (Dressman dès 1832) et des travaux récents ont montré tout l'intérêt qu'il pouvait apporter associé à des antibiotiques (cinétique de relargage de 4 à 6 semaines) et à de la poudre d'os dans des pertes de substances osseuses infectées.

Céramiques à base d'aluminate de calcium

De nombreuses céramiques d'aluminate de calcium ont été testées pour des applications en chirurgie orthopédique ou maxillofaciale. Elles sont désignées par l'acronyme alcap : aluminium, calcium, pentoxyde de phosphore.

Cependant, les préoccupations récentes relatives aux effets toxiques de l'aluminium (libéré sous forme d'ions Al^{+++}) ont freiné les recherches sur ce type de céramiques.

Verres et vitrocéramiques [43, 44, 70, 95, 112, 118, 125, 144]

Les verres, dont les propriétés de liaison aux tissus vivants ont été découvertes par Hench et al en 1971, ont une composition pondérale (en %) du type : Na_2O : 24,5 ; CaO : 24,5 ; SiO_2 : 45 ; P_2O_5 : 6. Ces verres, dénommés Bioglass®, font preuve d'une bioactivité importante, permettant leur liaison aussi bien avec les tissus mous qu'avec les tissus durs. L'inconvénient est qu'ils ne peuvent être utilisés dans des conditions impliquant une mise en charge en raison de la faiblesse de leurs propriétés mécaniques. En 1973, Bromer et al réduisaient le contenu en oxydes alcalins de verres de type Bioglass® et précipitaient l'apatite cristalline dans ces verres par un traitement thermique. La vitrocéramique qui en résultait, dénommée Ceravital®, possédait une résistance mécanique assez élevée, de l'ordre de 150 MPa au maximum en flexion, mais une bioactivité un peu inférieure au Bioglass®. Les propriétés mécaniques, là encore, n'étaient pas suffisantes pour l'utilisation dans des conditions de mise en charge. En 1982, Kokubo et al ont préparé un composite similaire par cristallisation d'un verre. Pour cela, la β -wollastonite ($CaO-SiO_2$), qui possède un squelette silicaté, a été choisie comme phase de renforcement des cristaux d'apatite. Le traitement thermique d'une poudre de verre compacte ayant la composition pondérale suivante (en %) : MgO : 4,6 ; CaO : 44,7 ; SiO_2 : 34 ; P_2O_5 : 16,2 ; CaF_2 : 0,5 donnait un composite dense et homogène, dans lequel 38 % d'oxyfluorapatite et 34 % de β -wollastonite sous forme de particules allongées de 50 à 100 nm étaient dispersées dans une matrice vitreuse $MgO-CaO-SiO_2$. La vitrocéramique résultante, appelée A-W, présentait une résistance en flexion d'environ 200 MPa à l'air libre, ce qui est supérieur aux 160 MPa de l'os cortical humain, ainsi qu'une assez bonne résistance à la fatigue mécanique en environnement biologique.

Un autre type de vitrocéramique contenant de l'apatite et de la wollastonite a été préparé en 1989 par Berger et al par traitement thermique d'un matériau vitreux de composition différente. Il est dénommé Ilmaplant® et est utilisé dans le domaine maxillofacial.

En 1983, Höland et al développaient une vitrocéramique bioactive et usinable, nommée Bioverit®, contenant apatite et phlogopite (Na, K) Mg_3 ($AlSi_{10}$) F_2 . Elle a été utilisée comme vertèbre artificielle.

Le tableau XXI donne la classification actuelle des biomatériaux à base de verres et de vitrocéramiques.

Lorsqu'on réalise des implants enfouis de céramique bioactive, on observe une couche de substance homogène fortement basique de quelques micromètres entre la vitrocéramique et l'os lamellaire mature, sans couche de tissu conjonctif. Il n'y a pas de cellules inflammatoires, ni de cellules géantes à corps étranger, autour de l'implant. Après 6 à 7 semaines d'implantation, il existe une liaison directe entre l'os et la céramique, sans couche conjonctive intermédiaire. Après 3 à 4 mois, jusqu'à 70 % de la surface de la céramique se trouve directement recouverte d'os, tandis que le reste de la surface est en contact avec l'os spongieux (espace médullaire et vaisseaux). Des ostéocytes vitaux atteignent aussi bien l'interface que les canaux de Havers. La microscopie électronique montre la résorption de la surface de la vitrocéramique à leur contact.

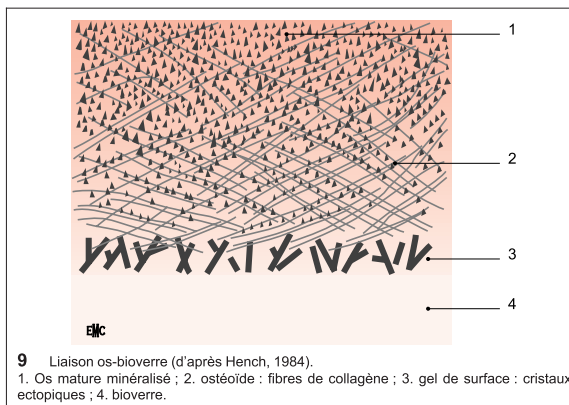
Tableau XXI. – Classification des biomatériaux à base de verres et de vitrocéramiques (d'après [44]).

A Vitrocéramiques pour implants

- 1 Verres et vitrocéramiques du système $SiO_2-CaO-Na_2O-P_2O_5$ (Bioglass® de Hench)
- 2 Vitrocéramiques du système $SiO_2-CaO-MgO-P_2O_5-F$ (AW® de Kokubo)
- 3 Vitrocéramiques du système $SiO_2-Al_2O_3-MgO-CaO-Na_2O-K_2O-P_2O_5-F$ (vitrocéramique au mica de Höland, Vogel)
- 4 Vitrocéramiques du système $SiO_2-CaO-P_2O_5$ (céramiques de Brömer)
- 5 Vitrocéramiques sans SiO_2 (système $P_2O_5-Al_2O_3-Ca$ avec addition d'oxyde de fer ou d'alliage Co-Cr) (en développement)

B Vitrocéramiques pour restaurations dentaires

- 1 Vitrocéramiques au mica
- 2 Vitrocéramiques à la leucite
- 3 Vitrocéramiques avec apatite-leucite
- 4 Vitrocéramiques à la zirconne



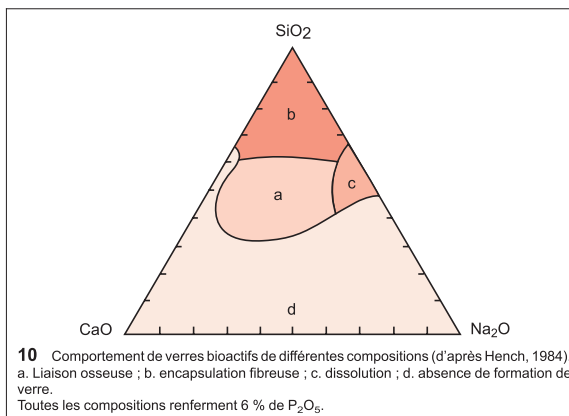
9 Liaison os-bioverre (d'après Hench, 1984).

1. Os mature minéralisé ; 2. ostéoïde : fibres de collagène ; 3. gel de surface : cristaux ectopiques ; 4. bioverre.

La liaison directe entre la céramique et l'os sans couche intermédiaire de tissu conjonctif s'observe aussi bien pour des implants mis en charge que pour des implants non mis en charge. La liaison entre l'os et la vitrocéramique s'effectue par deux zones intermédiaires, caractérisables par leur composition chimique : une couche intermédiaire riche en silice et une couche intermédiaire riche en phosphates de calcium. Dans ces couches intermédiaires, s'ancrent les fibrilles de collagène et les mucopolysaccharides de l'os (fig 9). Après ces deux zones intermédiaires, il existe une liaison chimique directe entre la vitrocéramique et les composants anorganiques ou organiques de l'os : liaisons covalentes avec l'apatite $SiO-PO_4$; liaisons covalentes avec le collagène $SiO-NH_3$; liaisons hydrogènes ; liaisons de Van der Waals. Il résulte de ces liaisons chimiques une tenue dans l'os supérieure à celle obtenue par le seul ancrage micromécanique. La résistance en cisaillement de la liaison os-vitrocéramique augmente avec le temps, à la différence de celle du ciment-os (fig 10). Le comportement bioactif de la vitrocéramique est lié à l'activité ionique ou à la solubilité du matériau. La diffusibilité des ions en surface de l'implant détermine la cinétique de croissance, le type et l'épaisseur d'os néoformé. L'équilibre est difficile à trouver entre liaison et non-liaison, activités de surface et dissolution ; il existe en outre une insuffisance de connaissances concernant les processus métaboliques de la réparation osseuse péri-implantaire.

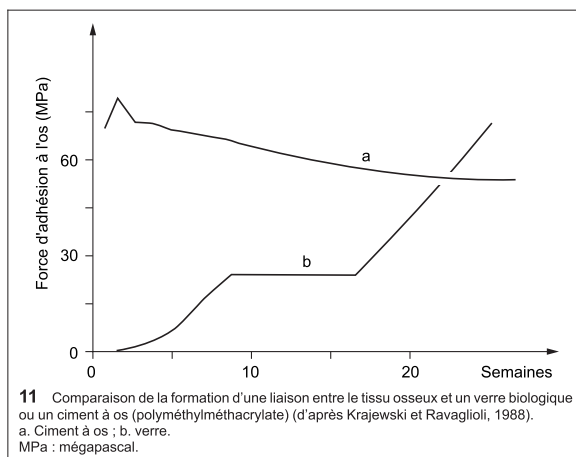
Malgré de nombreuses publications modifiant l'un ou l'autre paramètre de fabrication et malgré la réalisation de couches composites (bioverres-titane-hydroxyapatite...), les utilisations demeurent très limitées : chirurgie maxillofaciale, plastique reconstructrice (os de petite taille, contraintes mécaniques limitées), implants dentaires, matériaux de comblement.

Il faut savoir que tous les bioverres ou vitrocéramiques ne sont pas forcément bioactifs et que certains ont une composition engendrant la formation de tissu conjonctif intermédiaire (fig 11). Ainsi, les vitrocéramiques riches en oxyde de bore engendrent la formation de tissu conjonctif fibreux, tandis que les vitrocéramiques riches en fluorure de calcium aboutissent à l'ankylose, avec sporadiquement formation de tissu conjonctif fibreux.



10 Comportement de verres bioactifs de différentes compositions (d'après Hench, 1984).

a. Liaison osseuse ; b. encapsulation fibreuse ; c. dissolution ; d. absence de formation de verre. Toutes les compositions renferment 6 % de P_2O_5 .



Revêtements ^[71]

Revêtements par céramiques bio-inertes ^[3, 32, 41, 67, 71]

Leur but est d'augmenter la résistance à l'usure et au frottement, tout en réalisant une barrière à la libération d'ions métalliques du substrat. Quant à l'inertie chimique, elle devrait favoriser l'acceptation tissulaire.

Les principaux types de céramiques utilisés sont : alumine (Al_2O_3), zircon (ZrO₂), carbures (SiC, TiC), nitrures (Si₃N₄, TiN), carbones (LTI, ULTI, diamond-like carbon [DLC]).

Revêtements en alumine (Al_2O_3)

Les revêtements en alumine sont intéressants en raison de leur « bio-inertie », favorisant le contact osseux, de leur caractère isolant (qui évite les effets de piles), de leur résistance à l'abrasion, de leur résistance à la corrosion, et enfin de l'élasticité permettant la déformation de l'implant sans fissuration du revêtement (couches de 0,2 à 0,5 µm).

Pour les céramiques à base d'oxydes d'aluminium recouvertes de vitrocéramique, on observe également le plus souvent une séparation fibreuse. La diffusion des ions aluminium dans le revêtement n'y est sans doute pas étrangère. Au contraire, les implants d'acier recouverts de vitrocéramique entraînent la plupart du temps la formation d'une liaison directe os-vitrocéramique à leur surface.

Des revêtements en alumine ont ainsi été employés pour améliorer la résistance à l'abrasion et à la corrosion des implants métalliques, et donc leur biocompatibilité.

Le principal problème lors de la réalisation de revêtements en alumine par torche à plasma est la formation, à haute température, de phase instable $\gamma-Al_2O_3$ se distinguant de la phase stable α , caractéristique des implants en alumine massive, par une résistance à la corrosion considérablement limitée. La méthode de choix pour l'application semble ainsi être la pulvérisation cathodique.

Revêtements en zircon (ZrO_2)

Leur intérêt réside là aussi dans leur bio-inertie (contact osseux), leur résistance mécanique, leur « élasticité » supérieure à celle de l'alumine, leur dureté et leur caractère isolant.

Certains problèmes se posent toutefois : la décomposition hydrothermique (liée à la stérilisation à la vapeur), leur stabilité à long terme « in vivo », leur radioactivité éventuelle (liée à la présence d'impuretés et pouvant être éliminée par un contrôle de qualité). La friction et l'usure ainsi que l'adhérence (très liée à la technique d'application) méritent encore des études approfondies. L'expérience clinique est de moins de 10 ans (contre plus de 20, pour l'alumine). Enfin, le coût de réalisation n'est pas négligeable (il peut être réduit par l'utilisation du procédé sol-gel).

Revêtements en nitrure de titane (TiN)

Ils ont retenu l'attention pour les applications biomédicales dès 1976, puis sont tombés dans l'oubli pendant une dizaine d'années. On s'est alors à nouveau intéressé à leur inertie chimique (hémo- et biocompatibilité satisfaisantes), leur résistance à la corrosion, leur dureté élevée, leurs bonnes propriétés à l'usure et au frottement. On manque encore de recul pour apprécier leur biocompatibilité à long terme et l'adhérence de ce type de

revêtement (équipement coûteux et sévère contrôle de qualité sont nécessaires). Leur aspect esthétique « intéressant » est à noter. Il a été prouvé que ces revêtements diminuaient la libération ionique de titane ou des constituants de l'alliage en milieu salin. On les emploie en couches de 0,2 à 0,5 µm. Il est aussi possible de réaliser des composites TiN- Al_2O_3 (CVD), en faisant toutefois attention à la diminution de la résistance à la corrosion de la matrice due aux hautes températures.

On peut enfin noter qu'ils ont également été utilisés pour revêtir des prothèses dentaires en cobalt-chrome (afin de prévenir les réactions allergiques) et des instruments chirurgicaux destinés au prélèvement de tissus pour analyses de métaux traces (pour éviter des interférences avec celles-ci).

Revêtements en carbone

La première utilisation de revêtements en carbone LTI chez l'homme a concerné des valves cardiaques (Debakey dès 1969) en raison de son excellente résistance et de sa longue tenue en fatigue.

Le carbone ULTI a été utilisé en couches de 0,1 à 1 µm en raison de son excellente biocompatibilité et de sa thrombo-résistance, ainsi que de sa très bonne résistance à la fatigue. La force de liaison du carbone ULTI à l'acier ou au Ti-6AL-4V, mesurée par test d'adhérence, excède 70 MPa ; cette bonne performance résulte en partie de la formation de carbures à l'interface. En revanche, sa résistance à l'usure est à améliorer (codéposition ou implantation de Si).

Le carbone diamant (DLC) paraît particulièrement prometteur à l'heure actuelle et fait l'objet de nombreuses investigations. La réalisation des revêtements se fait par PVD, CVD, implantation ionique, dépôt ionique. La structure moléculaire de ces revêtements est tétraédrique et semblable à celle du diamant, mais avec substitution de certains des atomes de carbone par des atomes d'hydrogène. Ce matériau est chimiquement inerte, imperméable, biocompatible/hémocompatible, très résistant à l'abrasion, et présente une longue tenue en fatigue. Des interrogations subsistent quant à la qualité cristalline du dépôt et à l'interface substrat-dépôt (adhérence).

Des revêtements en carbone diamant ont été réalisés, en particulier sur acier 316L (fiches et vis orthopédiques), sur Ti-6Al-4V (prothèses de hanche), sur chrome-cobalt F-75 coulé.

Des revêtements en carbone ULTI à haute densité et à haute résistance peuvent aussi être réalisés avec des épaisseurs de 0,1 à 1 µm. Le carbone vitreux est, quant à lui, un matériau de basse densité et trop peu résistant pour cet usage.

Revêtements par céramiques bioactives

Il s'agit essentiellement des céramiques à base de phosphate de calcium et des bioverres ^[2, 4, 11, 19, 20, 22, 25, 30, 47, 54, 56, 64, 76, 78, 85, 92, 97, 109, 111, 121, 139].

Un large éventail de techniques permet de les déposer sur des métaux (surtout le titane) ^[102, 140] ou sur l'alumine ^[38].

Revêtements en céramiques à base de phosphate de calcium

Les avantages des céramiques à base de phosphate de calcium sont les suivants (Lemons et Phillips) : substances chimiques de haute pureté et de compositions semblables aux constituants des tissus biologiques normaux (carbone, phosphore, oxygène, hydrogène), excellents profils de biocompatibilité vis-à-vis des tissus lorsqu'ils sont utilisés dans les applications pour lesquelles ils ont été conçus, possibilités de réaliser un attachement entre certaines céramiques de phosphates de calcium et les tissus durs et mous, conductivités électriques et thermiques minimales avec la possibilité de réaliser une barrière physique et chimique au transport ionique (notamment ions métalliques), modules d'élasticité plus proches de l'os par rapport à de nombreux autres matériaux utilisés pour les implants soumis à des contraintes de charge, couleurs similaires à celles de l'os, de l'émail ou de la dentine, importante base de données concernant la science, la technologie et les applications.

Parmi leurs inconvénients, on peut mentionner : des variations dans les caractéristiques chimiques et structurales parmi certains produits disponibles pour la fabrication d'implants, une résistance mécanique relativement faible en traction et en torsion dans des conditions de mises en charge répétées, une adhérence relativement faible au substrat pour certains revêtements, une solubilité variable selon le produit et l'application clinique, des informations limitées sur la stabilité structurale et mécanique des revêtements dans les conditions de mise en charge in vivo (en particulier, tension et cisaillement), l'altération des propriétés chimiques et structurales du substrat en rapport avec certaines technologies de revêtement, l'expansion d'applications qui excèdent parfois l'évolution des informations de laboratoire sur les propriétés.

Les revêtements en hydroxyapatite ont été particulièrement étudiés ces 12 dernières années, avec plus de 250 publications internationales référencées (cf notamment la revue d'Epinette et Geesink), soit un nombre de publications équivalent à celles réalisées pour les autres types de revêtements.

Le principal intérêt des matériaux bioactifs est de décourager le développement de tissu fibreux et d'accroître la fixation de l'implant à l'os.

Ces céramiques bioactives peuvent favoriser la réparation osseuse pour peu que la perte de substance n'excède pas 0,5 à 1 mm (pour 2 mm il y a, à coup sûr, formation de tissu fibreux au lieu de tissu osseux). Cependant, dès la première année, des phénomènes de dégradation vont avoir lieu. La résorption probable de la surface externe du revêtement à 1 an est de 10 à 15 µm. La disparition des revêtements en hydroxyapatite in vivo peut s'expliquer par plusieurs mécanismes (Bauer et al) : résorption ostéoclastique au cours du processus de remodelage osseux (pH 4,8) ; dissolution à pH neutre des revêtements ayant une proportion importante de phosphates de calcium non apatitiques ou à faible cristallinité (par exemple 70 %) ; délamination due à la perte de liaison avec le substrat ; abrasion, en cas d'instabilité initiale. L'importance de chaque mode varie considérablement selon la pureté de l'hydroxyapatite elle-même, son processus de fabrication et sa cristallinité, le substrat sur lequel le revêtement est déposé et la méthode de dépôt. La survenue d'un problème infectieux avec diminution du pH (le pus est acide) entraîne aussi une accélération de la fonte du revêtement. Chez les patients âgés, la diminution du *turnover* osseux et de la vascularisation entraîne, au contraire, un ralentissement de la fonte de l'hydroxyapatite.

Les inconvénients résident, bien sûr dans leur fragilité, avec une capacité limitée de mise en charge. La résistance décroît avec l'épaisseur et 50 µm paraît représenter un compromis entre les meilleures propriétés mécaniques des revêtements minces (de 15 à 20 µm) et la dégradation plus lente des revêtements épais (supérieur à 100 µm). Le mécanisme de l'attachement de l'hydroxyapatite sous forme de revêtement au métal est mal connu (interdigitation mécanique solide, combinaison chimique avec le substrat, connexion avec contact frictionnel flexible).

Les méthodes de revêtement font appel au plasma *spraying*, au dépôt électrophorétique et frittage, ou au *dipping*. Pour les implants revêtus d'hydroxyapatite commercialisés c'est le plasma *spraying* qui est essentiellement, sinon exclusivement, utilisé. Le plasma *spraying* peut entraîner une incorporation d'impuretés jusqu'à 100 µm de profondeur dans le titane, perturbant la qualité de la couche d'oxyde en surface et pouvant diminuer l'ostéo-intégration à long terme. L'adhérence interfaciale est de 17 à 74 MPa ; pour le titane non revêtu : 7 à 1,54 MPa. La liaison os-hydroxyapatite est plus résistante que la liaison hydroxyapatite-implant.

Il y a des différences entre apatites synthétiques et biologiques quant à leur dissolution en rapport avec les interactions avec les protéines, la distribution des défauts cristallins ou les différences au niveau des structures cristallines (Daculsi et Legeros). L'hydroxyapatite agit comme un site de nucléation avec rôle de guidage des cristaux implantés par les cristallites néoformés (Hemmerle et al).

Ces revêtements d'hydroxyapatite ont été appliqués à des substrats métalliques (titane en particulier) et non métalliques (polyuréthane, polysulfone, carbone pyrolytique).

Il est essentiel pour la performance clinique à long terme d'obtenir un revêtement avec une bonne stabilité, sans compromettre la bioactivité. Même les revêtements d'hydroxyapatite à haute cristallinité sont ostéoconducteurs, tandis que la production de revêtements à cristallinité volontairement réduite peut compromettre la durabilité du revêtement sans forcément accroître sa bioactivité.

Parmi les optimisations possibles, signalons : l'incorporation de fluor (augmente la biostabilité et la bioactivité), celle de zirconium (augmente les propriétés mécaniques) ; la réalisation de couches *sandwichs* (supérieure à dissolution rapide, inférieure à haute cristallinité) ; l'incorporation de BMP et autres agents ostéo-inducteurs ; l'adjonction d'antibiotiques ou d'ions argent.

Les implants métalliques recouverts d'hydroxyapatite présentent une phase de guérison raccourcie par rapport à ceux non revêtus et peuvent donc être mis en charge plus précocement.

La température critique pour l'hydroxyapatite est d'environ 1 250 °C. Des températures plus élevées sont susceptibles d'induire une transition de la phase cristalline en phase amorphe, avec diminution prévisible de la tenue en milieu biologique.

Bien qu'il soit possible de recouvrir de nombreux matériaux, il apparaît que le titane et ses alliages donnent, en général, des revêtements ayant une adhérence supérieure (plus 33 % environ par rapport à d'autres substrats), car le titane présente non seulement une liaison mécanique avec le revêtement, mais aussi une liaison chimique.

Lors de la réalisation d'un revêtement, les facteurs suivants doivent être considérés avec une attention toute particulière : épaisseur du revêtement, résistance mécanique, porosité, pureté chimique de l'hydroxyapatite après pulvérisation, cristallinité du matériau hydroxyapatite et propriété de dissolution du revêtement.

Cependant, si la technique de revêtement n'est pas bien maîtrisée, les phénomènes d'ostéolyse risquent d'être très préoccupants, ce qui fait qu'il vaut mieux être prudent dans l'application de ces revêtements en clinique.

Leur biocompatibilité et leur bioréactivité avec l'os font des céramiques à base de phosphates de calcium un matériau particulièrement attractif pour la réalisation de revêtements d'implants.

Il a été démontré que les revêtements d'implants en phosphates de calcium contenant de l'hydroxyapatite, du phosphate tricalcique et d'autres phases cristallines entraînent une fixation précoce plus solide pour les implants poreux, une pénétration osseuse plus importante et une apposition osseuse plus étroite sur les surfaces d'implants non poreux.

Le titane et les alliages de titane sont des matériaux d'implantation particulièrement adaptés au revêtement par phosphates de calcium, en raison de leur haute réactivité chimique avec l'hydroxyapatite. De minces revêtements en phosphates de calcium sont susceptibles d'une bonne adhésion sur des implants en titane. Des revêtements en verres aux phosphates de calcium ont aussi fait l'objet d'études pour améliorer la fixation des implants.

Cette utilisation est de plus en plus courante en chirurgie orthopédique générale, mais il semble bien que pour les implants dentaires les résultats soient décevants (communication avec le milieu buccal, qualité du matériau et de la technique de dépôt).

Revêtements en bioverres

Ils ont une longue histoire (plus de 25 ans) et il en existe de nombreux types selon les pays où ils ont été développés : Bioglass® (États-Unis), Ceravital® (Allemagne), Bioverit® (Allemagne), Biovetro® (Italie)...

Différents procédés d'application en surface ont été utilisés : émaillage, pulvérisation plasma, immersion (*dipping*), procédé sol-gel...

Leurs avantages sont indéniables : intéressantes performances biologiques grâce à la liaison aux tissus durs et mous (formation en surface du matériel d'une couche d'apatites mixtes et en particulier d'hydroxyapatite) ; barrière contre la libération d'ions toxiques venant du substrat. Mais leurs inconvénients ont restreint leurs applications pratiques. Parmi eux mentionnons : la fragilité intrinsèque (intérêt des revêtements minces) ; le contrôle de l'interface bioverre/substrat (adhérence, structure, composition, diffusion ionique, coefficient d'expansion thermique, solubilité, contraintes résiduelles...) ; le contrôle de l'interface bioverre/tissus (la dissolution incontrôlée entraîne une réaction inflammatoire et une encapsulation fibreuse).

Composites

De très nombreux composites ont été étudiés expérimentalement, mais la plupart n'ont guère dépassé le stade du laboratoire. Leur réalisation a pour but de renforcer :

- soit des céramiques à base de phosphates de calcium [35, 46, 53, 59, 65, 74, 80, 98, 104, 106, 114, 123] ;
- soit des verres ou vitrocéramiques [15, 40, 101, 120].

Les recherches récentes dans le domaine des matériaux frittés ont surtout visé l'amélioration de la contrainte de rupture et l'augmentation de la zone de déformation à la rupture, beaucoup trop faible (inférieure à 0,1 %). Deux approches principales semblent évidentes : d'une part optimiser les technologies de fabrication afin d'éliminer des défauts critiques (pores, inclusions) ; d'autre part augmenter la ténacité de ces matériaux, donc le K_{IC} (recherches orientées vers les composites fibreux et les matériaux à phases dispersées). La fabrication doit donc tendre à obtenir une densité maximale et une structure fine et homogène, sans aucun défaut de surface.

Dans le cas des composites fibreux, il s'agit de la mise au point d'un compromis entre un solide déformable (fibres de carbone, fibres d'alumine, fibres de carbure de silicium et même fibres métalliques) et une matrice peu déformable (alumine, carbure de silicium...). Ce compromis doit permettre de garder les propriétés mécaniques. Ces composites peuvent être à fibres orientées ou dispersées. D'importantes recherches sont actuellement en cours dans ce domaine, en particulier pour la mise au point de matériaux présentant d'excellentes propriétés mécaniques à haute température.

Parmi les matériaux à phases dispersées, on peut citer :

- les céramiques à phase dispersées : c'est le cas de la zircone avec des ajouts de stabilisation tels que MgO, CaO, Al₂O₃, Y₂O₃... (cf supra) ;
- les céramométalliques ou cermets.

Il y a incorporation à la matrice céramique de particules métalliques qui, grâce à leur ductilité, augmentent la ténacité du matériau. Les premières expérimentations ont porté sur des mélanges d'oxydes d'aluminium Al₂O₃ avec du fer (10 % en poids). Elles n'ont pas donné de résultats intéressants pour l'amélioration des caractéristiques. En revanche, d'autres associations toujours avec l'alumine, mais cette fois avec du molybdène et son carbure, avec du tungstène et son carbure ainsi qu'avec du titane (titane qui a d'ailleurs été également associé à l'oxyde de zirconium) ont permis une amélioration très sensible de certaines caractéristiques. Ces céramométalliques présentent une résilience et une ténacité améliorées, permettant des utilisations mécaniques performantes, notamment comme outils de coupe destinés à l'usinage d'aciers de haute dureté.

L'utilisation de matériaux à base de Ta_2O_5 , de céramiques à base de spinelle ($MgOAl_2O_3$) et celle de céramiques à haute résistance de type Sialons (Si_2AlON_3 , par exemple) sont à l'étude.

Un composite appelé « ostéocéramique » à 50 % de β -TCP et de spinel d'aluminate de magnésium ($MgAl_2O_4$) a été proposé dès 1969 par Janikowski et McGee comme implant dentaire et substitut osseux. Des études postérieures ont confirmé une résistance en compression et en traction supérieures à celles de l'os cortical, un module d'élasticité comparable à celui du titane et une bonne biocompatibilité avec les tissus osseux et conjonctivoépithéliaux (Niederauer et al), des morphologies spécifiques de surfaces pouvant être réalisées pour moduler la réponse tissulaire.

Pour accroître la résistance à la fracture et donc la fiabilité des céramiques d'hydroxyapatite, Suchanek et al ont proposé un renforcement par des fibres d'hydroxyapatite d'un diamètre moyen de 2 μm (*whiskers*, réalisés par synthèse hydrothermique en autoclave à 200 °C pendant 10 heures sous 2 MPa en partant de phosphate de calcium amorphe). Ces « renforcements biocompatibles » paraissent préférables aux autres proposés (particules d' Al_2O_3 , plaquettes de SiC, fibres de Si_3N_4 ou diopside, fibres métalliques, particules de zircon, nanoparticules de SiC) qui peuvent favoriser la dégradation de l'hydroxyapatite avec formation de particules de TCP, accroître le module d'élasticité, la corrosion, l'usure et les réactions tissulaires défavorables, voire la carcinogénèse.

Des composites hydroxyapatite-zircon sont également à l'étude pour réaliser des substituts osseux (Silva et Domingues) combinant une phase bioactive et une phase bio-inerte dix fois plus résistante mécaniquement.

Un nouveau matériau pour l'augmentation tissulaire des tissus mous a été récemment décrit (Hubbard et al) : la Coap Tite®, gel à base de carboxyméthylcellulose et de particules d'hydroxyapatite (de 75 à 125 μm) stérilisable à l'autoclave. A la différence d'autres matériaux (collagène, tissu graisseux), ils permettent un maintien du volume pendant au moins 2 ans.

On a pu également utiliser des fluoroapatites de calcium, des phosphates tétracalciques, des composites polymères-phosphates de calcium (les

polymères de synthèse envisagés sont, soit résorbables comme l'acide polylactique, soit non résorbables comme le polyéthylène ou le PMMA, mais leurs avantages respectifs restent à préciser), ainsi que des composites phosphates de calcium-facteurs de croissance, et/ou protéines morphogénétiques.

Perspectives ^[43, 60]

Les biomatériaux céramiques sont maintenant couramment utilisés pour des applications orthopédiques et dentaires comportant une mise en charge et comme matériaux de comblement. Leurs applications devraient aller encore en s'élargissant avec différentes structures composites et revêtements plus ou moins sophistiqués (multibiomatériaux). L'une des grandes tendances actuelles est de développer des biomatériaux de synthèse similaires aux tissus à remplacer. L'idée d'anisotropie chimique et mécanique constitue un objectif pour les biomatériaux du futur. L'anisotropie chimique devrait fournir une surface bioactive pour un ancrage stable au niveau des tissus durs et mous. L'anisotropie mécanique devrait fournir, quant à elle, des propriétés physiques et mécaniques dans les trois dimensions qui répondraient de la meilleure façon à la demande fonctionnelle liée aux transferts de forces. Dans l'avenir, la régénération des tissus naturels, grâce à l'utilisation de facteurs de croissance, de substances morphogénétiques et de systèmes cellulaires fera de plus en plus appel aux biomatériaux céramiques comme structure support pour des applications spécifiques au niveau osseux. Actuellement, on cherche à développer des composites à matrice polymérique avec des phases de céramiques structurales et des surfaces bioactives pour la liaison avec l'os.

En général, seules les références les plus récentes sont indiquées ici ; pour les références antérieures, se reporter à l'article paru en 1993 ^[70].

Références

- [1] Airoidi G, Riva G. Innovative materials : the NiTi alloys in orthodontics. *Biomed Mater Eng* 1996 ; 6 : 299-305
- [2] Ashroff S, Napper SA, Hale PN et al. Cyclic fatigue of hydroxyapatite coated titanium alloy implant material. Effect of crystallinity. *J Long Term Effects Med Impl* 1996 ; 6 : 143-155
- [3] Aspenberg P, Anttila A, Kontinen YT, Lappalainen R et al. Benign response to particles of diamond and SiC : bone chamber studies of new joint replacement coating materials in rabbits. *Biomaterials* 1996 ; 17 : 807-812
- [4] Bauer TW. Hydroxyapatite : coating controversies. *Orthopedics* 1995 ; 18 : 885-888
- [5] Berger-Gorbet M, Broxup B, Rivard C et al. Biocompatibility testing of NiTi screws using immunohistochemistry on sections containing metallic implants. *J Biomed Mater Res* 1996 ; 32 : 243-248
- [6] Best S, Sim B, Kayser M et al. The dependence of osteoblastic response on variations in the chemical composition and physical properties of hydroxyapatite. *J Mater Sci Mater Med* 1997 ; 8 : 97-103
- [7] Beuf O, Lissac M, Cremlieux Y et al. Correlation between magnetic resonance imaging disturbances and the magnetic susceptibility of dental materials. *Dent Mater* 1994 ; 10 : 265-268
- [8] Bianco PD, Ducheyne P, Cuckler JM. Local accumulation of titanium released from a titanium implant in the absence of wear. *J Biomed Mater Res* 1996 ; 31 : 227-234
- [9] Black J. Orthopaedic biomaterials in research and practice. New York : Churchill Livingstone, 1988
- [10] Black J, Hastings G. Handbook of biomaterial properties. London : Chapman and Hall, 1998
- [11] Block MS, Finger IM, Misiek DJ. Histologic examination of a hydroxyapatite - coated implant nine years after placement. *J Oral Maxillofac Surg* 1996 ; 54 : 1023-1026
- [12] Bohner M, Lemaître J, Ring TA. Kinetics of dissolution of β -tricalcium phosphate. *J Colloid Interface Sci* 1997 ; 190 : 37-48
- [13] Bordji K, Jouzeau JY, Mainard D et al. Cytocompatibility of Ti-6Al-4V and Ti-5Al-2.5Fe alloys according to three surface treatments, using human fibroblasts and osteoblasts. *Biomaterials* 1996 ; 17 : 929-940
- [14] Bouchard PR, Black J, Albrecht BA et al. Carcinogenicity of CoCrMo (F-75) implants in the rat. *J Biomed Mater Res* 1996 ; 32 : 37-44
- [15] Brook IM, Craig GT, Lamb DJ. Initial in-vivo evaluation of glass-ionomer cements for use as alveolar bone substitutes. *Clin Mater* 1991 ; 7 : 295-300
- [16] Brown D. All you wanted to know about titanium, but were afraid to ask. *Br Dent J* 1997 ; 182 : 393-394
- [17] Bundy KJ. Corrosion and other electrochemical aspects of biomaterials. *Crit Rev Biomed Eng* 1994 ; 22 : 139-251
- [18] Burger W, Richter HG, Picot C et al. New Y-TZP powders for medical grade zirconia. *J Mater Sci Mater Med* 1997 ; 8 : 113-118
- [19] Caulier H, Hayakawa T, Naert I et al. An animal study on the bone behaviour of Ca-P-coated implants : influence of implant location. *J Mater Sci Mater Med* 1997 ; 8 : 531-536
- [20] Chang E, Chang WJ, Wang BC et al. Plasma spraying of zirconia-reinforced hydroxyapatite composite coatings on titanium. Part I, II, III. *J Mater Sci Mater Med* 1997 ; 8 : 193-211
- [21] Cigada A, De Santis G, Gatti AM, Roos A, Zaffe D. In vivo behavior of a high performance duplex stainless steel. *J Appl Biomater* 1993 ; 4 : 39-46
- [22] Clemens JA, Klein CP, Sakkers RJ et al. Healing of gaps around calcium phosphate-coated implants in trabecular bone of the goat. *J Biomed Mater Res* 1997 ; 36 : 55-64
- [23] Daculsi G, Legeros JP. Three-dimensional defects in hydroxyapatite of biological interest. *J Biomed Mater Res* 1996 ; 31 : 495-501
- [24] Delagoutte JP, Mainard D. Les métaux et les polymères utilisés en arthroplasties. In : Cahiers d'enseignement de la SOFCOT. Paris : Expansion Scientifique française, 1993 : 23-30
- [25] Denissen HW, Klein CP, Visch LL. Behavior of calcium phosphate coatings with different chemistries in bone. *Int J Prosthet* 1996 ; 9 : 142-148
- [26] Doorn PF, Mirra JM, Campbell PA et al. Tissue reaction to metal on metal total hip prostheses. *Clin Orthop* 1996 ; 329 (suppl) : S187-S205
- [27] Dubrulle JH, Viguier E, Le Naour G et al. Evaluation of combinations of titanium, zirconia and alumina implants with two bone-fillers in the dog. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999 ; 14 : 85-91
- [28] Edwards JT, Bruns JB, Higuchi HW. Mechanical and morphologic investigation of the tensile strength of a bone-hydroxyapatite interface. *J Biomed Mater Res* 1997 ; 36 : 454-468
- [29] Ellerbe DM, Frodel JL. Comparison of implant materials used in maxillofacial rigid internal fixation. *Otolaryngol Clin North Am* 1995 ; 28 : 365-372
- [30] Epinette JA, Geesink RG. Hydroxyapatite et prothèses articulaires. In : Cahiers d'enseignement de la SOFCOT n° 50. Paris : Expansion Scientifique Française, 1994
- [31] Escudero ML, Lopez MF, Ruiz J et al. Comparative study of the corrosion behavior of MA-956 and conventional metallic biomaterials. *J Biomed Mater Res* 1996 ; 31 : 313-317
- [32] Filiaggi MJ, Pilliar RM, Yakubovich R et al. Evaluating sol-gel ceramic thin films for metal implant applications. I. Processing and structure of zirconia films on Ti-6Al-4V. II. Adhesion and fatigue properties of zirconia films on Ti-6Al-4V. *J Biomed Mater Res* 1996 ; 33 : 225, 238, 239-256
- [33] Gailois L, Mainard D, Bordji K et al. Influence de la taille des pores sur la réhabilitation osseuse de deux céramiques phospho-calciques : l'hydroxyapatite et le phosphate tricalcique β . In : Mainard D, Merle M, Delagoutte JP, Louis JP eds. Actualités en biomatériaux. Paris : Romillat, 1996 : 361-380
- [34] Gauthier O, Gouin F, Aguado E et al. Biomatériaux de substitution osseuse et allogreffes : étude comparée en situation de mise en charge. *Rev Med Vet* 1997 ; 148 : 813-822
- [35] Gautier S, Champion E, Bernache-Assollant D. Processing, microstructure and toughness of Al_2O_3 platelet-reinforced hydroxyapatite. *J Eur Ceram Soc* 1997 ; 17 : 1361-1369
- [36] Gil FJ, Manero JM, Planell JA. Relevant aspects in the clinical applications of NiTi shape memory alloys. *J Mater Sci Mater Med* 1996 ; 7 : 403-406
- [37] Glasgold AI, Silver FH. Applications of biomaterials in facial plastic surgery. Boca Raton : CRC Press, 1991
- [38] Hamadouche M, Meunier A, Nizard R et al. Alumine revêtue de verres bioactifs : évaluation de l'interface os/implant. *Innov Technol Biol Med* 1996 ; 17 : 471-481
- [39] Harman MK, Banks SA, Hodge WA. Wear analysis of a retrieved hip implant with titanium nitride coating. *J Arthropl* 1997 ; 12 : 938-945
- [40] Heikkilä JT, Aho AJ, Kangasniemi I et al. Polymethylmethacrylate composites : disturbed bone formation at the surface of bioactive glass and hydroxyapatite. *Biomaterials* 1996 ; 17 : 1755-1760
- [41] Heinrich G, Grögler T, Rosiwal SM et al. CVD diamond coated titanium alloys for biomedical and aerospace applications. *Surf Coat Technol* 1997 ; 94-95 : 514-520
- [42] Hemmerle J, Cuisinier FJ, Schultz P et al. HRTEM study of biological crystal growth mechanisms in the vicinity of implanted synthetic hydroxyapatite crystals. *J Dent Res* 1997 ; 76 : 682-687
- [43] Hench LL. Bioceramics (review). *J Am Ceram* 1998 ; 81 : 1705-1728
- [44] Höland W. Glass-ceramics. Biocompatible and bioactive glass-ceramics - state of the art and new directions. *J Non-Cryst Solides* 1997 ; 219 : 192-197
- [45] Howie DW, Rogers SD, McGee MA et al. Biologic effects of cobalt chrome in cell and animal models. *Clin Orthop* 1996 ; 329 (suppl) : S217-S232
- [46] Hubbard WG, Spranger K, Devine TR. A novel soft-tissue augmentation materials in Proceed. 23rd annual meeting of the society for biomaterials, New Orleans, 1997 : 277
- [47] Hulshoff JE, Van Dijk KV, Van Der Waerden JP et al. A histological and histomorphometrical evaluation of screw-type calciumphosphate (Ca-P) coated implants; an in vivo experiment in maxillary cancellous bone of goats. *J Mater Sci Mater Med* 1996 ; 7 : 603-609
- [48] Ichikawa Y, Akagawa Y, Nikai H et al. Tissue compatibility and stability of a new zirconia ceramic in vivo. *J Prosthet Dent* 1992 ; 68 : 322
- [49] Ito A, Tateishi T, Niwa S et al. In-vitro evaluation of the cytocompatibility of wear particles generated by UHMWPE/zirconia friction. *Clin Mater* 1993 ; 12 : 203-209
- [50] Ivanoff CJ, Sennerby L. Influence of soft tissue contamination on the integration of titanium implants. An experimental study in rabbits. *Clin Oral Impl Res* 1996 ; 7 : 128-132

- [51] Jacobs JJ, Gilbert JL, Urban RM et al. Current concepts review. Corrosion of metal orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg* 1998 ; 80A : 268-282
- [52] Johnson KD, Frierson KE, Keller TS et al. Porous ceramics as bone graft substitutes in long bone defects : a biomechanical, histological, and radiographic analysis. *J Orthop Res* 1996 ; 14 : 351-369
- [53] Jones DW, Rizkalla AS. Characterization of experimental composite biomaterials. *J Biomed Mat Res* 1996 ; 33 : 89-100
- [54] Jones JD, Saigusa M, Van Sickle JE et al. Clinical evaluation of hydroxyapatite-coated titanium plasma-sprayed and titanium plasma-sprayed cylinder dental implants. A preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997 ; 84 : 137-141
- [55] Kim HM, Miyaji F, Kokubo T et al. Preparation of bioactive Ti and its alloys via simple chemical surface treatment. *J Biomed Mater Res* 1996 ; 32 : 409-417
- [56] Kitsuji T, Nakamura T, Oka M et al. Bone-bonding behavior of plasma-sprayed coatings of bioglassR, AW-glass ceramic, and tricalcium phosphate on titanium alloy. *J Biomed Mater Res* 1996 ; 30 : 261-269
- [57] Knabe C, Gildenhaar R, Berger G et al. Morphological evaluation of osteoblasts cultured on different calcium phosphate ceramics. *Biomaterials* 1997 ; 18 : 1339-1347
- [58] Kobayashi T, Okada K, Kuroda T et al. Osteogenic cell cytotoxicity and biomechanical strength of the new ceramic diopside. *J Biomed Mater Res* 1997 ; 37 : 100-107
- [59] Ladizesky NH, Ward IM, Bonfield W. Hydroxyapatite/high-performance polyethylene fiber composites for high-load-bearing bone replacement materials. *J Appl Polym Sci* 1997 ; 65 : 1665-1682
- [60] Lemons JE, Phillips RW. Biomaterials for dental implants. In : Contemporary implant dentistry. St Louis : CV Mosby, 1993 : 259-276
- [61] Leonhardt A, Dahlgren G. Effect of titanium on selected oral bacterial species in vitro. *Eur J Oral Sci* 1995 ; 103 : 382-387
- [62] Levy RA, Chu TM, Halloran JW et al. CT-generated porous hydroxyapatite orbital floor prosthesis as a prototype bioprosthesis. *J Mater Sci Mater Med* 1997 ; 8 : 485-488
- [63] Lewandowska-Szumiel M, Komender J, Gorecki A et al. Fixation of carbon fibre-reinforced carbon composite implanted into bone. *J Mater Sci Mater Med* 1997 ; 8 : 485-488
- [64] Lia H, Fartash B, Li J. Stability of hydroxyapatite-coatings on titanium oral implants (IMZ). *Clin Oral Impl Res* 1997 ; 8 : 68-72
- [65] Liu Q, De Wijn JR, Van Blitterswijk CA. Nano-apatite/polymer composites : mechanical and physicochemical characteristics. *Biomaterials* 1997 ; 18 : 1263-1270
- [66] Matthew IR, Frame JW. Ultrastructural analysis of metal particles released from stainless steel and titanium miniplate components in an animal model. *J Oral Maxillofac Surg* 1996 ; 56 : 45-50
- [67] McLaughlin JA, Meenan B, Maguire P et al. Properties of diamond like carbon thin film coatings on stainless steel medical guidewires. *Diamond Rel Mater* 1996 ; 5 : 486-491
- [68] Mengelle C. Définition et caractéristiques des céramiques au service de l'homme. In : Mainard D, Merle M, Delagoutte JP, Louis JP eds. Actualités en biomatériaux. Paris : Romilait, 1993 : 61-80
- [69] Mousset B, Benoit MA, Bouillet R, Gillard J. Le plâtre de Paris : un vecteur d'antibiotiques pour le traitement des infections osseuses. *Acta Orthop Belg* 1993 ; 59 : 239-248
- [70] Muster D. Biomatériaux et biomatériaux en chirurgie osseuse et dentaire. (1^{re} et 2^e partie). *Encycl Med Clin (Paris, France)*, Stomatologie et Odontologie, 1993, 22-014-F-10, 22-014-F-15.
- [71] Muster D, Demiri B, Moritz M, Hage-Ali M. Que faut-il penser des différents traitements de surface sur les biomatériaux utilisés en implantologie dentaire et maxillo-faciale ? *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1998 ; 99 : 89-93
- [72] Muster D, Le Borgne E. Biomatériaux et santé publique : éviter la dérive. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1997 ; 98 (suppl 1) : 50-55
- [73] Nichols KG, Puleo DA. Effect of metal ions on the formation and function of osteoclastic cells in vitro. *J Biomed Mater Res* 1997 ; 35 : 265-271
- [74] Niederauer GG, McGee TD, Keller JC et al. Attachment of epithelial cells and fibroblasts to ceramic materials. *Biomaterials* 1994 ; 15 : 342-352
- [75] Niinomi M. Mechanical properties of biomedical titanium alloys. *Mater Sci Eng* 1998 ; 243 : 231-236
- [76] Ogiso M, Yamashita Y, Matsumoto T. Microstructural changes in bone of HA-coated implants. *J Biomed Mater Res* 1996 ; 39 : 23-31
- [77] Okazaki Y, Ito Y, Ito A et al. New titanium alloys to be considered for medical implants. In : Medical applications of titanium and its alloys : the material and biological issues, ASTM STP 1272, American Society for testing and materials ; 1996 : 45-59
- [78] Ong JL, Raikar GN, Smoot TM. Properties of calcium phosphate coatings before and after exposure to simulated biological fluid. *Biomaterials* 1997 ; 18 : 1271-1275
- [79] Oonishi H, Yasukawa E, Iwaki H et al. Particulate bioglass compared with hydroxyapatite as a bone graft substitute. *Clin Orthop* 1997 ; 334 : 316-325
- [80] Ota Y, Kasuga T, Abe Y. Preparation and compressive strength behavior of porous ceramics with β -Ca (PO₃)₂ fiber skeletons. *J Am Ceram Soc* 1997 ; 80 : 225-231
- [81] Overgaard S, Soballe K, Josephsen K et al. Role of different loading conditions on resorption of hydroxyapatite coating evaluated by histomorphometric and stereological methods. *J Orthop Res* 1996 ; 14 : 888-894
- [82] Ozawa S, Kasugai S. Evaluation of implant materials (hydroxyapatite, glass-ceramics, titanium) in rat bone marrow stromal cell culture. *Biomaterials* 1996 ; 17 : 23-29
- [83] Pan J, Leygraf C, Thierry D et al. Corrosion resistance for biomaterial applications of TiO₂ films deposited on titanium and stainless steel by ion-beam-assisted sputtering. *J Biomed Mater Res* 1997 ; 35 : 309-318
- [84] Park JB, Lakes RS. Biomaterials. An introduction. New York : Plenum Press, 1992
- [85] Paschalis EP, Zhao Q, Tucker BE et al. Degradation potential of plasma-sprayed hydroxyapatite-coated titanium implants. *J Biomed Mater Res* 1995 ; 29 : 1499-1505
- [86] Pedra J, Sharrock P. Un nouvel implant dentaire bioactif en zircone. L'implant RIM (rapide intégration maxillaire). In : Mainard D, Merle M, Delagoutte JP, Louis JP eds. Actualités en biomatériaux. Paris : Romilait, 1996 : 405-408
- [87] Peltoniemi HH, Ahovuo J, Tulamo RM et al. Biodegradable and titanium plating in experimental craniotomies : a radiographic follow-up study. *J Craniofac Surg* 1997 ; 8 : 446-451
- [88] Piattelli A, Scarano A, Mangano C. Clinical and histologic aspects of biphasic calcium phosphate ceramic (BCP) used in connection with implant placement. *Biomaterials* 1996 ; 17 : 1767-1770
- [89] Pigot JL, Dubrulle JH, Dubrulle MT et al. Les implants en céramique au secours de la prothèse totale inférieure. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1997 ; 98 : 10-13
- [90] Planell JA, Gil FJ. Contribution of metals and alloys to the design and development of biomaterials. *Anal Quimica Int* 1997 ; 93 : S17-S21
- [91] Prigent H, Pellen-Mussi P, Cathelineau G et al. Evaluation of the biocompatibility of titanium-tantalum alloy versus titanium. *J Biomed Mater Res* 1998 ; 39 : 200-206
- [92] Rashmir-Raven AM, Richardson DC, Aberman HM et al. The response of cancellous and cortical canine bone to hydroxylapatite-coated and uncoated titanium rods. *J Appl Biomater* 1995 ; 6 : 237-242
- [93] Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE. Biomaterials science. An introduction to materials in medicine. New York : Academic Press, 1996
- [94] Ravaglioli A, Krajewski A. Bioceramics. Materials - Properties - Applications. London : Chapman and Hall, 1992
- [95] Rawlings RD. Bioactive glasses and glass-ceramics. *Clin Mater* 1993 ; 14 : 155-179
- [96] Raynaud S, Champion E, Bernache-Assolant D et al. Dynamic fatigue and degradation in solution of hydroxyapatite ceramics. *J Mat Sci Mater Med* 1998 ; 9 : 221-227
- [97] Reis RL, Monteiro FJ. Crystallinity and structural changes in HA plasma-sprayed coatings induced by cyclic loading in physiological media. *J Mater Sci Mater Med* 1996 ; 7 : 407-411
- [98] Rieu J, Goeuriot P. Ceramic composites for biomedical applications. *Clin Mater Sci* 1993 ; 12 : 211-217
- [99] Ripamonti U. Osteoinduction in porous hydroxyapatite implanted in heterotopic sites of different animal models. *Biomaterials* 1996 ; 17 : 31-35
- [100] Rondelli G. Corrosion resistance tests on NiTi shape memory alloy. *Biomaterials* 1996 ; 17 : 2003-2008
- [101] Rüdel C, Zöllner W. Ionomeric cements, principles and properties. *Innov Technol Biol Med* 1995 ; 16 (suppl 1) : 121-131
- [102] Sergio V, Sbaizero O, Clarke DR. Mechanical and chemical consequences of the residual stresses in plasma sprayed hydroxyapatite coatings. *Biomaterials* 1997 ; 18 : 477-482
- [103] Sharpe JR, Sammons RL, Marquis PM. Effect of pH on protein adsorption to hydroxyapatite and tricalcium phosphate ceramics. *Biomaterials* 1997 ; 18 : 471-476
- [104] Sharrock P. Apatite souple et apatite ciment injectables. *Innov Technol Biol Med* 1995 ; 16 : 160-168
- [105] Shetty RH, Ottersberg WH. Metals in orthopedic surgery. In : Wise DL, Trantolo DJ, Altobelli DE eds. Encyclopedic handbook of biomaterials and bioengineering. Part B : applications (vol 1 and 2). New York : Marcel Dekker, 1995 : 509-540
- [106] Silva VV, Dominguez RZ. Hydroxyapatite-zirconia composites prepared by precipitation method. *J Mater Sci Mater Med* 1997 ; 8 : 907-910
- [107] Silver FH. Biomaterials, medical devices and tissue engineering : an integrated approach. London : Chapman and Hall, 1994
- [108] Sivakumar M, Kamachi Mudali U, Rajeswari S. Compatibility of ferritic and duplex stainless steels as implant materials : in vitro corrosion performance. *J Mater Sci* 1993 ; 28 : 6081-6086
- [109] Sousa SR, Barbosa MA. Effect of hydroxyapatite thickness on metal ion release from Ti6Al4V substrates. *Biomaterials* 1996 ; 17 : 397-404
- [110] Squire MW, Ricci JL, Bizios R. Analysis of osteoblast mineral deposits on orthopaedic/dental implant metals. *Biomaterials* 1996 ; 17 : 725-733
- [111] Sridhar TM, Arumugam TK, Rajeswari S et al. Electrochemical behaviour of hydroxyapatite-coated stainless steel implants. *J Mater Sci Letters* 1997 ; 16 : 1964-1966
- [112] Stanley HR, Clark AE, King CJ et al. Using 45S5 bioglass cones as endosseous ridge maintenance implants to prevent alveolar ridge resorption : a 5-year evaluation. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1997 ; 12 : 95-105
- [113] Steinemann S. Titan als Werkstoff der Chirurgie und Zahnmedizin. In : Wirz J, Bischoff H eds. Titan in der Zahnmedizin. Berlin : Quintessenz Verlag, 1997 : 17-39
- [114] Suchanek W, Yashima M, Kakihana M et al. Hydroxyapatite/hydroxyapatite-whisker composites without sintering additives : mechanical properties and microstructural evolution. *J Am Ceram Soc* 1997 ; 80 : 2805-2813
- [115] Sun JS, Liu HC, Chang WH et al. Influence of hydroxyapatite particle size on bone cell activities : an in vitro study. *J Biomed Mater Res* 1998 ; 39 : 390-397
- [116] Sun JS, Tsuang YH, Liao CJ et al. The effects of calcium phosphate particles on the growth of osteoblasts. *J Biomed Mater Res* 1997 ; 37 : 324-334
- [117] Sun ZL, Wataha JC, Hanks CT. Effects of metal ions on osteoblast-like cell metabolism and differentiation. *J Biomed Mater Res* 1997 ; 34 : 29-37
- [118] Suominen E, Kinnunen J. Bioactive glass granules and plates in the reconstruction of defects of the facial bones. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1996 ; 30 : 281-289
- [119] Suzuki K, Aoki K, Ohya K. Effects of surface roughness of titanium implants on bone remodeling activity of femur in rabbits. *Bone* 1997 ; 21 : 507-514
- [120] Tassery H, Remusat M, Koubi G et al. Comparison of the intrasosseous biocompatibility of Vitremer and Super EBA by implantation into the mandible of rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997 ; 83 : 602-608
- [121] Taylor JC, Driscoll CF, Cunningham MD. Failure of a hydroxyapatite-coated endosteal dental implant : a clinical report. *J Prosthet Dent* 1996 ; 75 : 353-356
- [122] Thomsen P, Larsson C, Ericson LE et al. Structure of the interface between rabbit cortical bone and implants of gold, zirconium and titanium. *J Mater Sci Mater Med* 1997 ; 8 : 653-665
- [123] Tian D, Dubois P, Grandfils C et al. A novel biodegradable and biocompatible ceramer prepared by the sol-gel process. *Chem Mater* 1997 ; 9 : 1704
- [124] Tomas H, Carvalho GS, Fernandes MH et al. Effects of Co-Cr corrosion products and corresponding separate metal ions on human osteoblast-like cell cultures. *J Mater Sci Mater Med* 1996 ; 7 : 291-296
- [125] Vogel J, Schulze KJ, Reif D et al. Resorbable porous phosphate invert glasses - first in vitro and in vivo results. *Bioceramics* 1997 ; 10 : 57-60
- [126] Wäliavaara B, Askendal A, Krozer A et al. Blood protein interactions with chromium surfaces. *J Biomater Sci Polymer* 1996 ; 8 : 49-62
- [127] Wäliavaara B, Askendal A, Lundström I et al. Blood protein interactions with titanium surfaces. *J Biomater Sci Polymer* 1996 ; 8 : 41-48
- [128] Wang JY, Wicklund BH, Gustilo RB et al. Prosthetic metals interfere with the functions of human osteoblast cells in vitro. *Clin Orthop* 1997 ; 339 : 216-226
- [129] Wen HB, Wolke JGC, DeWijn JR et al. Fast precipitation of calcium phosphate layers on titanium induced by simple chemical treatments. *Biomaterials* 1997 ; 18 : 1471-1478
- [130] Wever DJ, Veldhuizen AG, Sanders MM et al. Cytotoxic, allergic and genotoxic activity of a nickel-titanium alloy. *Biomaterials* 1997 ; 18 : 1115-1120
- [131] Wheeler DL, Campbell AA, Graff GL et al. Histological and biomechanical evaluation of calcium phosphate coatings applied through surface-induced mineralization to porous titanium implants. *J Biomed Mater Res* 1997 ; 34 : 539-543
- [132] Williams D. Concise encyclopedia of medical and dental materials. Oxford : Pergamon Press, 1990
- [133] Willmann G. Ceramics for total hip replacement. What a surgeon should know. *Orthopaedics* 1998 ; 21 : 173-177
- [134] Wilson DJ et al. Comparative study of the osteoinductive properties of bioceramic, coral and processed bone graft substitutes. *Biomed Mater* 1995 ; 13-14
- [135] Wintermantel E, Ha SW. Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen. Implantate für Medizin und Umwelt. Berlin : Springer-Verlag, 1996
- [136] Wise DL, Trantolo DJ, Altobelli DE, Yaszemski MJ, Greser JD, Schwartz ER. Encyclopedic handbook of biomaterials and bioengineering. Part A : Materials, vol 1 and 2. Part B : Applications, vol 1 and 2. New York : Marcel Dekker, 1995
- [137] Xulin S, Ito A, Tateishi T et al. Fretting corrosion resistance and fretting corrosion product cytocompatibility of ferritic stainless steel. *J Biomed Mater Res* 1997 ; 34 : 9-14
- [138] Yamada S, Heymann D, Boulter JM et al. Osteoclastic resorption of calcium phosphate ceramics with different hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate ratios. *Biomaterials* 1997 ; 18 : 1037-1041
- [139] Yan WQ, Nakamura T, Kawanabe K et al. Apatite layer-coated titanium for use as bone bonding implants. *Biomaterials* 1997 ; 18 : 1185-1190
- [140] Yang CY, Lin RM, Wang BC et al. In vitro and in vivo mechanical evaluations of plasma-sprayed hydroxyapatite coatings on titanium implants : the effect of coating characteristics. *J Biomed Mater Res* 1997 ; 37 : 335-345
- [141] Yaremchuk MJ, Rubin JP, Posnick JC. Implantable materials in facial aesthetic and reconstructive surgery : biocompatibility and clinical applications. *J Craniofac Surg* 1996 ; 7 : 473-484
- [142] Yoshikawa T, Ohgushi H, Tami S. Immediate bone forming capability of prefabricated osteogenic hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res* 1996 ; 32 : 481-492
- [143] Yu SY, Scully JR. Corrosion and passivity of Ti-13 % Nb-13 % Zr in comparison to other biomedical implant alloys. *Corrosion* 1997 ; 53 : 965-976
- [144] Zamet JS, Darbar UR, Griffiths GS et al. Particulate bioglass as a grafting material in the treatment of periodontal intrabony defects. *J Clin Periodontol* 1997 ; 24 : 410-418
- [145] Zöller GO, Zentner A. Initial attachment of human gingival fibroblast-like cells in vitro to titanium surfaces pretreated with saliva and serum. *Clin Oral Impl Res* 1996 ; 7 : 311-315

Biomatériaux, biomatériels et bio-ingénierie en chirurgie orale et maxillofaciale (II)

D Muster
JL Vouillot
JH Dubruille

Résumé. – Les principaux métaux, céramiques, polymères de synthèse ou matériaux d'origine biologique utilisés comme biomatériaux en chirurgie orale et maxillofaciale sont passés en revue (caractérisation physicochimique et mécanique, comportement en milieu biologique et interactions avec l'organisme, biocompatibilité, biodétérioration, corrosion, dégradation). Leurs principales utilisations cliniques (à l'état massif, sous forme de revêtement, ou sous forme de composite) sont indiquées. Elles concernent des biomatériels (prothèses, implants, matériaux de comblement ou d'apposition...) ou des systèmes thérapeutiques (libération contrôlée). Les problèmes à résoudre et les orientations actuelles de la recherche sont évoqués ainsi que les perspectives de l'ingénierie tissulaire.

© 1999, Elsevier, Paris.

Biomatériaux polymériques de synthèse

Généralités sur les matériaux polymériques de synthèse

[9, 29, 64, 69, 84, 87, 141]

Par rapport aux autres matériaux métalliques ou céramiques, les polymères sont dans l'ensemble des matériaux relativement « jeunes ». Ils ne se sont pratiquement développés industriellement qu'à partir de la deuxième moitié du ^{xx}e siècle et il existe donc, pour ces produits, un important potentiel de progrès. Depuis la première matière plastique entièrement synthétique, la bakélite, commercialisée en 1910 par le chimiste d'origine belge Baekeland, de nouveaux polymères n'ont cessé d'apparaître sur le marché. La chimie macromoléculaire a vu le jour au début du ^{xix}e siècle avec la modification chimique de polymères naturels comme la cellulose et le caoutchouc : une croissance exponentielle s'en est suivie, avec des étapes allant du celluloid, premier plastique de synthèse, élaboré par Hyatt en 1869, aux polymères vivants de Szwarc en 1968.

Depuis que ces matériaux existent, de nombreux polymères ont été utilisés en médecine et dans le domaine de la santé en général. Les applications s'étendent rapidement et le marché est très diversifié. Cependant, le coût élevé de la multidisciplinarité nécessaire au développement d'un nouveau produit, comparé à l'étroitesse relative du marché, fait que peu de nouveaux polymères biomédicaux sont commercialisés.

Tableau I. – Classification, selon leur état physique, de quelques biomatériaux à base de polymères de synthèse (d'après Szycher, 1988).

Nom	Catégorie
Polydiméthylsiloxane (silicone)	mous ou élastiques
Polyuréthane (PU)	
Polyéthylène (PE)	semi-cristallins
Polypropylène (PP)	
Polytétrafluoroéthylène (PTFE)	
Polyéthylène téréphtalate (PET)	
Polyméthacrylate de méthyle (PMMA)	vitreux
Polychlorure de vinyle (PVC)	
Polyhydroxyéthyle méthacrylate (PHEMA)	hydrogels

Les polymères de synthèse représentent, de loin, la classe la plus étendue et la plus variée de biomatériaux. Cela vient essentiellement du fait que les polymères de synthèse offrent une large gamme de compositions et de propriétés. Ils peuvent, en outre, être fabriqués facilement sous des formes et des structures complexes. Enfin, leurs surfaces peuvent être aisément modifiées physiquement, chimiquement ou biochimiquement.

La plupart des réactions de polymérisation utilisée dans l'industrie se ramènent à trois grandes catégories : la polycondensation (exemple : polyamide), la polymérisation en chaîne, radicalaire ou ionique (exemple : polyéthylène) et la polymérisation par transfert de groupe (exemple : polymères fonctionnalisés).

La diversité des biomatériaux à base de polymères de synthèse apparaît bien dans le tableau I qui les sépare en quatre catégories : les polymères mous ou élastiques, les polymères semi-cristallins, les polymères vitreux (acryliques et autres polymères apparentés) et les hydrogels.

Si l'architecture des cristaux métalliques peut être considérée comme « classique », celle des polymères est à qualifier comparativement de « baroque ».

Les polymères sont composés de longues chaînes formées par la répétition d'un motif élémentaire, le monomère.

Quoique leurs propriétés diffèrent largement, tous les polymères sont constitués de longues molécules, avec un squelette d'atomes de carbone liés par des liaisons covalentes. Ces longues molécules sont liées entre elles par des liaisons faibles de type Van der Waals et hydrogène, ou bien par celles-ci plus une réticulation par liaison transversale. Le point de fusion de ces liaisons faibles est bas et peu éloigné de la température ambiante. Ces matériaux

Dominique Muster : Professeur associé à l'université Louis-Pasteur, stomatologiste attaché consultant des hôpitaux universitaires, pharmacien, docteur d'État ès sciences physiques, LEED biomatériaux, centre hospitalier régional universitaire, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France.

Jean-Luc Vouillot : Chirurgien-dentiste, diplôme universitaire de réhabilitation orale et implantologie, certificat d'études spécialisées en biologie buccale et parodontologie, Les Catteyas, 2, rue du Bochet, 25320 Montferrand-Le-Château, France.

Jean-Hermann Dubruille : Professeur à l'université Pierre et Marie Curie, UFR de stomatologie et de chirurgie maxillofaciale, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Muster D, Vouillot JL et Dubruille JH. Biomatériaux, biomatériels et bio-ingénierie en chirurgie orale et maxillofaciale (II). Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Stomatologie/Odontologie, 22-014-F-15, 1999, 23 p.

présentent un phénomène de fluage et la déformation élastique, qui apparaît lors de la mise en charge, s'accroît avec le temps.

Il faut noter que les propriétés des polymères peuvent être très différentes d'un fabricant à l'autre, notamment en raison du processus de fabrication qui peut, à des degrés divers, aligner les molécules ou par des additifs « maison ». Pour toutes ces raisons, les données de la littérature sont, au mieux, approximatives. Un fabricant identifie le polymère qu'il vend mais dévoile rarement ses additifs ; il est ainsi essentiel de connaître, non seulement le polymère, mais aussi sa source, lors de la conception d'un nouveau matériel.

De façon très générale, les avantages des polymères sont les suivants :

- une bonne stabilité chimique qui explique une excellente résistance à la corrosion, pour de nombreuses applications, que ce soit dans l'environnement biologique, les milieux alimentaires, l'atmosphère... ;
- une faible densité qui conduit à des produits particulièrement légers ;
- une mise en forme en règle générale très facile, à relativement basse température, rendant possible la fabrication économique de pièces de formes complexes pouvant intégrer plusieurs fonctions ;
- la facilité et la diversité de conditionnement (fluides plus ou moins visqueux, pâtes, fibres tissées ou non, mousses, solides) ;
- et enfin certaines analogies avec les structures biologiques.

Il existe, en outre, la possibilité de modifier les polymères de base :

- par renforcement : la résistance et la rigidité, le comportement au fluage, la résistance à l'impact notamment peuvent être considérablement accrus et l'expansion thermique ou la dureté modifiée par l'addition de fibres, de charges... ;
- par plastification : la rigidité, la déformation élastique peuvent être modifiées considérablement par l'addition de plastifiants ;
- par modification de surface : la surface d'un polymère peut être transformée notamment par irradiation, greffe ou implantation ionique pour augmenter la dureté, pour favoriser une activité chimique ou biologique, pour accroître la biocompatibilité...

Enfin, les polymères peuvent être aussi utilisés comme adhésifs.

Inversement, d'autres caractéristiques peuvent limiter leur domaine d'application ; les principales sont les suivantes :

- propriétés mécaniques modestes qui interdisent de les employer pour la réalisation de structures subissant des mises en charges importantes ; les composites à matrice organique représentent une des solutions possibles à ce problème ;
- faible module d'élasticité qui peut, dans certains cas, constituer un inconvénient, mais dans d'autres, au contraire, représenter un avantage, permettant des déformations importantes sans rupture ;
- limitation en température : pour beaucoup de polymères, les propriétés mécaniques en particulier sont déjà fortement réduites à des températures modérément élevées ;
- sensibilité plus ou moins marquée à l'environnement (biodétérioration) ; cette dernière propriété pouvant d'ailleurs être recherchée pour des applications spécifiques ;
- absence ou mauvaise radio-opacité ; là encore, cette propriété peut être intéressante pour mieux suivre la réparation tissulaire.

La caractérisation chimique, physique et mécanique des polymères représente un aspect important de la conception d'un biomatériau (Doillon et Silver, 1989). La caractérisation chimique est nécessaire pour confirmer la formule du motif monomère du polymère et pour déterminer le taux des impuretés présentes. La détermination du poids moléculaire moyen et la distribution des poids moléculaires jouent un rôle dans la réalisation de processus reproductibles de transformation de polymères en biomatériaux. Les tests mécaniques, enfin, sont essentiels pour estimer la durée de vie dans l'application envisagée.

En général, les polymères présentent une moindre résistance et un module d'élasticité plus faible ainsi qu'une elongation à la fracture plus élevée en comparaison d'autres classes de biomatériaux. Ce sont des isolants thermiques et électriques, et lorsqu'ils sont constitués de polymères à haut poids moléculaire, sans plastifiants, ils sont relativement résistants à la biodégradation. Comparés à l'os, la plupart des polymères ont des modules d'élasticité inférieurs avec des ordres de grandeur plus proches des tissus mous.

Biodétérioration des polymères de synthèse

[46, 87, 143]

Biodégradation, biorésorption, biodétérioration

La durabilité chimique des polymères dépend de la force des liaisons chimiques dans la molécule et de leur disponibilité en surface. Des effets stériques peuvent protéger les liaisons chimiques de l'environnement, offrant

une protection contre la dégradation. Des facteurs physiques, comme le degré de cristallisation, peuvent aussi affecter le degré de dégradation. Plus le polymère est cristallin, moins il aura tendance à gonfler et moins il sera susceptible de se dégrader. Il apparaît que l'hydrophilie du polymère est un facteur déterminant de la dégradation. Ainsi, les polyamides et polyuréthanes se détériorent plus vite que les polystyrènes, polyéthylènes, polyméthacrylate de méthyle (PMMA) et polytétrafluoroéthylènes (PTFE).

Un petit nombre de réactions ont été invoquées pour expliquer les mécanismes de la dégradation des polymères. Ils incluent des réactions hydrolytiques, des réactions d'oxydoréduction et des réactions impliquant des radicaux libres. Ces réactions peuvent dégrader le polymère, par dégradation au hasard ou par réaction de dépolymérisation en chaîne. La dégradation désordonnée implique des ruptures de chaîne au niveau de sites pris au hasard, produisant des fragments qui sont volumineux, comparés aux unités de monomères. La réaction de dépolymérisation en chaîne, en revanche, consiste en un détachement d'unités individuelles.

L'étude de la stabilité mécanique et chimique de différents polymères a montré que tous ces matériaux subissent une forme de vieillissement. Cela proviendrait du fait que la plupart des plastiques et des élastomères ne sont pas en équilibre thermodynamique et ont ainsi tendance à changer leur ordre moléculaire au fur et à mesure du vieillissement.

La plupart des conditions conduisant à la dégradation des polymères (température, radiations, oxydations...) ne se retrouvent pas dans un organisme vivant. Seules peuvent intervenir des réactions d'hydrolyse, la formation de radicaux libres, des réactions enzymatiques et, éventuellement, une dégradation microbiologique.

Ainsi, des ruptures de la liaison carbone-carbone, des réactions d'oxydation sont peu probables. En revanche, les plus importantes réactions de dégradation susceptibles de se produire in vivo font intervenir des molécules d'eau : hydrolyse des motifs chimiques hydrolysables, ou plus simplement inhibition des matériaux hydrophiles. Il peut également se former des radicaux libres dans les chaînes polymériques transformant la structure linéaire en structure réticulée.

Ces réactions de biodégradation entraînent des modifications des propriétés techniques des matériaux, perte de résistance mécanique ou modification de la plasticité des polymères, éventuellement fragmentation. Elles peuvent aussi engendrer la migration des substances présentes dans le biomatériau.

Des réactions d'oxydoréduction, de décarboxylation et de clivage de doubles liaisons peuvent constituer d'autres mécanismes de dégradation. Ces réactions peuvent être utilisées pour expliquer l'instabilité des liaisons amides, carboxyles et esters dans divers polymères. La dégradation des prothèses en silicone a été très étudiée et on sait notamment que le contenu en lipides des silicones employés pour les prothèses valvulaires augmente avec le temps d'implantation. Les esters de cholestérol, les acides gras et les triglycérides sont tous absorbés par le silicone des valves, sans toutefois excéder 1,5 % en poids. Des triphosphates pourraient être transportés par des lipides à l'intérieur des structures prothétiques en silicone, entraînant leur détérioration chimique.

Il est bien certain que les facteurs environnementaux auxquels les polymères sont les plus sensibles, à savoir la température élevée, les radiations électromagnétiques et l'oxygène atmosphérique ne concernent guère l'environnement biologique. Les polymères sont en revanche soumis in vivo à une dégradation par hydrolyse, en particulier si le polymère contient des liaisons sensibles à l'hydrolyse comme celles comportant les groupes COO et NHCO. Pour qu'il y ait dégradation significative, le polymère doit être, en outre, hydrophile. Les plus stables sont, en conséquence, les polymères non hydrolysables et hydrophobes (PTFE). Les polymères hydrolysables mais hydrophobes, avec une faible perméabilité à l'eau, ne souffrent que très peu de l'hydrolyse et seulement en surface (polyamides et polyesters aromatiques), tandis que les polymères hydrophiles hydrolysables sont exposés à la dégradation en masse (polyesters aliphatiques).

Le terme de dégradation est préférable à celui de biodégradation, car ici c'est uniquement l'eau, et non des facteurs biologiques, qui est impliquée. Cependant, des enzymes peuvent influencer la dégradation hydrolytique de certains polymères, en particulier ceux avec une activité estérasique.

Alors que l'hydrolyse est probablement le mécanisme de dégradation le plus important pour les polymères à hétérochaîne, elle n'a guère d'importance pour les polymères à homochaîne. Ces matériaux, comprenant le polyéthylène, le polypropylène et le PTFE sont de ce fait beaucoup plus stables. Les polyéthylènes à haute densité (UHMWPE) sont lentement oxydés. D'autres matériaux comme les poly(éther-uréthanes) peuvent subir à la fois dégradation hydrolytique et dégradation oxydative.

L'oxydation des polymères dans les tissus n'a pas habituellement grande importance, mais peut être plus marquée en présence de superoxydes, de peroxydes et de radicaux libres.

S'il est peu vraisemblable que les cellules puissent endommager de façon notable des polymères monolithiques à surface lisse, en revanche les particules de moins de 10 µm peuvent être englobées par les macrophages. Cependant, ces cellules ont une durée de vie limitée, mesurée en jours ou en

Tableau II. – Irritants et sensibilisants contenus dans les polymères (d’après Silver et Doillon, 1989).

Polymère	Agent chimique	Effets chimique
Poly(acétate de vinyle)	Dibutyl maléate Dibutyl sébacate Glyoxal	Dermatoses Dermatoses Réactions allergiques
Poly(chlorure de vinyle)	Chlorure de vinyle	Tumeurs hépatiques, lésions osseuses, sclérodémie
Résines époxy	Bisphénol A, amines, amides, anhydrides et polymères à bas poids moléculaire	Dermatoses
Phénol-formaldéhyde	Bisphénol A, butylphénol paratertiaire, phénylphénol paratertiaire, formaldéhyde	Dermatoses
Acryliques	Méthylméthacrylate, benzylperoxyde, polymères cyanoacryliques	Dermatoses, troubles neurologiques
Polyester	Polyéthylène glycol, styrène, peroxides, huiles, surfactants, chlorure de méthyle	Dermatoses
Polyuréthannes	Toluène-di-isocyanate, 4-cyclohexyl-isocyanate, catalyseurs aminés	Dermatoses, irritation pulmonaire

semaines, de sorte qu’il paraît difficile qu’une dégradation suffisante puisse se produire avant la mort de ces cellules elles-mêmes. De ce fait, il y a peu d’observations sur la dégradation des polymères directement liée à l’influence cellulaire. Les macrophages peuvent toutefois fissurer la surface des silicones par l’intermédiaire des peroxydes libérés en surface et dégrader des polyesters marqués in vitro.

Certaines bactéries peuvent dégrader des structures macromoléculaires non protéinacées sous l’action de leurs enzymes intracellulaires.

Le Nylon® est dégradé plus rapidement lorsque les tissus sont enflammés. Les polyuréthannes, en particulier les poly(esters-uréthannes) souffrent de dégradation bien mise en évidence dans certaines applications comme les adhésifs osseux et les prothèses artérielles.

Différents degrés de dégradation enzymatique (leucine aminopeptidase, papaïne et chymotrypsine) et oxydative (peroxyde d’hydrogène) ont été également observés, bien que de faible importance.

Biocompatibilité des matières plastiques

L’inconvénient majeur des biomatériaux à base de polymères de synthèse par rapport aux autres classes de biomatériaux réside ainsi dans le fait qu’ils peuvent contenir des substances toxiques libérables ou qu’ils peuvent leur donner naissance au contact de l’environnement biologique (précisément par réactions de biodégradation). Le tableau II énumère certains des additifs pouvant être extraits des polymères commerciaux.

En général, les polymères et les composites de polymères sont particulièrement sensibles aux techniques de stérilisation et de manipulation. La plupart sont électrostatiques et attirent la poussière et autres particules lorsqu’ils sont exposés à des environnements d’air semi-propres. Comme beaucoup peuvent être façonnés par découpe ou autopolymérisation in vivo (PMMA), un soin particulier doit être apporté pour maintenir la qualité des conditions de surface de l’implant. Le nettoyage des polymères poreux contaminés n’est pas possible sans un environnement de laboratoire chimique. Le talc sur les gants chirurgicaux, le contact avec des gazes ou le fait de toucher une zone contaminée doivent être éliminés pour tous ces biomatériaux.

La biocompatibilité des implants polymériques peut être affectée par la présence de polymères à bas poids moléculaire, d’additifs incorporés intentionnellement, de contaminants accidentels lors de la fabrication, d’impuretés dans les additifs eux-mêmes et, enfin, de produits de dégradation des polymères ou des additifs.

Lorsque l’on implante des plastiques, la toxicité de ces additifs et la facilité avec laquelle ils peuvent être libérés dans les tissus environnants doivent constituer une préoccupation majeure. Les monomères résiduels dus à une polymérisation incomplète peuvent aussi être des irritants tissulaires. La polymérisation à 100 % est pratiquement impossible à réaliser et il est très difficile d’obtenir des polymères purs, de qualité médicale, c’est-à-dire dépourvus d’additifs comme les antioxydants, charges, agents antidécoloration, plastifiants, etc. Sous contrainte physiologique, une libération de constituants peut ainsi se produire dans les tissus environnants, concernant essentiellement les monomères résiduels ou les additifs introduits au cours de la fabrication ou, plus simplement, au cours de la stérilisation de l’implant (par exemple des résidus d’oxyde d’éthylène). Cette libération d’agents chimiques par le matériau peut induire des processus toxiques, allergiques, voire tératogéniques, mutagéniques et carcinogéniques. D’autre part, des interactions matériaux/cellules, comme l’absorption par le matériau de constituants cellulaires peuvent mener à des modifications des propriétés physicochimiques et mécaniques de celui-ci, à l’absorption de composants cellulaires vitaux (antigènes, anticorps, hormones), à une thrombogénèse pour les matériaux en contact avec le sang. Il est clair que tous ces mécanismes n’interviennent pas simultanément pour tous les matériaux implantés et que, par ailleurs, la réponse du tissu ou du matériau ne sera pas toujours détectable.

L’implantation de matériaux polymériques induit à terme une détérioration de leurs performances. Déjà, la stérilisation par rayonnement aura pu amorcer

un vieillissement radio-induit (cas des polyéthylènes notamment). Des produits comme les silicones interagissent avec les composants sanguins absorbant des composants lipidiques (générant ainsi des fissures), initient l’adhésion plaquettaire et peuvent éventuellement favoriser le processus de thrombose.

À savoir que, même si la polymérisation est complète en surface, elle peut être incomplète dans la masse et l’usinage peut exposer la résine en surface et celle-ci pourra être ensuite relarguée dans les tissus. Pour ces raisons, les polymères susceptibles d’être utilisés in vivo doivent être très bien caractérisés, en particulier pour éviter que de telles réactions tissulaires soient interprétées comme résultant de la réponse des tissus aux polymères de base. La forme, la texture et la qualité de la surface de l’implant jouent un rôle qui peut être aussi important dans la biocompatibilité d’un matériau, que sa nature chimique.

Un bloc à surface parfaitement polie provoquera une réaction tissulaire faible ou nulle, alors que des particules du même matériau dont les formes seront irrégulières, induiront des réactions intenses.

Les implants *compacts*, comprenant les blocs, les feuilles, les non-tissés, les fils monobrins et les fils gainés, induisent la plus faible réaction tissulaire, dans la mesure où leur surface est lisse et non mouillable.

Les surfaces présentant des rugosités ou des aspérités sont mécaniquement irritantes et entraînent une réaction histiocytaire plus ou moins importante. La surface non mouillable ou hydrophobe ne provoque que peu ou pas d’adhérence et une invasion cellulaire très limitée. Les matériaux moins hydrophobes ou plus irritants peuvent conduire à une encapsulation fibreuse complète de l’implant, l’isolant totalement des tissus adjacents.

Les risques liés aux implants compacts résident dans une éventuelle fragmentation d’origine mécanique ou due à la dégradation du matériau : écailles, fibres libérées par un non-tissé, atteinte de la gaine d’un fil gainé... Dans ce cas, chaque fragment stimule sa propre réaction cellulaire et la réaction globale peut être intense.

De façon générale, les matières plastiques à surface lisse sont séparées de l’os par une capsule conjonctive et il n’y a pas de liaison directe avec l’os (déterminante pour la résistance au cisaillement).

Les implants poreux, tels que mousses rigides ou souples, tissus, tricots, velours, fils câblés ou tressés, font l’objet d’une infiltration cellulaire dans les trames du matériau poreux. Selon l’intensité des propriétés « irritantes », mécaniques ou chimiques du matériau, cette infiltration est limitée ou au contraire intense. Il peut être observé une invasion par des macrophages ou cellules géantes, ou par des fibroblastes ; dans ce dernier cas, la structure de l’implant peut être modifiée : fendillement, déformation ou perte de souplesse. Finalement, les implants de structure poreuse peuvent évoluer, selon le pouvoir irritant du matériau, vers un enkystement avec persistance d’une activité cellulaire ou, au contraire, être envahis par des cellules normales du tissu adjacent et être « incorporés » au tissu lui-même.

Les fibres de collagène du tissu conjonctif peuvent s’étendre parallèlement à la surface et partiellement pénétrer dans les pores. Dans le cas des implants dentaires, il ne s’agit pas d’un néopériodonte et histologiquement tous les implants en matière plastique présentent une réaction inflammatoire plus ou moins étendue dans la région péri-implantaire.

Polymères de synthèse utilisés comme biomatériaux

Les polymères biomédicaux peuvent être classés de façon simplifiée en élastomères et plastiques.

Les *élastomères*, par la nature de leurs molécules à longues chaînes, sont capables de résister à d’importantes déformations et de retourner à leur dimension originelle. Les plastiques, en revanche, sont des matériaux plus rigides. Ils peuvent être divisés en deux types : les thermoplastiques et les thermodurcissables. Lorsqu’on les réchauffe, les polymères *thermoplastiques* peuvent être fondus, remis en forme ou préformés. Dans ce sens, ils ont un comportement similaire à la cire.

Tableau III. – Quelques caractéristiques techniques de polymères utilisés pour la réalisation d’implants chirurgicaux (d’après Lemons et Phillips, 1993).

Matériau	Module d'élasticité (GPa)	Limite de résistance à la traction (MPa)	Allongement à la rupture (%)
PTFE	0,5-3	17-28	200-600
PET	3	55	50-300
PMMA	3	69	2-15
PE	8	48	400-500
PP	9	35	500-700
PSF	3,5	69	20-100
SR	0,1	5	300-900
POM	3	70	10-75

PTFE : polytétrafluoroéthylène ; PET : polyéthylène téréphthalate ; PMMA : polyméthacrylate de méthyle ; PE : polyéthylène ; PP : polypropylène ; PSF : polysulfone ; SR : élastomère de silicone ; POM : polyoxyméthylène.

Les plastiques *thermodurcissables* ne peuvent pas être réutilisés, car les réactions chimiques qui se sont déroulées sont irréversibles. Un exemple est constitué par les résines époxy, qui nécessitent des agents de polymérisation pour réticuler les molécules en un plastique thermodurcissable. Le tableau III indique quelques caractéristiques techniques des principaux polymères utilisés pour la réalisation d’implants.

Élastomères

Un certain nombre d’élastomères (communément appelés « caoutchoucs ») ont fait l’objet d’applications médicales comme matériaux implantables ; mais ce sont surtout les silicones et les polyuréthanes qui se sont révélés intéressants pour l’implantation.

Silicones [22, 25, 59, 66, 83, 89, 95, 102, 111, 113, 122, 133]

Un procédé commercialement viable de production des silicones a été développé dans les années 1940. Dans les années 1950, les silicones ont commencé à être appliqués dans le domaine médical, notamment pour des implants en raison d’un comportement en milieu biologique jugé comme reflétant un haut niveau de bio-inertie. Les silicones utilisés comme implant à long terme comprennent des élastomères, des gels, des adhésifs, des huiles et des lubrifiants. Les adhésifs et les élastomères à base de silicone contiennent une charge à base de silice amorphe. La réticulation fait appel au platine, à des systèmes à base d’acétoxy ou de peroxyde, avec une tendance à privilégier ces dernières années le platine car il n’y a pas de produits de dégradation dans ce procédé. Les élastomères implantables à base de silicone sont très purs, mais pas absolument indemnes de traces de contaminants (métaux, particules, contaminants organiques solubles) ou de silicone oligomère.

Les silicones représentent l’un des matériaux les plus largement utilisés dans le domaine médicochirurgical et dentaire. Chimiquement, le polydiméthylsiloxane usuel est composé d’environ 65 à 68 % de polydiméthylsiloxane de poids moléculaire variant entre 300 000 et 400 000, de 30 à 35 % de silice et de 2 % de peroxyde. La silice accentue les qualités mécaniques du polymère et le peroxyde joue le rôle de catalyseur.

Traditionnellement, les silicones sont considérés comme inertes, ce qui les a fait largement utiliser en chirurgie reconstructrice. Cependant, cette inertie doit être considérée à trois niveaux : chimique, biologique et immunologique.

Les implants en silicone ont été historiquement considérés comme biologiquement inertes par opposition au silicone fluide. Cependant, en tant que matériau étranger, le silicone est encapsulé par du tissu fibreux. En outre, une réaction inflammatoire peut se produire en réponse au silicone fluide ou en gel, avec parfois des lésions granulomateuses. Le silicone injecté peut être retrouvé dans les macrophages, les ganglions régionaux et dans le système réticuloendothélial chez l’animal. Un granulome (parfois dénommé siliconome) n’est cependant pas l’indication d’une réponse immunologique, mais d’un foyer inflammatoire chronique en réponse à une agression tissulaire provoquée par une substance faiblement soluble. Des réponses générales au silicone (notamment des connectivites) ont également été décrites. Mais les statistiques n’ont amené aucune preuve d’un lien de causalité entre implants en silicone et maladies auto-immunes. En raison de la survenue de ces réponses locales et générales, il est malgré tout difficile actuellement de continuer à considérer le silicone comme chimiquement ou biologiquement inerte. Par ailleurs, il interagit avec les éléments figurés du sang, absorbe le cholestérol et autres lipides sanguins, favorise l’adhésion plaquettaire et vraisemblablement déclenche le processus de coagulation. Ces phénomènes conduisent à une détérioration accélérée des silicones et limitent donc leur utilisation.

Immunologiquement, il est connu que le silicone n’entraîne pas la formation d’anticorps. Cependant, l’aspect histologique au niveau du site d’injection est comparable à celui d’une réponse à une médiation cellulaire. Il est possible que le silicone agisse comme un haptène (antigène incomplet). La silice cristalline (différente du silicone) peut servir d’adjuvant immunologique et

stimuler le système immunitaire. Les surfaces de silicone adsorbent des protéines. Les protéines plasmatiques adhérentes au silicone peuvent subir des changements de conformation et les protéines altérées peuvent devenir immunogènes.

Il y a peu de composés toxiques connus du silicone, contrairement à la silice et à l’asbeste, et la littérature ne fournit guère de données quant à une action nocive du silicone pour la santé. Des études récentes (Kennan, 1996) ont montré qu’il n’y avait pas d’hydrolyse significative de silicone de qualité médicale (Silastic®) en surface ou dans la masse lorsqu’il était soumis à des tests accélérés de vieillissement en milieu salin.

Depuis leur première utilisation dans les années 1950, les silicones n’ont pas cessé de gagner en importance. La quantité annuelle de silicone implantée à long terme est d’environ une centaine de tonnes. Ce volume est trop faible pour être attractif d’un point de vue économique pour la plupart des producteurs de matériaux bruts, tout particulièrement si l’on considère le risque élevé des procès en responsabilité avec indemnisation très élevée pour les implants à long terme. Il est cependant nécessaire de pouvoir disposer de ce matériau car les silicones sont critiques pour la fabrication de nombreux matériels médicaux implantables, comme le silicium métallique est critique pour l’industrie électronique. Les shunts pour l’hydrocéphalie, les lentilles intraoculaires, les matériels pour traiter le décollement rétinien, les implants pour la chirurgie reconstructrice des tissus mous après malformation congénitale ou cancer, les stimulateurs et défibrillateurs cardiaques, les pompes implantables, les phalanges et articulations artificielles, les matériels pour l’incontinence, les prothèses péniennes, les implants laryngés, les implants cochléaires, les matériels d’expansion tissulaire ainsi qu’une grande variété de shunts et de cathéters constituent une liste non limitative d’implants qui sont partiellement ou totalement en silicone et pour lesquels il n’existe très souvent pas d’autres matériaux de substitution.

Ces élastomères présentent certaines particularités en fonction de leur traitement physicochimique et de leur conditionnement physique. La vulcanisation à chaud conduit aux formes les plus résistantes. La vulcanisation à température ambiante conduit à des liquides ou à des pâtes utilisés comme matériaux souples.

Les silicones, élastomères polymérisant à la chaleur et produits par la réticulation de gommes siliconées à haut poids moléculaire, sont les plus utilisés des élastomères. La réticulation pour les silicones médicaux s’obtient à partir de résines hydrosilylées (H-Si =) et une catalyse au platine, s’effectuant sans libération de produits secondaires. Ils peuvent être produits à des degrés très variables de dureté et de module d’élasticité sans l’addition de plastifiant ; ils ne nécessitent pas non plus la présence d’antioxydants, d’absorbants d’ultraviolets (UV), ou d’autres additifs qui sont régulièrement mélangés aux autres élastomères et qui réduisent leur biocompatibilité. Ils peuvent être fabriqués facilement sous des formes variées par moulage et, en raison de leur haute stabilité à la chaleur, ils peuvent être stérilisés de façon répétée par la vapeur et même la chaleur sèche. Les silicones peuvent être copolymérisés avec des uréthanes, des styrènes, des carbonates et d’autres groupes chimiques pour réaliser des polymères présentant des propriétés désirées appartenant aux deux catégories.

La stabilisation de ce matériau à l’état solide résulte d’une encapsulation fibreuse non adhérente. Par ailleurs, les silicones présentent une « mémoire » et de ce fait doivent être adaptés au contour osseux à l’état « relaxé », car la déformation du matériel peut conduire à son extrusion.

En outre, lorsque les implants en silicone sont en place pendant des périodes de temps importantes, il peut se produire une usure au contact de l’os, conduisant à des réactions histiocytaires. Une lyse du lit de l’implant et la formation de kystes dans les os voisins peuvent être observées.

Une grande variété de silicones bruts ou préformés ont été implantés pour la réparation des planchers orbitaires (lames de Silastic®) et pour la réalisation de membranes non résorbables en chirurgie parodontale (Silastic® renforcé), pour des reconstructions mentonnières, zygomatiques et nasales, ainsi que dans la chirurgie de l’articulation temporo-mandibulaire (ATM). Des matériaux polymérisant à température ambiante peuvent être employés pour la fabrication d’implants chirurgicaux sur mesure, façonnés à partir d’un moulage facial et permettant une correction esthétique plus précise chez des patients atteints de difformité post-traumatique ou congénitale majeure. Un modèle en cire de l’implant est façonné sur le moulage facial et une impression au plâtre réalisée à partir du moulage enduit de cire. Le silicone polymérisant à température ambiante est vulcanisé dans le moule en plâtre après que l’on ait ôté le modèle en cire. Dans d’autres altérations des contours faciaux, des silicones préformés ou des blocs de silicones bruts sont utilisés pour améliorer ces contours. Les techniques chirurgicales intraorales ou extraorales sont utilisées avec des incisions esthétiques placées aussi à distance que possible de la poche de l’implant.

Les silicones fluides ont posé un certain nombre de problèmes (infection, migration du liquide, formation de kystes et atteintes cutanées allant de la pigmentation à la gangrène) qui ont fait stopper leur utilisation dans un certain nombre de pays.

Les silicones ont été largement utilisés, en particulier pour les prothèses mammaires et des modèles remplis de gel ou remplis de fluide salin ainsi que

Tableau IV. – Caractéristiques mécaniques des polyuréthanes biomédicaux (d'après Gogolewski, 1989).

Dénomination®	Résistance à la traction (MPa)	Module d'élasticité initial (MPa)	Limite d'élongation (%)	Dureté Shore	Absorption d'eau (%)	Fatigue (cycles en 10 ⁶)
Biomer SolG	31-41	2,8-5,5	600-800	75 A	1,2	74
Biomer ExtG	28-35	12,4 Flx			0,18	1,5
Cardiothane 51	43		580	72 A	1,6	
Pellethane 2363	35-48	3,6-14	350-600	55D, 75D, 80A, 90A		23
Tecoflex 80A	42	2,8	580-800			2
60D	42	15,0	400	85A, 93A, 100A, 65D, 72D		
72D						
Rimplast PYUA 102	21	28 Flx	700	70A		
PYUA 103	10	13,8 Flx	1000	60A		
TPH hydrophiles	2,7-38	1,6-16,3	200-900			
Thoratec BPS-215	38	10,3	700	75A		
BPS-105	35	4,1	870	70A		
Texin AM, DM, M	48	8,3	175-550	85A, 65D, 70D		
Biothane	18	12,0	136	44D		
Erythrothane	43	4,8	520	83A		

des modèles gonflables sont disponibles. Les résultats ont été en général bons, cependant des problèmes existent en cas de fuite au niveau de l'implant, lorsque le matériau traverse l'enveloppe de silicone et entraîne une fibrose restrictive. Un implant mammaire rempli de gel avec un revêtement en polyuréthane a été retiré du marché car du toluène a été détecté dans les urines de femmes porteuses de ces implants.

Certaines controverses récentes ont entraîné la suspension temporaire de l'utilisation des gels de silicone en prothèse mammaire dans de nombreux pays, en attendant un complément d'informations. Même si cette mesure ne concerne pas l'utilisation dans d'autres domaines de la chirurgie reconstructrice, une matériovigilance s'impose néanmoins.

Polyuréthanes ^[87]

Le terme de polyuréthanes est un terme générique appliqué à des centaines de composés différents résultant de la réaction d'un di-isocyanate avec un polyol.

Leur intérêt comme biomatériaux est lié à la combinaison de propriétés élastiques et de propriétés de biocompatibilité, en particulier l'héocompatibilité.

Il est possible de faire varier leurs propriétés mécaniques de façon très large en changeant les produits de départ et les conditions de synthèse.

Les poly(éthers-uréthanes) dérivent habituellement du *poly(tetramethylene oxide)* (PTMO), ou du *poly(propylene oxide)* (PPO) ou du *poly(ethylene oxide)* (PEO), tandis que les poly(esters-uréthanes) dérivent de polyesters polyols comme les poly(caprolactones). L'extension de chaîne peut être réalisée à l'aide de composés comme les glycols, ou les diamines dont le 1,4-butanediol et l'éthylène diamine constituent les meilleurs exemples. La nature de l'extenseur de chaîne est très importante pour déterminer les propriétés du polymère, car il influe sur la flexibilité de la chaîne moléculaire, l'attraction intermoléculaire et la microstructure. Une autre caractéristique importante des élastomères de polyuréthane est qu'ils sont généralement constitués de copolymères à deux phases, ce qui leur a fait donner le nom de polyuréthanes segmentés. La dureté et le module du polymère seront augmentés si l'on augmente les taux d'isocyanates et d'extenseurs de chaîne.

Remarquables pour leur haute résistance, leur tenue à l'abrasion et à la déchirure, leur diversité d'emploi, les polyuréthanes ont été très employés dans le domaine cardiovasculaire (prothèses vasculaires, cathéters, isolation de stimulateurs cardiaques, valves cardiaques, cœur artificiel...) et comme vecteurs de médicaments.

Leur apparente thromborésistance serait liée à leur capacité d'adsorber de façon préférentielle la sérum-albumine.

La plus grande difficulté est leur sensibilité à la dégradation, car ce problème n'est pas limité aux poly(esters-uréthanes), ce qui a entraîné des échecs au niveau des fils de stimulateurs cardiaques et de prothèses vasculaires.

Il est bien connu actuellement que le groupe ester est sensible à l'hydrolyse, ce qui a fait que les premiers poly(esters-uréthanes) ont souffert de dégradation in vivo. La réalisation de poly(éthers-uréthanes) s'est avérée plus stable et a conduit au développement de polymères segmentés à base d'éthers dans le domaine médical dès les années 1970. Les noms commerciaux les plus communément rencontrés à cette époque sont certainement le Biomer®, le Pellethane® et le Tecoflex®.

Des progrès réalisés ces dernières années et, en particulier, des combinaisons de nouveaux additifs ont permis d'obtenir une résistance plus importante à l'hydrolyse et une grande souplesse d'emploi.

Les polyuréthanes correspondent eux aussi à de nombreux polymères différents dont la biocompatibilité peut varier considérablement. Certains sont stables, ne se dégradent pas dans l'organisme et présentent une bonne tolérance tissulaire (polyuréthanes-éthers, surtout les « segmentés ») ; d'autres sont susceptibles de se dégrader et d'induire des réactions tissulaires avec cellules géantes.

Différents types de polyuréthanes sont actuellement disponibles sur le marché : l'Avcothane® est un copolymère de polyuréthane et de polydiméthylsiloxane, le Biomer®, basé sur un polyéther du poly-1,4-butanediol, l'Omiderm® préparé par greffe de monomère hydrophile comme l'acrylamide et l'hydroxyéthylméthacrylate.

Le tableau IV résume les principales caractéristiques mécaniques de quelques polyuréthanes biomédicaux.

Une importante application des polyuréthanes réside dans la greffe de peau, lors du traitement des brûlures notamment. Une valeur moyenne de 7 à 6 MPa pour la résistance en traction et de 47 à 111 % pour la limite d'élongation sont des chiffres retenus en général pour cette dernière application. La perméabilité à l'oxygène est proche de celle de la peau naturelle et bien sûr l'héocompatibilité est tout à fait satisfaisante.

Les prothèses vasculaires constituent cependant leur plus grand domaine d'application. On les préfère aux polyesters ou au PTFE en raison de leurs propriétés du type élastomère, avec de bonnes caractéristiques mécaniques (en particulier élasticité et résistance à la corrosion, équivalents à ceux des vaisseaux naturels).

Enfin, un copoly-imide-uréthane de polytétraéthylène glycol s'est avéré particulièrement intéressant pour la réparation de lésions ostéocartilagineuses (Porimid®C) et le maintien du capital osseux alvéolaire après extraction dentaire (Porimid®D).

Autres élastomères

Des polypeptides élastomériques de synthèse (*bioelastics*) ont été développés. L'approche générale consiste à utiliser le polypentapeptide élastomérique (Val-Pro-Gly-Val-Gly)_n comme matrice, celle-ci étant ultérieurement modifiée pour acquérir les propriétés désirées. Le polyhexapeptide (Val-Ala-Pro-Gly-Val-Gly-Val)_n est ajouté ensuite soit en parallèle, soit en séquence, pour augmenter la résistance, le module d'élasticité et la facilité de manipulation.

Polymères acryliques

Les termes d'acryliques ou de résines acryliques sont employés pour désigner les polymères à base de dérivés des acides acrylique et méthacrylique, en particulier leurs esters avec divers alcools.

Polyméthacrylate de méthyle ^[70, 87]

Le PMMA a été parmi les premiers plastiques développés dans la deuxième et la troisième décades du XX^e siècle. Son emploi comme matériau implantable a été envisagé dès le début des années 1940 (réparation des pertes de substance crânienne, notamment par Zander). En chirurgie orthopédique, le PMMA a été utilisé à une large échelle lorsque les Judet introduisirent leurs prothèses de tête fémorale en Perspex® ou Plexiglass® en 1946. La polymérisation à froid, développée suite à des brevets français et allemands, grâce à des amines tertiaires accélérant la polymérisation initiée par des peroxydes, augmente encore les possibilités d'application. Dès le début des années 1950, un certain nombre de résines pour la restauration dentaire ont été mises sur le marché, fournissant aux dentistes un matériau polymérisant in situ et ayant la couleur de la dent. Les cranioplasties et autres interventions de chirurgie reconstructrice se trouvèrent simplifiées, puisqu'il n'était plus nécessaire de passer par l'intermédiaire de moulages en plâtre.

Ridley (1952) remarqua, par ailleurs, que les éclats de cockpits atteignant les yeux de pilotes de chasse étaient bien tolérés par les tissus oculaires. Ce fut le début de travaux qui devaient aboutir aux lentilles de contact et aux cristallins artificiels.

L'une des phases les plus importantes pour le développement des résines acryliques biomédicales a été certainement l'introduction, au début des

années 1960, du PMMA polymérisant à froid comme ciment à os par le chirurgien orthopédiste Charnley, guidé dans ses choix par son dentiste Smith, pour stabiliser les queues de prothèses fémorales ancrées dans le fémur.

Si de nombreuses autres applications ont été développées depuis, les principales demeurent cependant la fabrication des prothèses dentaires, les matériaux d'obturation, les lentilles intra-oculaires, la fixation des endoprothèses articulaires et la cranioplastie.

Les réactions biologiques à la présence d'un implant acrylique (habituellement PMMA) sont provoquées par les constituants du polymère à bas poids moléculaire (monomères, initiateurs, accélérateurs et stabilisants) et par les propriétés physiques du matériau (taille des particules des débris d'usure, élévation de température durant la polymérisation in situ et rigidité du matériau). La plupart des réactions produites par les composés à bas poids moléculaire surviennent peu de temps après l'implantation, qu'il s'agisse de toxicité locale et générale, ou d'hypersensibilité. À long terme, des réactions histologiques peuvent être produites par ces composés ou par les caractéristiques physiques de l'implant. Le monomère est plutôt toxique, l'effet le plus habituel et le plus sévère étant une chute transitoire de la pression artérielle. Des cas d'arrêt cardiaque ont aussi été rapportés. De ce fait, le chirurgien doit faire attention à mélanger soigneusement le ciment et à minimiser son contact avec les tissus adjacents lors de l'insertion dans la cavité osseuse.

La concentration maximale de méthacrylate de méthyle dans le sang après arthroplastie de la hanche est de l'ordre de 1 mg pour 100 mL, valeur bien inférieure à celles susceptibles d'entraîner des effets significatifs chez l'animal. En outre, le méthacrylate de méthyle disparaît rapidement de la circulation sanguine grâce au métabolisme (cycle des citrates).

Dans les tissus immédiatement adjacents au ciment, des concentrations maximales de 0,01 à 3 % en poids ont pu être mesurées. Elles sont donc supérieures aux limites de toxicité indiquées par les tests en culture cellulaire, ce qui signifie d'inévitables effets toxiques dans les tissus environnants.

Les monomères peuvent aussi causer des réactions allergiques (stomatites allergiques des patients porteurs de prothèses dentaires, dermites digitales des chirurgiens orthopédistes).

Enfin, selon les conditions de polymérisation, des résidus de composés auxiliaires comme l'hydroquinone, le dibenzoylperoxyde ou des amines aromatiques peuvent être retrouvés éventuellement à des taux allant de la partie par million (ppm) pour l'hydroquinone à environ 1 % pour le peroxyde ou les amines.

Les taux de libération sont relativement faibles (allant de 0,6 µg/cm²/j au début, à 0,002 µg/cm²/j après plusieurs semaines), mais ils ont pu poser problème (cas de la diméthylparatoluidine, en particulier). Tous ces composés sont des allergènes potentiels, mais les cas observés en clinique proviennent surtout d'autres applications que celles de matériaux implantés.

Les réactions aux débris d'usure sont plutôt spécifiques du type de particules que du matériau lui-même.

Les élévations thermiques observées lors de la polymérisation du ciment sont de l'ordre de 45 à 70 °C au niveau de l'interface os-ciment, ce qui peut poser problème lorsqu'on sait que les protéines coagulent à 56 °C et que le collagène se détériore à 70-72 °C. Cependant, il n'y a pas que la température qui doit être prise en considération, mais aussi le temps d'exposition.

Des réactions liées aux propriétés mécaniques ont également pu être observées.

En ce qui concerne les réactions histologiques à long terme, la nécrose de l'os et de la moelle au voisinage immédiat du ciment peut résulter de l'élévation thermique. La phase de réparation s'étale sur 3 semaines, le remplacement du tissu osseux par du tissu conjonctif pouvant aboutir à l'encapsulation de l'implant. La phase de stabilisation est caractérisée par une croissance osseuse en direction de l'implant et un remodelage osseux.

Au bout de 7 à 15 ans, un descellement peut se produire et son mécanisme reste encore partiellement mal compris (infection tardive, débris d'usure, séquelles de la chirurgie, mauvaise distribution des forces, résorption graduelle de l'os). Par ailleurs, une perturbation de la minéralisation de l'os directement adjacent au ciment peut s'observer et a été attribuée aux résidus de diméthylparatoluidine.

Les tissus mous paraissent avoir une tolérance équivalente ou même une meilleure tolérance que l'os aux résines acryliques. Si, au niveau oculaire, il n'y a jamais de formation de capsule avec les cristallins artificiels, dans tous les autres sites de l'organisme un implant solide de PMMA se voit toujours encapsulé ; l'épaisseur de la capsule, l'importance et la durée de l'infiltration par des cellules inflammatoires dépendent largement de facteurs mécaniques et géométriques, comme la mobilité ou l'existence d'aspérités.

Même si l'on admet des périodes d'induction de 20 à 25 ans pour la formation de tumeurs, l'absence de cas de tumeurs malignes liées à un implant de PMMA dans la littérature après plus de 40 ans d'utilisation est plutôt rassurante, la matricovigilance demeurant cependant de mise.

La large utilisation du ciment acrylique en dépit des problèmes évoqués (cf supra), réside dans sa manipulation rapide et aisée. Beaucoup d'efforts de

Tableau V. – Propriétés du polyméthacrylate de méthyle (PMMA) (d'après Park, 1984).

	Coulé	Moulé
Densité (g/mL)	1,17-1,20	1,17-1,20
Résistance à la traction (MPa)	1,48-1,50	1,49
Élongation (%)	55-80	48-70
Module d'élasticité (GPa)	3-7	3-10
Absorption d'eau (% , 24 h)	2,4-3,1	3,1

recherche ont été consacrés à d'éventuels substituts mais, jusqu'à présent, aucun ne s'est imposé. Quelques propriétés du PMMA sont indiquées dans le tableau V.

On a tenté d'apporter des améliorations en ajoutant par exemple des gels aqueux pour diminuer l'élévation thermique, mais des interférences avec les propriétés mécaniques ne sont pas exclues. On a essayé également de réduire la microporosité par des techniques de centrifugation et de préparation du ciment sous vide, qui semblent avoir fait leurs preuves. Des fibres de carbone peuvent améliorer la résistance et la rigidité, mais en accroissant la viscosité, ces charges peuvent gêner une bonne adaptation. Des fibres d'aramide (Kevlar®) ont aussi été testées pour des ciments orthopédiques ou dentaires. Pour augmenter la biocompatibilité des ciments à base de PMMA, certains ont proposé d'y incorporer une poudre vitrocéramique. Enfin, un biociment, réalisé sur la base d'un époxyde méthacrylate enrichi de vitrocéramique et de phosphate tricalcique en poudre, n'entraînerait pas de nécrose primaire et donnerait un contact direct avec l'os sans interposition de tissu conjonctif.

En ce qui concerne les applications maxillofaciales, les formes autopolymérisables peuvent être adaptées directement au contour de la dysmorphose à corriger, lorsque les matériaux préformés ne sont pas applicables. Elles sont plus largement utilisées pour corriger les pertes de substance craniofaciales que pour la face elle-même, particulièrement avec du matériel mélangé et polymérisé in situ. L'agression tissulaire engendrée par la température élevée de polymérisation représente un problème majeur lorsque l'attachement des tissus est plus souhaité que l'encapsulation. En outre, il entraîne une résorption osseuse lorsqu'il est placé sous contrainte au niveau de la mandibule (cas de certaines génioplasties).

Dans le contexte de l'implantologie orale, le PMMA a été employé tout d'abord tel quel, puis en tant que matrice de composites. Les charges utilisées dans ce type de matériau ont été rendues poreuses par l'utilisation d'agents moussants, comme la dinitrosopentaméthylène-tétramine. De bons résultats ont été rapportés par certains auteurs utilisant ces composites : résistance raisonnable, bonne biocompatibilité générale et formation d'une membrane pseudopériodontale avec des fibres de tissu conjonctif perpendiculaires à la surface de l'implant, mais cela ne semble pas être la règle générale. Des composites similaires à base d'acide polyacrylique ont aussi été développés comme implant radiculaire. Ils font appel à l'alumine comme charge et l'acide acrylique peut être polymérisé soit par la chaleur, soit par l'irradiation. Un tel composite exposé à l'eau présente un certain degré d'expansion et il a été suggéré que cela pourrait faciliter la rétention au niveau de la préparation alvéolaire.

Des réserves doivent cependant être formulées dans l'utilisation des polymères en tant qu'implants dentaires, car même si la conformation macromoléculaire se montre neutre dans le contact avec le tissu, des réactions physiologiques indésirables sont toujours à craindre en raison de la composition complexe et des additifs introduits lors de la synthèse (plastifiants, monomères résiduels...).

Plus récemment, des microsphères de silice ont été produites à partir de silicium, d'oxyde de bore et de traces d'oxyde de sodium. Ces microsphères subissent une lixiviation à l'aide d'acide et sont ensuite neutralisées, lavées, et incluses dans du PMMA créant ainsi une surface poreuse avec de nombreux pertuis et arêtes. De tels implants seraient bien acceptés par les tissus parodontaux des primates.

Nous citerons pour terminer l'utilisation de billes de ciment acrylique à la gentamycine dans le traitement de l'infection osseuse. C'est une méthode originale de comblement d'un foyer osseux infecté préalablement évité. Connaissant la propriété que possède un mélange méthacrylate de méthyle-sulfate de gentamicine de libérer progressivement l'antibiotique, on accroît cette propriété en réduisant le ciment sous forme de billes. On obtient ainsi des concentrations locales élevées d'antibiotique et ces billes sont faciles à enlever si, par la suite, on veut les remplacer après assèchement par de la greffe spongieuse. Des résultats particulièrement favorables ont été obtenus dans le traitement des ostéites localisées et des pseudarthroses infectées.

Hydrogels [87, 112]

Ils constituent une forme particulière de polymères implantables. Leur nom vient de leur affinité pour l'eau et de l'incorporation d'eau dans leur structure. Cette eau peut exister sous au moins trois formes structurales différentes, dépendant de la concentration d'eau dans l'hydrogel. Selon la prédominance de telle ou telle forme, l'énergie libre interfaciale et la biocompatibilité peuvent être affectées de façon significative.

Le polyhydroxyéthyl méthacrylate (PHEMA) est surtout employé pour la fabrication des lentilles de contact souples et d'implants intraoculaires. D'autres utilisations concernent la réalisation de ciments dentaires (avec addition d'apatite synthétique), de produits de comblement endodontiques biodégradables ainsi que l'immobilisation de molécules enzymatiques, de cellules et de médicaments. L'alcool polyvinylique (PVA) possède des propriétés hydrophiles, une résistance en traction, une résistance à l'usure et une perméabilité qui le rendent intéressant pour la réalisation de cartilage artificiel en chirurgie articulaire. Réalisant une membrane semi-perméable, il n'est pas perméable à l'acide hyaluronique et concentre aussi le fluide synovial dans l'articulation. Ces hydrogels de PVA peuvent être partiellement cristallisés par un processus de recuit avec déshydratation, qui augmente le module d'élasticité (en traction) lorsque le degré de cristallinité s'accroît.

Polyesters et polyamides

Propriétés générales et principales applications ^[44, 87, 117]

Les polyesters biomédicaux les plus utilisés sont les polymères thermoplastiques linéaires aromatiques et aliphatiques, comme le poly(éthylène téréphtalate) (PET ou Dacron®), l'acide polyglycolique (PGA), l'acide polylactique (PLA), la polydioxanone et les copolymères de PLA et PGA. La plupart des polyesters linéaires aliphatiques sont biodégradables dans l'environnement physiologique et sont utilisés comme matériaux de suture ou pour la libération contrôlée de médicaments. Plusieurs nouveaux polyesters aliphatiques biodégradables sont disponibles sur le marché pour des utilisations biomédicales : poly(β -hydroxybutyrate) et polyorthoesters. Nous reviendrons plus loin sur cette catégorie bien particulière de polymères.

Les polyamides sont également très employés comme matériaux biomédicaux. Leurs propriétés sont résumées dans le tableau VI. Les Nylon® sont généralement classés en deux groupes : aliphatiques et aromatiques avec de nombreux types disponibles. Les deux polyamides aromatiques (ou aramides) les plus connus sont l'Aramid® et le Kevlar®. Un polymère contenant à la fois des groupes esters et amides a été synthétisé plus récemment et testé in vitro et in vivo (Barrows, 1989).

Dans le domaine orthopédique, le Dacron® a été utilisé seul ou en combinaison avec d'autres matériaux (poly[2-hydroxyéthyl méthacrylate], silicone) pour la reconstruction tendineuse.

D'autres utilisations orthopédiques ont concerné le comblement de pertes de substance osseuses. La plupart des Nylon® aliphatiques ne conviennent pas pour l'usage orthopédique, car ils se détériorent à long terme. Des polyamides aromatiques, comme le Kevlar®, ont été testés comme prothèse tendineuse. D'autres utilisations du Nylon® ont concerné le remplacement de la tête fémorale, la réalisation de clous intramédullaires et de membranes pour l'arthroplastie du genou.

L'application médicale du Dacron® qui a connu le plus grand succès est sans conteste la chirurgie cardiovasculaire, avec les prothèses valvulaires et vasculaires, où l'acceptation biologique est en général meilleure que pour les polyamides.

Des mèches de Dacron® ont donné des résultats tout à fait satisfaisants dans la réparation des hernies inguinales et ventrales ainsi que dans la réparation des pertes de substance tissulaire de la paroi abdominale.

D'autres applications du Dacron® ont concerné la reconstruction trachéale (combinée à des fils d'acier ou des silicones), la reconstruction œsophagienne, la prothèse urétrale (renforcée par des silicones), la reconstruction du plancher orbitaire.

Les plaques de Nylon® 6 ont été utilisées pour traiter les fractures *blow-out* de l'orbite ; des mèches de Dacron® liées à des plaques de Nylon® ou de silicone peuvent faciliter la pénétration tissulaire empêchant la migration de l'implant orbitaire.

Le Dacron® a également été utilisé dans le remplacement des disques intervertébraux (corps central en silicone entre deux couches de mèches de Dacron® tissées et siliconées), mais des complications à type de résorption de l'os adjacent ou d'infection ont été observées.

Les polyamides (Nylon® PA-6 -6/6 -6/10 -11), présentent des biocompatibilités très variables selon la nature précise du polymère, son degré de pureté et selon la forme physique de l'implant. Ils sont susceptibles de s'imbiber d'eau extracellulaire et de subir une biodégradation à long terme par hydrolyse des fonctions amides, soit directe, soit sous l'action des enzymes protéolytiques. Si une telle biodégradation se produit, elle peut entraîner une perte de résistance mécanique et parfois, des fragmentations à l'origine de réactions tissulaires fibroblastiques avec cellules géantes.

Le PET (ou polyester) présente une bonne biocompatibilité. Il n'a guère tendance à s'imbiber d'eau et provoque une réaction histocytaire modérée avec formation d'une gaine de tissu fibreux à faible activité cellulaire. Il est toutefois susceptible de subir à la longue par sa fonction ester, une légère biodégradation par hydrolyse.

Tableau VI. – Propriétés des polyamides (d'après Park et Lakes, 1992).

Propriétés	Type				Aramid®	Kevlar®
	66	610	6	11		
Densité (g/cm ³)	1,14	1,09	1,13	1,05	1,30	1,45
Résistance à la traction (MPa)	76	55	83	59	120	2700
Élongation (%)	90	100	300	120	< 80	2,8
Module d'élasticité (GPa)	2,8	1,8	2,1	1,2	> 2,8	130
Température de ramollissement (°C)	265	220	215	185	275	

Biomatériaux polymériques de synthèse biorésorbables

[4, 26, 51, 54, 58, 87, 96, 97, 129, 132, 134, 138]

Par rapport aux polymères naturels (enzymatiquement dégradables dans l'organisme), ces polymères de synthèse offrent l'avantage d'être souvent moins immunogènes et plus biocompatibles.

Ils peuvent être préparés de façon reproductible dans des conditions de contrôle rigoureux et peuvent être fabriqués si nécessaire en quantité pratiquement illimitée.

Ces biomatériaux présentent l'intérêt d'être assimilables ou excrétables par l'organisme. De très nombreux matériaux potentiellement biorésorbables pour l'implantation ont été étudiés à travers le monde depuis une vingtaine d'années.

Parmi eux, les α -hydroxyacides ont été très étudiés : les plus communs d'entre eux sont l'acide glycolique, l'acide L-lactique et la dioxanone. L'acide glycolique, qui n'est pas optiquement actif, peut être polymérisé pour produire du PGA. La forme L de l'acide lactique est, quant à elle, polymérisée pour produire de l'acide poly-L lactique (PLLA).

Parmi les complications des polymères biorésorbables, des réactions tissulaires défavorables peuvent consister en une réaction inflammatoire plus ou moins marquée, une réaction à corps étranger ou une lyse osseuse. Elles peuvent être dues à la libération rapide des produits de dégradation excédant les possibilités locales d'élimination de l'organisme. Si les produits de dégradation sont de nature acide, une chute du pH local peut favoriser cette réaction.

Par ailleurs, les régions cristallines d'un polymère semi-cristallin biorésorbable (comme le PLLA), sont plus résistantes à la dégradation que les régions amorphes. Ainsi, durant l'hydrolyse, les régions amorphes se dégradent préférentiellement avec libération d'une multitude de fins cristallites pouvant être responsables d'une réaction physiologique retardée au PLLA.

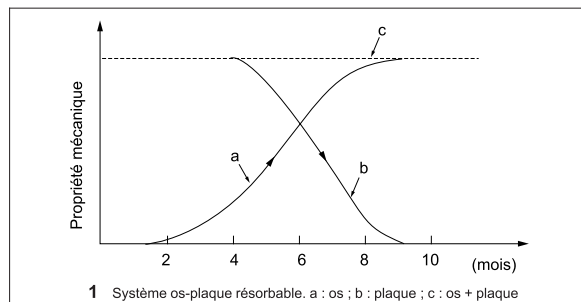
Les techniques habituelles de stérilisation à la vapeur ou à la chaleur sèche ne peuvent être appliquées aux matériels en polymères résorbables, car elles entraînent une déformation plastique et une dégradation hydrolytique importante. C'est pourquoi ces matériels sont presque exclusivement stérilisés à l'oxyde d'éthylène (ETO). Cette stérilisation est réalisée à des températures de l'ordre de 21 à 70 °C et à une humidité relative de 30 à 60 %. Les concentrations efficaces de gaz sont de l'ordre de 400 à 1 600 mg/L. L'ETO est utilisé sous forme pure ou sous forme de mélange 12/88 ou 20/80 % avec, respectivement, du gaz carbonique ou du fréon. La possibilité de formation de sous-produits dans le matériel stérilisé (éthylène diol ou éthylène chlorohydrine) et de possibles réactions chimiques entre le résidu gazeux présent dans le matériel stérilisé et les protéines tissulaires sont sources de préoccupation. Des procédés de traitement à la chaleur sous vide et/ou gaz inerte avec une atmosphère à basse humidité pourrait en représenter une solution à ce problème.

Polyesters aliphatiques

Les poly(α -hydroxyacides) comprennent notamment le PGA, le PLA et leurs copolymères. Leur grand avantage est leur dégradation par simple hydrolyse de la liaison ester en environnement aqueux (cas des fluides biologiques). En outre les produits de dégradation sont métabolisés en gaz carbonique et eau ou sont excrétés par les reins. Tandis que le PGA est hautement cristallin, la cristallinité se perd rapidement dans les copolymères PGA/PLA et ils tendent de ce fait à se dégrader plus rapidement que le PGA ou le PLA purs.

L'acide lactique existe sous deux formes stéréo-isomériques qui donnent naissance à quatre polymères morphologiquement distincts.

Le D-PLA et le L-PLA sont deux polymères de structure semi-cristalline, tandis que le D-PLA est un polymère racémique ayant une structure amorphe. Le méso-PLA peut être obtenu à partir du DL-lactide. Le PGA, le PLA et leurs copolymères sont très utilisés dans les sutures, la libération contrôlée et les implants orthopédiques. Le DL-PLA est habituellement utilisé pour la libération contrôlée où il est important d'avoir une dispersion homogène du médicament à l'intérieur d'une matrice monophasée. Le L-PLA est préféré quant à lui dans des applications où une grande résistance mécanique et une solidité sont requises (sutures, agrafes et matériels orthopédiques).



L'application potentielle d'implants biodégradables pour l'ostéosynthèse présente de nombreux avantages sur les matériels métalliques conventionnels. Idéalement, de tels implants pourraient permettre la fixation requise au stade précoce de la réparation des fractures et, plus tard, ils se dégraderaient progressivement en restaurant ainsi graduellement les contraintes à l'os (fig 1). En outre, ce matériel d'ostéosynthèse, une fois dégradé, n'aurait pas besoin d'être ôté, évitant ainsi les risques et le coût d'une deuxième intervention chirurgicale. Les matériaux métalliques, quant à eux, sont trop rigides par rapport à l'os cortical (le module de l'élasticité de l'os étant de 6 à 20 GPa et celui des métaux de l'ordre de 100 à 200 GPa) et perturbent le remodelage osseux par dérivation des contraintes (effet « bouclier »). Pour éviter ces phénomènes, on a tenté de développer des plaques métalliques à rigidité variable ou des matériaux composites à base de méthacrylate et de carbone, de fibre de verre et de polycarbonate, de fibre de carbone renforcées par du carbone, de PLLA et de carbone, ou enfin de polyhydroxybutyrate renforcé par de l'hydroxyapatite. Des plaques et des vis résorbables ont aussi été développées, le principal obstacle demeurant la réalisation d'une vitesse de dégradation adéquate telle que le matériel puisse maintenir des propriétés mécaniques suffisantes pendant au moins 4 mois, permettant ainsi une bonne minéralisation du cal. Les propriétés mécaniques de compliance relative des polymères biorésorbables par comparaison aux métaux, les problèmes de biocompatibilité qu'ils peuvent poser et le délicat contrôle du processus de dégradation restreignent leur usage actuel aux environnements où les contraintes de charge sont faibles (réduction de fractures des fragments osseux ou ostéocartilagineux de petite taille faiblement chargés en chirurgie orthopédique ou maxillofaciale). Des résultats particulièrement intéressants ont été rapportés, tant au point de vue de la biocompatibilité que de la biofonctionnalité, pour des plaques en copolymères d'acide polyglycolique et d'acide polylactique. Dans le domaine maxillofacial et orthopédique, ce sont l'acide glycolique et l'acide lactique. Des plaques en polydioxanone ont également été expérimentées. La polydioxanone présente, dans sa chaîne polymérique, outre la liaison ester, une liaison éther, expliquant son temps de résorption plus prolongé. Les produits de dégradation sont ici l'acide glycolique et le 1,2-glycol qui va être transformé par oxydation en l'acide correspondant. Il faut remarquer que les produits d'hydrolyse de ces biomatériaux, déjà largement utilisés comme matériels de suture, sont des éléments du métabolisme normal chez l'homme. En cas d'infection, il se produit une résorption prématurée du matériel avec cicatrisation osseuse de seconde intention et formation d'un cal hypertrophique.

Pour qu'une plaque biorésorbable approche la résistance ou la rigidité d'une plaque métallique, elle devra être plus volumineuse. Toutefois, une plaque trop volumineuse pourra être considérée comme difficilement acceptable esthétiquement dans certaines régions où la peau est fine (face, notamment). Cependant, les limitations relatives à la résistance du polymère peuvent être surmontées par un dessin approprié de l'implant.

Beaucoup d'autres matériaux biorésorbables sont actuellement à différents stades de développement et n'ont encore reçu que peu ou pas d'applications cliniques : polyglyconate, polyhydroxybutyrate, polyhydroxyvalérate, polyorthoesters et pseudopolypeptides basés sur la tyrosine.

Enfin, des copolymères PLA/PGA vecteurs de protéines (facteurs de croissance) ont été utilisés pour imprégner des implants en titane poreux et favoriser leur fixation à long terme.

Une autre utilisation des copolymères d'acide polyglycolique et d'acide lactique (polyglactine 910 ou Vicryl®) sous forme de treillis concerne la chirurgie parodontale, osseuse et mucogingivale.

Les sutures en polydioxanone ont une tenue plus longue que celles en PGA ou en PLA : elles conservent plus de la moitié de leur résistance originelle en traction après 4 semaines d'implantation alors que pour le PGA et le Vicryl® celle-ci disparaît totalement.

Des feuilles de polydioxanone de 0,25 ou 0,5 mm d'épaisseur ont été utilisées avec succès après perforation dans le traitement des fractures du plancher de l'orbite [83].

Pour la libération contrôlée, ce sont les copolymères poly(glycolide-lactide) et les polylactides qui sont les plus utilisés (véhicule d'antagonistes de l'alcool et des barbituriques, d'antibiotiques, d'antitumoraux, de contraceptifs, d'anesthésiques locaux, d'antipaludéens, de vaccins, d'hormones et d'enzymes).

Dans la réparation des nerfs, il est souhaitable de minimiser la réaction tissulaire fibroblastique, car elle empêche la régénération des nerfs endommagés. C'est pourquoi des tubes biodégradables en PGA, en PLA ou leurs copolymères, ont été employés, mais ils ne sont efficaces qu'en cas de perte de substance nerveuse inférieure à 1 cm.

Les polyesters biodégradables, comme le PGA, PLA et leurs copolymères prennent une importance croissante en chirurgie osseuse, que ce soit comme revêtement sur des matériaux non résorbables comme des fibres de carbone, pour améliorer leur manipulation, ou comme trame pour faciliter la régénération tissulaire.

Les propriétés mécaniques des polylactides sont résumées dans le tableau VII et le tableau VIII fournit des données sur la dégradation de divers polymères résorbables.

La poly(ϵ -caprolactone) (PCL) est un polyester aliphatique qui a été très étudié comme biomatériau potentiel. Il peut être dégradé par un mécanisme d'hydrolyse dans des conditions physiologiques et des fragments de PCL à poids moléculaire faible peuvent être englobés par les macrophages et y subir une dégradation intracellulaire. C'est un polymère semi-cristallin dont l'état est caoutchouteux à température ambiante et qui possède la propriété de former des mélanges compatibles avec de nombreux autres polymères. La dégradation se fait à un rythme beaucoup plus faible que le PLA et ces polymères peuvent ainsi être utilisés pour des systèmes à libération contrôlée restant actifs plus de 1 an. Ils sont également utilisés comme agrafes biodégradables. Ils ont aussi été proposés comme matériel d'interposition absorbable et non réactif pour ralentir la cicatrisation osseuse après ostéotomie.

Poly(orthoesters)

Les poly(orthoesters) (POE) sont une famille de polymères de synthèse hydrophobes, dégradables, qui peuvent subir un processus d'érosion limité à l'interface eau/polymères dans certaines conditions, d'où leur emploi essentiellement dans les systèmes à libération contrôlée, leur hydrolyse étant modulée par l'addition d'acides ou de bases.

Poly(anhydrides)

Ce sont des biomatériaux résorbables se dégradant par érosion de surface et sont employés essentiellement comme système à libération contrôlée, sans nécessiter d'incorporer des catalyseurs ou excipients divers pour la formulation.

Polyphosphazènes

Ce sont des polymères à haut poids moléculaire dont le squelette comprend une alternance d'atomes de phosphore et d'azote. Outre leur application pour la libération contrôlée de médicaments, ils ont été proposés comme matrice tridimensionnelle poreuse pour la régénération des tissus durs.

En conclusion, les applications biomédicales des polymères biorésorbables peuvent être classées en trois groupes : charpente temporaire ou support pour la régénération tissulaire, barrière temporaire, systèmes à libération contrôlée de médicaments.

Tableau VII. – Propriétés mécaniques des polylactides (d'après Gogolewski, 1992).

Matériau	Module de Young (GPa)	Résistance à la traction (GPa)
Os	7-40	0,09-0,12
Polylactides	3-5	0,06
Polylactides (orientés)	6-14	0,3-2,5
Polylactides/fibres de verre résorbables	8-30	0,20

Tableau VIII. – Dégradation de divers polymères résorbables (d'après Gogolewski, 1992).

Polymère (suture)	Résistance retenue (%/semaine)	Délai de perte totale de résistance (mois)	Délai de résorption complète (mois)
Polydioxanone (PDS®)	60/4	2	6
Poly(glycolide-co-triméthylène carbonate) (Maxon®)	40/6	2,5	6
Polyglycolide (Dexon®)	55/4		
Poly(glycolide-co-lactide) (Vicryl®)	17/4	1	4
	30/2	1	2
	30/3		
Poly(L-lactide) (non orienté)	40/8	3	12-36
Poly(L-lactide) (orienté)	88/5	12	12-48
Polyhydroxybutyrate/valérate (non orienté)	-	-	Intact à 36 mois

Tableau IX. – Polymères biodégradables actuellement en utilisation clinique ou expérimentale (d'après Hofmann et Wagner, 1993).

Polyglycolide (Dexon®, Medisorb®, Biofix®)
Poly lactide (Phusiline®, Polypin®)
Poly- <i>p</i> -dioxanone (PDS®, Ethipin®, Orthosorb®)
Copolymère glycolide/lactide (Vicryl®, Lactomer®, LactoSorb®)
Copolymère glycolide/triméthylène carbonate (Maxon®)
Polyhydroxybutyrate/valérate (Biopol®)
Polyanhydrides
Acides pseudopolymérisés
Polyorthoesters
Polyphosphazènes

Les sutures, les matériels d'ostéosynthèse (clous, vis et plaques), les greffes vasculaires, les guides de régénération nerveuse, les ligaments artificiels dégradables sont des exemples du premier groupe. La prévention de l'adhésion des tissus après chirurgie, les membranes en chirurgie parodontale et la peau artificielle sont des applications du deuxième groupe. La plus large application demeure bien sûr celle du troisième groupe (libération contrôlée).

La fixation temporaire (2 ou 3 mois) de prothèses orthopédiques pourrait constituer une application d'avenir là où la fixation par ciment n'est pas souhaitable (épaule, notamment).

Le tableau IX mentionne quelques polymères biodégradables en utilisation clinique ou expérimentale.

Polymères fluorocarbonés ^[87]

Les polymères fluorocarbonés comprennent un petit groupe de polymères basés sur un squelette carboné et des groupes latéraux fluorés ou associant le fluor à un autre halogène. La réaction directe entre le polyéthylène et la fluorine convertit le polyéthylène en PTFE ou Téflon®.

Polytétrafluoroéthylène

Le PTFE représente l'extrême de cette série en étant totalement fluoré. Comme la liaison carbone-fluor est très forte, il en résulte une exceptionnelle stabilité pour le PTFE, ce qui l'a fait sélectionner comme biomatériau. Les formulations commerciales décrites comme PTFE peuvent associer des copolymères de TFE et d'autres fluorocarbonés, destinés à optimiser les propriétés. La fabrication du PTFE n'est pas parmi les plus aisées, mais le produit final peut être facilement usiné. Le PTFE a la structure d'un polymère thermoplastique, mais son poids moléculaire et sa cristallinité sont si hauts qu'il ne peut pas être fabriqué par les processus de moulage ou d'extrusion généralement appliqués aux matériaux thermoplastiques. On utilise donc, pour le produire, l'agglomération par frittage, qui consiste à compacter la poudre fine sous des températures et des pressions très élevées. C'est probablement le plus inerte des matériaux plastiques et il a le plus bas coefficient de friction. En dépit de ses propriétés, son usage dans le corps humain est plutôt limité en raison de propriétés physiques médiocres (en particulier, sa tendance au fluage à froid). La résistance en traction est de 15-35 MPa, la résistance en compression de 10 MPa, la ductilité de 300 % et la résistance à l'impact de 150 J.m⁻¹. L'addition de charges aux polymères peut améliorer certaines de ces propriétés qui demeurent cependant plutôt faibles.

Le PTFE, polymère thermoplastique le plus inerte, ne contenant pas d'additifs, présente la meilleure biocompatibilité. Des études d'implantation sur la paroi abdominale du rat, sous forme de feuilles minces, ont montré que le PTFE ne provoque pas de réaction inflammatoire, n'adhère pas aux tissus adjacents, mais présente en surface, puis au sein du réseau polymère, des cellules normales de l'endothélium péritonéal. La feuille de PTFE augmente d'épaisseur et, fait surprenant, alors qu'avant implantation elle ne prenait pas les colorants histologiques, elle apparaît colorée, comme si le matériau avait été « adopté » par le milieu biologique.

Bien que le PTFE soit réputé comme très bien toléré en tant qu'implant massif solide, la libération de débris d'usure provoque dans les tissus une réaction de type granulome. L'emploi du PTFE n'est de ce fait pas souhaitable pour les applications comportant une mise en charge. Il a été utilisé comme prothèse ligamentaire, mais le retrait du polymère altère considérablement la capacité de reproduire les réponses mécaniques naturelles aux charges des ligaments, conduisant à l'instabilité. Il continuera cependant à être utilisé en attendant que de meilleurs matériels et matériaux fassent leurs preuves.

Dans une forme renforcée et expansée, il est utilisé comme substitut des vaisseaux sanguins et pour des prothèses otologiques. Le PTFE est utilisé pour la prothèse vasculaire depuis les années 1970, mais il ne convient que pour des diamètres supérieurs à 6 mm.

Des membranes non résorbables en PTFE expansé (e-PTFE, membrane Gore-Tex®) ou en PTFE dense (d-PTFE) sont également disponibles pour la régénération tissulaire guidée (RTG).

Le PTFE est souvent utilisé pour la réalisation d'implants de petit volume en reconstruction faciale et dans la chirurgie de l'oreille moyenne.

Tableau X. – Propriétés des polyéthylènes (d'après Park et Lakes, 1992 et Eyerer et al, 1990).

Propriétés	Basse densité	Haute densité	UHMWPE
Poids moléculaire (g/mol)	3 à 4 × 10 ³	5 × 10 ⁵	2 × 10 ⁶
Densité (g/cm ³)	0,90-0,92	0,92-0,96	0,96-0,99
Résistance en traction (MPa)	7,6	23-40	27-50
Élongation (%)	150	400-500	200-250
Module d'élasticité (MPa)	96-260	410-1240	1800-2700
Cristallinité (%)	60-70	70-80	70-90

UHMWPE : polyéthylène à poids moléculaire ultrahaut.

Le PTFE-poudre mélangé avec de la glycérine a aussi été injecté dans le larynx, avec des résultats satisfaisants, pour améliorer la phonation en cas de paralysie unilatérale des cordes vocales.

Perfluorocarbonés

Une autre utilisation de la famille des PTFE consiste en la réalisation de substituts sanguins grâce à des perfluorocarbonés. La perfluorodécane est considérée comme ayant la meilleure biocompatibilité, bien qu'elle ne s'émulsifie pas aussi facilement. La biocompatibilité peut poser problème, notamment quant aux effets sur la biochimie hépatique et le système immunitaire. Cependant, les perfluorocarbonés demeurent des substances très attractives pour des applications comme la perfusion et l'imagerie tissulaires, la préservation d'organes et la thérapeutique anticancéreuse.

Polyéthylènes ^[10, 87]

Ils sont produits sous différents types : polyéthylène à basse densité (LDPE), à haute densité (HDPE), et à ultrahaute densité (UHMWPE) en fonction de leur cristallinité, le dernier matériau étant un HDPE avec un poids moléculaire de l'ordre de 2 à 10 × 10⁶ g/mol.

L'UHMWPE a des avantages suivants :

- très bonnes propriétés de glissement ;
- exceptionnelle résistance à l'impact, même à basse température ;
- bonne résistance à la fatigue cyclique et bonne biocompatibilité.

Ses inconvénients sont les suivants : fluage important, basse rigidité, résistance à l'usure modeste bien que supérieure à celle de tous les autres polymères, faible stabilité à l'oxydation. L'action combinée des contraintes chimiques et mécaniques dans l'organisme aboutit à des changements locaux de densité de l'UHMWPE pouvant entraîner une certaine fragilité et réduire la résistance à la fatigue et à l'humidité. Des variations dans les conditions de synthèse permettent d'accroître le poids moléculaire moyen. L'optimisation des processus de fabrication sous haute pression permet d'accroître la résistance au fluage, la rigidité et les performances en glissement. En faisant varier la durée d'irradiation et la dose et en utilisant une atmosphère inerte, il est possible d'obtenir une stérilisation fiable et de minimiser l'altération du matériau. Le polyéthylène reste l'un des plus importants matériaux pour l'implantation, surtout pour les implants orthopédiques. Les principales propriétés des polyéthylènes sont résumées dans le tableau X.

Le premier polyéthylène a été réalisé en 1939 en faisant réagir l'éthylène gazeux à haute pression (100-300 MPa) en présence d'un catalyseur (peroxyde) destiné à initier la polymérisation. Ce procédé permet d'obtenir du LDPE. En utilisant des catalyseurs de Ziegler (organométalliques, oxyde de chrome, oxyde de vanadium ou de molybdène), il est possible de produire à basse pression (10 MPa) du HDPE. Ce polymère est une molécule essentiellement linéaire, avec peu de chaînes latérales. Le résultat en est un accroissement de la densité et de la cristallinité.

L'UHMWPE a été largement utilisé pour les implants orthopédiques, en particulier pour les surfaces portantes articulaires (prothèse de hanche ou de genou). Ce matériau n'a pas de solvant connu à température ambiante et, de ce fait, seul un frittage à haute température et haute pression peut être utilisé pour obtenir les produits désirés. Les procédés conventionnels d'extrusion et de moulage sont difficiles à employer dans ce cas.

Les polyéthylènes à haut poids moléculaire ont de meilleures propriétés mécaniques (résistance à la traction et à l'impaction), mais seuls les polymères à haute densité et à poids moléculaire ultrahaut sont à la fois bien acceptés par les tissus et capables de performances mécaniques appropriées. Les LDPE ont d'autres utilisations et donnent lieu à des réponses tissulaires peu marquées. Le polyéthylène à poids moléculaire ultrahaut et à haute densité est utilisé comme standard de comparaison dans les tests de toxicité des biomatériaux. Il est résistant à tous les acides, les bases, les substances chimiques inorganiques et insoluble à la température ambiante. Il a un coefficient très bas de friction et une résistance à l'usure remarquable. Certaines des parties articulaires en polyéthylène à haute densité peuvent, en outre, être renforcées par l'incorporation de fibres de carbone. Il est important que ces produits proviennent de fabricants fiables. Les résultats à long terme

rèvelent, comme pour d’autres matériaux, des problèmes de dégradation (avec, notamment, des phénomènes de captation des lipides). Enfin, leur surface est malheureusement thrombogène, ce qui, joint à leur rigidité relative, limite leur utilisation dans le domaine cardiovasculaire. D’autres applications comprennent les implants otologiques, ainsi que les filets utilisés pour réparer la paroi abdominale et le diaphragme.

En chirurgie maxillofaciale et plastique, leur utilisation s’est raréfiée depuis l’apparition de silicones, malgré qu’ils soient bien tolérés, non cancérogènes et de manipulation aisée (découpe, meulage) en salle d’opération. Après une réponse initiale inflammatoire, suivie par une réaction minime à corps étranger, une mince capsule (1 à 2 cellules d’épaisseur) enveloppe le plastique. L’analyse d’implants en polyéthylène mis en place 18 à 32 ans auparavant a montré un certain degré d’oxydation chimique, mais une excellente acceptation clinique (réaction tissulaire minimale).

Le polyéthylène est chimiquement inerte, mais le plus souvent additionné d’antioxydants. Sa biocompatibilité est bonne, surtout s’il s’agit de HDPE de très haut poids moléculaire. En implantation abdominale sous forme de feuille, le polyéthylène n’adhère pas ou très peu aux tissus adjacents et se recouvre de cellules normales de l’endothélium péritonéal. En revanche, sous forme de mousse, il induit une infiltration fibroblastique entraînant fendillement, déformation et perte de souplesse.

Des HDPE poreux, favorisant la pénétration d’os et de tissu mou, ont aussi été testés comme revêtements d’implants dentaires à cœur métallique.

Thermoplastiques à haute résistance

Polyacétals, polysulfones, polycarbonates [87, 135]

Plus récemment, de nouveaux matériaux polymériques ont été développés avec des propriétés se rapprochant de celles des métaux légers. Ces polymères ont d’intéressantes propriétés mécaniques, thermiques et chimiques dues à la rigidification de leurs chaînes de base. Les polyacétals et les polysulfones ont été testés comme matériaux d’implant ; les polycarbonates ont trouvé des applications dans les matériels d’assistance cardiorespiratoire, l’emballage alimentaire, etc.

Les *polyacétals* sont des résines thermoplastiques obtenues par polymérisation du formaldéhyde. Le polyformaldéhyde (polyoxylméthylène) est bien connu sous le nom de Delrin®. Ces polymères ont un poids moléculaire raisonnablement élevé (supérieur à 20 000 g/mol) et de très bonnes propriétés mécaniques. Le Delrin® possède une importante résistance mécanique, un bon comportement au fluage, une bonne tenue en fatigue et est facile à fabriquer. Il a été proposé comme alternative possible au UHMWPE pour les surfaces de glissement en prothèse articulaire. Cependant, la résistance à l’usure est moindre que celle du UHMWPE, avec une réaction tissulaire plus marquée. Leur utilisation essentielle est actuellement les *stents* et les anneaux valvulaires en chirurgie cardiovasculaire.

Parmi les *polysulfones*, le plus utile est préparé par réaction du sel disodique de bisphénol A (2, 2-[4-hydroxyphénol] propane) avec le 4, 4’-dichlorodiphénylsulfone.

Ces polymères ont une haute stabilité thermique et présentent des propriétés mécaniques tout à fait intéressantes, une bonne résistance à l’hydrolyse et une biocompatibilité qualifiée d’excellente, bien que des travaux récents aient montré une possible inhibition de l’ostéogénèse.

Ils ont été testés comme matériaux de revêtement poreux pour implants osseux et dentaires. Les porosités interconnectées des polysulfones produits par frittage ont un diamètre de 40 à 400 µm. Le module d’élasticité est plusieurs fois supérieur à celui du UHMWPE et la résistance en traction, environ le double.

L’addition de 30 % en poids de fibre de carbone peut sextupler le module d’élasticité et celle de 20 % en poids de phosphate tricalcique peut améliorer la réponse tissulaire d’implants dentaires.

Ils présentent un module d’élasticité assez bas pour permettre un remodelage osseux proche de la normale dans les pores de l’implant, et assez élevé pour empêcher la distorsion de la structure poreuse lors de la mise en place et de la mise en charge, ainsi qu’une résistance au cisaillement à l’interface voisine de celle obtenue avec des métaux poreux tels que le titane. On les utilise comme revêtements de queues de prothèses fémorales ou d’implants dentaires à âme métallique (acier inoxydable, titane).

D’autres utilisations des polysulfones concernent des composants de *pacemakers* et de valves cardiaques, des implants neurologiques et enfin l’instrumentation médicale.

Un aspect problématique des implants métalliques revêtus de polymères poreux est la résistance limitée de l’attachement à la partie métallique (des résines à base de méthylméthacrylate et de tributylborane ont été proposées pour l’améliorer). En revanche, un des avantages potentiels des revêtements en polymères poreux réside dans leurs bonnes possibilités d’adaptation au niveau des cavités préparées.

Tableau XI. – Propriétés des polyacétals, polysulfones et polycarbonates (d’après Park et Lakes, 1992).

	Polyacétal (Delrin®)	Polysulfone (Udel®)	Polycarbonate (Lexan®)
Densité (g/cm³)	1,425	1,24	1,20
Résistance à la traction (MPa)	70	70	63
Élongation (%)	15-75	50-100	60-100
Module d’élasticité (GPa)	3,65	2,52	2,45
Absorption d’eau (% , 24 heures)	0,25	0,3	0,3

Les *polycarbonates* sont des polymères résistants, amorphes et transparents préparés par réaction du bisphénol A et du diphenyl carbonate. Le plus connu porte le nom commercial de Lexan®.

Le tableau XI résume les principales propriétés des polyacétals, polysulfones et polycarbonates.

Polyéthers éthercétones (PEEK) [48]

Les PEEK à haut poids moléculaire ont été développés en 1978 par la firme ICI (Victrex®) en Angleterre pour l’isolation de câbles à haute température. Ce sont des polymères thermoplastiques, visqueux et cristallins (degré de cristallinité maximal : 48 %).

Ils possèdent d’excellentes propriétés mécaniques (notamment tribologiques), une bonne stabilité dans l’environnement biologique, une biocompatibilité satisfaisante, mais posent certains problèmes de fabrication (température de fusion élevée, solubles uniquement dans les acides forts à température ordinaire). Une possibilité de préparation des PEEK est la polycondensation de 4,4’-difluorobenzophénone et d’hydroquinone à 320 °C en présence de diphénylsulfone et de carbonate de potassium. Les PEEK peuvent être produits sous des formes variées grâce aux technologies modernes de mise en œuvre des thermoplastiques. Des produits d’extrusion et d’injection sont surtout utilisés. Les propriétés mécaniques des PEEK peuvent être encore améliorées par les fibres ou des particules de renforcement. En raison des propriétés mécaniques modulables, de leur résistance chimique importante et de leur mise en œuvre sans additif, les PEEK renforcés par des fibres de carbone représentent un matériau intéressant pour l’utilisation médicale. Le tableau XII indique quelques propriétés physiques et mécaniques des PEEK et des PEEK renforcés (implants pour la chirurgie dentaire et maxillofaciale, prothèses de hanche, plaques d’ostéosynthèse).

En raison des utilisations potentielles des PEEK renforcés par des fibres de carbone pour des implants mis en charge, différents tests ont été entrepris. L’estimation de l’activité de la lactico-déshydrogénase (LDH) en cultures cellulaires de fibroblastes de souris a montré une très bonne biocompatibilité in vitro. L’étude d’ostéoblastes en culture a montré que les PEEK ne sont pas cytotoxiques. Des expérimentations in vitro sur la résistance à long terme de PEEK ont montré une résistance au cisaillement et à la compression inchangée après 5 000 heures de vieillissement en liquide physiologique.

Dans les expérimentations in vivo, on a observé pour des implants une réaction non spécifique à corps étranger semblable à celle du UHMWPE. Des échantillons cylindriques de PEEK implantés dans le tissu musculaire sont bien tolérés après 12 semaines. Des plaques d’ostéosynthèse en PEEK renforcées de fibres de carbone courtes ont également été testées in vivo. Là aussi, après 12 semaines d’implantation, on observe une réaction à corps étranger non spécifique. La guérison de la fracture se réalise après formation d’un cal et la plaque suffit à assurer une protection mécanique suffisante pendant la réparation. Au cours d’expérimentations in vivo de films de PEEK, aucune réaction à corps étranger n’a pu être mise en évidence après 7 jours d’implantation.

Tableau XII. – Quelques propriétés physiques et mécaniques des polyéthers éthercétones (PEEK) et des PEEK renforcés.

Propriétés	PEEK	PEEK avec 30 % de fibre de carbone
Densité (g/cm³)	1,32	1,44
Résistance à la traction (MPa)	1,00	210
Extension à 25 °C (%)	50-150	1,3
Module d’élasticité en traction (MPa)	3700	-
Module d’élasticité en flexion (MPa)	3700-3800	13 000-21 000
Absorption (%) après 24 heures à 40 % de saturation complète	0,15 0,44	0,15 -
Température de transition vitreuse (°C)	143	-
Température de fusion (°C)	334	-
Température d’utilisation (°C) sans contrainte mécanique à l’air à long terme	250	250

Thermodurcissables

Résines époxy

L'époxy est le seul plastique thermodurcissable qui ait été implanté avec succès, notamment comme encapsulant pour les matériels électroniques.

Triazines ^[48]

À base d'aldéhydes et de cétones, ces résines comportent le noyau azine. Renforcées par des fibres de carbone, elles ont été proposées en Allemagne pour la réalisation de cupules sans ciment de prothèses de hanche. Des pertes de substances ont toutefois été observées au niveau du biomatériau après 4 ans d'implantation.

Composites ^[15, 32, 87, 109, 110, 126]

Si les polymères ont une faible rigidité, leur résistance mécanique ne leur permet pas toujours de supporter, ne serait-ce que temporairement, les contraintes squelettiques. Cette situation peut être améliorée en renforçant ces matériaux par des fibres, pour atteindre des propriétés mécaniques élevées, tout en conservant un bas module d'élasticité. Les performances mécaniques obtenues peuvent être si élevées que la technologie aéronautique utilise ce type de matériau depuis de nombreuses années. Les matériaux composites comportent trois éléments : la matrice, les fibres de renforcement et l'interface fibres/matrice. Il faut bien être conscient que la multiplication des interfaces n'est pas sans compliquer les problèmes de biocompatibilité.

Bien qu'il existe des combinaisons traditionnelles, comme les fibres de verre dans la résine époxy, il existe en fait un nombre infini de matériaux composites réalisables. Un certain nombre de combinaisons matrice/charge ont été essayées pour des applications encore limitées en chirurgie osseuse (tableau XIII).

Des combinaisons de polymères et d'autres catégories de biomatériaux synthétiques sont constamment proposées. Certains composites ont déjà été évoqués dans les paragraphes précédents. D'autres sont développés ici. Plusieurs types de polymères parmi les plus inertes ont été combinés avec des particules ou des fibres de carbone, d'alumine, d'hydroxyapatite et de vitrocéramique. Certains sont poreux, d'autres se présentent sous la forme de composites structuraux solides.

Dans certains cas, des polymères biodégradables, comme l'alcool polyvinylique (PVA), les polylactides ou polyglycolides, les cyanoacrylates ou d'autres formes hydratables ont été combinées avec des particules ou des fibres biodégradables de phosphate de calcium pour des applications variées (charpente structurale, plaques, vis...). La biorésorption de tout le système, après que les tissus se soient reformés et remodelés de façon adéquate, paraît offrir des avantages significatifs.

Composites à base de polyuréthannes

Un treillis en Dacron® (PET) recouvert de polyuréthane, réalisant un matériau relativement non poreux et non biodégradable, a été proposé comme matériau de reconstruction destiné à supporter des greffes d'os autogènes ou d'os broyés pour la reconstruction mandibulaire et craniofaciale. Il est bien connu que, lorsque des greffes osseuses sont utilisées isolément pour améliorer les contours faciaux, il se produit souvent une résorption imprévisible engendrant souvent des modifications non souhaitées au niveau des contours. Une armature externe réalisée avec cet élastomère permet d'éliminer ce problème et fournit une matrice maintenant en place les particules osseuses.

Les avantages de l'os autogène sont ainsi associés à ceux des matériaux alloplastiques, optimisant l'aspect de la reconstruction.

Composites à base d'acryliques

Des copolymères de N-vinylpyrrolidone polymérisables par irradiation UV ont été testés en vue d'applications comme pansements et adhésifs tissulaires.

Tableau XIII. – Quelques applications des composites (d'après Black, 1988).

Matrice	Charge	Application
Carbone	Fibre de carbone	Composant de prothèse articulaire
Époxy	Fibre de graphite	Plaque d'ostéosynthèse
UHMWPE	Fibre de carbone	Composant de prothèse articulaire
UHMWPE	HA	Composant de prothèse articulaire
Acide polylactique-polyglycolique	Fibre de carbone	Composant de prothèse articulaire
Polyméthacrylate de méthyle	Fibre de carbone	Plaque d'ostéosynthèse partiellement résorbable
Polytétrafluoroéthylène	Fibre de carbone	Ciment à os
Polyhydroxyéthyle méthacrylate	Polyéthylène téréphthalate	Revêtement poreux en prothèse articulaire
Silicone	Polyamide	Prothèse tendineuse
		Prothèse tendineuse

UHMWPE : polyéthylène de ultrahaute densité.

Un polymère à base de PEMA et de tétrahydrofur-furyleméthacrylate (THFMA) a été proposé comme substitut cartilagineux (Reissis et al, 1994).

BOP®

C'est un copolymère de synthèse inerte, en principe non antigénique et non tératogénique, utilisé depuis 1974 en chirurgie (d'abord en URSS, puis en Europe et au Mexique). Il peut se présenter sous trois formes : fibre, bâton, sirop-poudre.

Dans sa forme fibre-bâton, c'est un composite, car il associe des faisceaux de fibres de polyamide au sein d'une matrice composée à 90 % par un copolymère de 1-vinyl-2-pyrrolidone (NVP) et à 10 % par du gluconate de calcium. Selon ses concepteurs, ce biomatériau est partiellement biorésorbable et ostéoconducteur (mais non ostéo-inducteur) ; il n'est pas radio-opaque, le poids moléculaire moyen est de l'ordre de 80 000.

La polymérisation n'est pas exothermique et le matériau adhère à l'os, ne nécessitant pas de moyen de fixation complémentaire. Il est possible d'incorporer un antibiotique au moment de la préparation, le relargage de l'antibiotique est constaté pendant 3 à 4 semaines. Toutes ces formes sont stérilisées par rayonnement γ .

Implanté dans l'organisme, le gluconate de calcium se solubilise et la dissolution crée une structure poreuse propice à l'envahissement cellulaire. Le copolymère subit une hydrolyse puis une phagocytose. Les fibres de polyamide non résorbables sont dilacérées puis intégrées dans la matrice osseuse néoformée. On n'observe pas de granulome inflammatoire et un front d'ossification progresse lentement au contact du copolymère, qui se dégrade lentement et partiellement. Des travaux plus récents ont noté la présence de nombreuses cellules géantes après implantation à court et à long termes chez le lapin, probablement en rapport avec la dégradation du matériel in vivo. Des essais de toxicité à partir des substances de base et des produits finis ont confirmé l'absence d'effets toxiques à moyen et long terme. L'utilisation proposée de ce biomatériau pour le comblement de perte de substance a été assez large dans les domaines maxillofacial, orthopédique et traumatologique, tout spécialement dans la chirurgie rachidienne, étant donné sa très bonne résistance mécanique et en chirurgie esthétique (*lifting* facial sous-périosté ; greffe d'apposition sous-périostée), étant donné sa grande adaptabilité, sa facilité de manipulation, sa stabilité volumique (sous réserve du contrôle de l'infection) et sa bonne tolérance biologique ^[109].

Radiologiquement, il faut un délai de 8 à 15 mois pour objectiver une repousse osseuse.

HTR® (hard tissue replacement)

Dans les années 1970 une racine en polymère poreux a été développée aux États-Unis : il s'agit du HTR®, constitué essentiellement de PMMA, de PHEMA et d'hydroxyde de calcium. Le HTR® a fait l'objet d'une évaluation plus récente qui a démontré l'absence d'inflammation significative dans 93 % des sites osseux, 78 % des sites conjonctifs et 100 % de sites musculaires. L'attachement physique se produisait dans 71 % de sites osseux, 44 % de sites conjonctifs et 14 % de sites musculaires. La densité de l'os néoformé est apparue plus importante par rapport aux contrôles. Cependant, aucune formation d'os métaplasique n'a été observée dans les sites non osseux, indiquant que ce matériau n'est pas ostéogénique. Diverses applications ont été proposées en chirurgies orale et maxillofaciale (comblement, reconstruction), où sa bonne biocompatibilité a été confirmée, les capacités ostéoconductrices étant plus manifestes lorsque les implants étaient au contact de surfaces d'os spongieux.

Composites à base de PTFE

Si très peu de matériaux ont été développés spécifiquement pour l'implantation dans l'organisme, il en existe cependant un, le Proplast®. Il s'agit de composites de PTFE et de fibres de graphite (Proplast® I) ou de particules d'alumine. Son objectif initial était la réalisation d'un revêtement sur les prothèses orthopédiques, pour obtenir une interface résiliante entre les métaux rigides et l'os. Mais il est rapidement apparu que les propriétés mécaniques n'étaient pas appropriées pour ce type d'applications soumises à fortes contraintes. Des utilisations ont été envisagées en chirurgie

maxillofaciale, notamment pour la prothèse temporomandibulaire partielle ou totale. Certains chirurgiens ont largement employé ce biomatériau, en particulier aux États-Unis, mais des problèmes mécaniques sont survenus et ont abouti au retrait du marché dans cette application.

Composites à base de polyéthylène [56]

Enfin, des composites à base de HDPE et d'hydroxyapatite se sont avérés posséder des propriétés mécaniques voisines de celles de l'os cortical. Un substitut ossiculaire réalisé en ces matériaux (Hapex®) a été récemment mis sur le marché. Une autre application a été celle de planchers orbitaires.

Revêtements à base de polymères de synthèse

Polycétals, polyéthylènes, polysulfones et PTFE ont été envisagés comme matériaux de revêtements (sous forme poreuse ou texturée) pour améliorer la fixation des composants de prothèses de hanche (acétabulaires ou fémorales). Toutefois, l'expérience clinique de tels revêtements est relativement limitée et de courte durée. L'acceptation biologique de ces surfaces polymériques par l'os et la durabilité mécanique des polymères dans le cas des remplacements articulaires majeurs font encore l'objet d'investigations.

Si les revêtements polymériques paraissent intéressants pour réduire les interfaces abruptes, faciliter l'adaptation os-implant et réduire l'effet « bouclier », deux problèmes principaux limitent à l'heure actuelle leur utilisation :

- d'une part, il n'existe pas vraiment de résine plastique, même de haute densité, capable de résister à la fois aux contraintes mécaniques et à l'imbibition prolongée par les fluides biologiques ;
- d'autre part, l'adhérence aux substrats métalliques de tels revêtements demeure limitée et son augmentation implique l'adjonction d'agents souvent très toxiques (les méthodes de greffage pourraient représenter une solution d'avenir).

Perspectives

L'utilisation de polymères de synthèse et de composites continue de s'accroître dans le domaine des biomatériaux. Les polymères renforcés par fibres offrent l'avantage de pouvoir se conformer aux propriétés des tissus, d'être anisotropes en ce qui concerne les caractéristiques mécaniques, de

pouvoir être utilisés sous forme de revêtement pour l'attachement tissulaire et de pouvoir être fabriqués à coût relativement bas.

Les recherches relatives aux biomatériaux polymériques en général s'orientent vers :

- la réalisation de polymères fonctionnels, c'est-à-dire susceptibles d'avoir une fonction chimique particulière à l'interface matériau-tissu vivant (par exemple la capacité d'interaction avec les ostéoblastes et/ou les fibroblastes) pour favoriser la réparation osseuse ou ligamentaire. Des groupements ionisés peuvent ainsi être fixés sur le polymère (par exemple orthophosphates, carbonates, carboxylates...). La fonctionnalité peut également être obtenue par la modification de l'état de surface par implantation ionique (par exemple, d'ions argent pour réduire le risque d'infection) ;
 - la recherche de polymères résorbables, tels que les copolymères d'acide lactique et d'acide glycolique, utilisables en chirurgie traumatologique pour l'ostéogénèse résorbable ou encore les polyanhydrides et/ou polyaminoacides, qui sont utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour les formes à effet retard de médicaments.
- Parmi les principaux problèmes mal résolus avec les polymères, on peut citer les suivants :
- l'instabilité aux rayons γ ;
 - la réactivité à certains types de médicaments ;
 - la variabilité de chaque lot ;
 - la compatibilité tissulaire ;
 - la stabilité hydrolytique ;
 - la calcification ;
 - les risques liés aux additifs ou composants de bas poids moléculaire dus aux produits de dégradation in vivo, aux produits résiduels de stérilisation ;
 - le comportement en fonction à long terme ;
 - le manque de base de données adaptée à l'évaluation pratique des propriétés de la masse et de la surface, des additifs, de la réactivité des tissus mous, des interactions avec le sang, de la mutagénicité, de la carcinogénicité et de la stérilisabilité ;
 - le manque de standards appropriés.

Cependant, l'expérience à long terme, les intéressants profils de biocompatibilité ainsi que la possibilité de contrôler les propriétés grâce à des structures composites pour les adapter aux applications cliniques continuent à faire des polymères et composites d'excellents candidats pour les applications dans le domaine des biomatériaux. Une extension des applications de cette classe de biomatériaux est, même très vraisemblablement, à attendre dans les prochaines années.

Biomatériaux d'origine biologique

Biomatériaux d'origine végétale

Arbres d'Europe (bouleau, chêne) et d'Afrique (ébène vert) [2, 87, 99]

Le bois est un biomatériau polymérique naturel réalisant un composite tridimensionnel dont chacun des constituants majeurs apporte sa contribution spécifique (cellulose, hémicellulose, lignine). La paroi cellulaire peut être considérée comme un composite (matrice : lignine et hémicellulose) renforcé par fibres (microfibrilles de cellulose), avec une structure de type « sandwich », mais aussi comme un réseau polymérique interpénétré [99]. Concernant les propriétés mécaniques, le bois peut s'avérer plus efficace que l'acier, notamment pour un composant léger chargé en flexion [2].

En Autriche, des cylindres de différentes espèces de bois d'Europe (frêne, bouleau, chêne) et d'Afrique (ébène vert) ont été implantés dans le tibia de lapin. Ces implants, qui présentent une résistance en traction et des propriétés élastiques similaires à celles de l'os, n'ont causé aucune réaction toxique ou allergique. Après une réaction à corps étranger diminuant avec le temps, des travées d'os néoformé ont été mises en évidence autour des implants et à l'intérieur des pores. La formation d'os se produisait en contact étroit avec la surface du bois et après 14 à 32 semaines d'implantation, de l'os mature de type lamellaire et des ostéomes ont été retrouvés dans certains pores. Le bois lui-même ne semblait pas altéré durant la période d'observation. Il en a été conclu que des espèces sélectionnées de bois pouvaient fournir un matériau convenant à l'implantation et susceptible d'ancrage par pénétration osseuse. Ce biomatériau, de manipulation simple et façonnable à la demande, a été utilisé en clinique pour le comblement de pertes de substances diaphysaires après résection tumorale. En conjonction avec une fixation simultanée par plaque, cette méthode peut être considérée comme une alternative au remplissage avec du ciment.

Graminées arborescentes d'Asie (bambou) [71]

Le bambou, comme le bois, possède des propriétés mécaniques longitudinales proches de celles de l'os humain. Ses composants potentiellement cytotoxiques peuvent être aisément écartés par extraction à l'éthanol et au méthanol.

En outre, il possède un avantage supplémentaire par rapport au bois : celui de contenir du silicium en surface (côtés externe et interne de la tige), le rôle important de ce dernier dans le processus de liaison à l'os étant bien connu.

Ce matériau composite naturel peu coûteux a été étudié en Chine et en Hollande par Li et al [71] qui ont également réalisé à sa surface des revêtements en céramique bioactive destinés à favoriser l'ostéo-intégration.

Squelettes calcifiés d'algues rouges (Corallina officinalis) [38]

Les travaux d'Ewers et al [38] à Vienne et Kiel chez le rat ont démontré l'intérêt de ce matériau qui possède une large surface spécifique et une porosité interconnectée (10 à 30 μm) favorisant l'ostéogénèse et l'étalement cellulaire sur et à l'intérieur de l'implant. Ces auteurs ont en outre corroboré les observations de Egli et al (1986) : l'os se forme tout aussi bien dans des porosités inférieures aux 200 μm traditionnellement jugés nécessaires pour la pénétration du tissu osseux (Holmes, 1979).

Dérivés des parois cellulaires

Cellulose [28, 33, 49, 80, 87, 105, 118, 127]

La cellulose est un polysaccharide des membranes végétales représentant le matériau organique brut renouvelable le plus abondant dans le monde.

Les matériaux celluloseux se dégradent en matériaux bioassimilables rejoignant le cycle du carbone. Les possibilités de copolymères greffés [49, 127] n'ont guère été explorées pour des applications biomédicales.

Tableau XIV. – Propriétés physiques de cellulose régénérée, d'os cortical fémoral et de ciment acrylique (d'après Barbie et al, 1987).

	Cellulose régénérée	Os cortical	Ciment ⁽²⁾ acrylique
Densité	1,45	1,86	1,084
Module de Young (GPa)	16,7 ± 0,3	23,4 ± 0,3 ⁽¹⁾	5,7 ± 0,2
Contrainte maximale (flexion) (MPa)	30 à 50	216 ± 24	60 à 70

(1) : suivant la direction longitudinale ; (2) : Simplex P de Howmedica.

La cellulose régénérée selon le procédé viscoscose a été proposée pour la confection d'une gaine d'ajustage des queues de prothèse de hanche, gaine capable d'assurer in vivo un scellement intrafémoral de la prothèse par joint d'effort modulable (Pommier et al, 1986). L'implantation étudiée sur un modèle animal (fémur de lapin) a montré une interaction mécanique favorable par gonflement avec l'os (contact osseux) et une réaction cellulaire minimale, sans résorption apparente, une dégradation très lente de la cellulose ne pouvant être exclue (Gross et al, 1992 ; Baquey et al, 1992). Le concept de « scellement de joint d'effort modulable » a été envisagé pour le scellement des queues de prothèse de hanche et des implants dentaires. Les propriétés physiques de ce matériau sont comparées dans le tableau XIV à celles de l'os cortical fémoral et du ciment acrylique. L'usage en hémodialyse de membranes celluloses obtenues selon le même procédé témoigne de leur biocompatibilité. Les membranes de dialyse sont pour la plupart fabriquées à partir de cellulose régénérée non modifiée ; toutefois, des substitutions, au niveau des groupes hydroxyles sont susceptibles d'optimiser l'hémostase locale.

Par ailleurs, l'existence de travaux portant sur la modification chimique de polysaccharides, en vue de leur conférer une bioréactivité particulière, permet d'envisager une modulation de la biocompatibilité intrinsèque de la cellulose régénérée.

La biocompatibilité tissulaire de la cellulose et de ses dérivés a été étudiée par Miyamoto et al. Ils ont trouvé que son absorption par les tissus vivants dépendait du degré de cristallinité et de la structure chimique ; la réaction à corps étranger était relativement modeste pour tous les échantillons examinés. Des mèches de cellulose oxydée (Surgicel®) ont été utilisées en chirurgie parodontale pour obtenir une régénération tissulaire guidée, mais leur utilisation essentielle demeure l'hémostase locale.

Des membranes de cellulose recouvertes d'hydroxyapatite ont été expérimentées pour le traitement de fractures avec perte de substance importante ^[118].

Le Surgicel® a été évalué quant à ses capacités de stimuler la formation d'os sous-périoste à la fois chez l'animal et chez l'homme (traitement chirurgical des fentes palatines : Skoog, 1967 ; Thylander et Strensöm, 1974 ; Nappi et Lehmann, 1980). Toutefois, il apparaît que la cicatrisation osseuse est plutôt retardée et le pH élevé crée un environnement local peu favorable.

Enfin, des films d'hydroxypropylcellulose ont été proposés dans le traitement topique des ulcérations de la muqueuse buccale ^[80] (Rodle et al, 1988).

Saccachitine ^[125]

C'est un polysaccharide des mycéliums de champignons médicinaux d'Asie du genre *Ganoderma tsugae*.

Ses deux principaux constituants, la N-acétylglucosamine (également principal monomère structural de la chitine) et le β-1, 3-glucane seraient responsables des propriétés cicatrisantes. Des membranes de 0,1 à 0,2 mm d'épaisseur avec des pores de 10 à 20 µm ont été utilisées dans le traitement des brûlures.

Ces polysaccharides sont des immunostimulants non spécifiques, activant les macrophages.

Biomatériaux d'origine animale

Il s'agit ici de biomatériaux à base de dérivés organotissulaires allogéniques ou xénogéniques.

Ils font appel à des tissus d'origine humaine ou animale (vertébrés ou invertébrés) auxquels on a fait subir un traitement préalable destiné à faciliter leur stockage, leur manipulation et leur acceptation par le receveur. Dans le domaine qui nous concerne, ce sont essentiellement des dérivés des tissus durs et mous ou des fluides biologiques. Des composites entre matériaux naturels et artificiels ont également été réalisés.

De nombreux embranchements du règne animal ont été explorés pour en extraire des biomatériaux aux propriétés variées (tableau XV).

Tableau XV. – Biomatériaux d'origine animale.

Cnidaires anthozoaires (madréporaires → corail)
Arthropodes : - antennates (crustacés, insectes → chitine)
- chélicérates (arachnides → soie d'araignée)
Mollusques (moules → byssus, huîtres → nacre, seiche → « os »)
Cordés : vertébrés (mammifères → dérivés tissulaires variés [dents, os, cartilage, tissu conjonctif, sang], oiseaux → coquilles d'œufs)

Dérivés de tissus durs et mous de mammifères ^[87]

Ivoire

Il a, depuis longtemps, tenté les chirurgiens car sa composition chimique est voisine de celle de l'os. Stanley, dès 1849, a eu l'idée de remplacer les pertes de substance osseuse des maxillaires inférieurs par un morceau d'ivoire. En 1890, Gluck a fait de nombreux essais d'endoprothèses (ostéoarticulaires, dentaires, ligamentaires et vasculaires) à base d'ivoire. Il a été le pionnier de la science des biomatériaux et a développé, sur des bases biomécaniques et biologiques, de nombreux biomatériaux allant de la prothèse articulaire à la régénération tissulaire guidée. Koenig, Maclaure et Beaume ont également utilisé des prothèses en ivoire pour la réparation de pertes de substance du maxillaire inférieur ou du crâne. Des succès ont été rapportés par ces auteurs, les échecs étant souvent attribués à une mauvaise fixation ou à l'infection de la prothèse en question.

Dent

L'implantation de dents provenant de « banques de dent » ou d'animaux (porc) n'est plus guère d'actualité, d'autant que la racine naturelle est un organe creux, repère de sépticité et d'infection. Des tenues allant de 2 à 11 ans ont toutefois été rapportées, mais le lot commun est la rhizolyse.

Os ^[11, 67, 87, 98, 137]

Si l'os autogénique est en général reconnu comme le meilleur matériau pour le comblement de pertes de substance osseuse, le prélèvement de ces autogreffes présente cependant un nombre non négligeable d'inconvénients.

Tout d'abord le prélèvement de l'autogreffe nécessite une chirurgie additionnelle augmentant le temps opératoire et les risques selon le site (hémorragie, pneumothorax, infection, douleur chronique, déformation, paresthésie...). Des cicatrices supplémentaires se trouvent également créées. D'autre part, la quantité d'os disponible au niveau du donneur peut être insuffisante pour la correction de pertes de substance importantes (c'est ainsi notamment le cas chez les enfants et les adultes frères). La forme de l'os donneur limite aussi l'adéquation du transplant. Mais le plus sérieux problème réside dans la résorption imprévisible et l'échec. Le taux d'échec varie selon les différents sites anatomiques et peut approcher 30 % en chirurgie orthopédique, voire 70 % pour les greffes d'apposition dans les régions craniofaciales. En ce qui concerne les greffes osseuses de côte ou de crête iliaque utilisées pour la reconstruction des crêtes alvéolaires, au moins 40 à 60 % de l'os greffé peut être résorbé durant la première ou les 2 premières années et l'os restant se résorbe entièrement au bout de 3 à 5 ans. Les inconvénients qui en résultent pour les patients sont connus : rebasages nombreux, inconfort, périodes sans prothèse, coûts accrus...

Le développement des techniques microchirurgicales pour la transplantation d'os vivant de plus de 6 cm a permis d'obtenir des succès dans la reconstruction craniofaciale et en chirurgie orthopédique. Cependant, bien que le transfert de tissus vascularisés permette théoriquement d'éviter les complications de la résorption des greffes, ces transplants sont en fait limités dans leurs applications en raison du peu de sites donneurs anatomiquement adaptés, de la longueur du temps opératoire, et de la minutie qu'ils requièrent de la part de l'équipe chirurgicale.

C'est pourquoi, le problème de la disponibilité d'os allogénique ou xénogénique a été très étudié.

Rappelons ici que de l'os nouveau peut être formé par trois mécanismes de base (tableau XVI) : l'ostéogenèse, l'ostéoconduction et l'ostéo-induction. Dans l'ostéogenèse, les ostéoblastes viables sont transplantés d'une région du corps (souvent l'os spongieux iliaque) au niveau du site où la présence d'os nouveau est souhaitée. Dans l'ostéoconduction, l'os dévitalisé ou l'implant se comportent comme un treillis favorisant la pénétration des vaisseaux suivie par la résorption de l'implant et la formation d'os nouveau à partir des bords de la perte de substance (*creeping substitution*). L'ostéo-induction est la conversion de tissu mésenchymateux en os par un stimulus approprié (BMP [*bone morphogenic protein*], par exemple).

Os allogénique

La simplification des techniques opératoires réduit automatiquement le temps d'intervention, la perte de sang, la douleur au site donneur, le séjour à l'hôpital et les complications. La disponibilité d'allogreffes osseuses de forme et de taille variées rend aussi plus facile l'adaptation de celle-ci à la perte de substance. Cependant, les allogreffes elles-mêmes sont susceptibles d'agir sur

Tableau XVI. – Mécanismes de la réparation osseuse (d'après Glowaki, 1984).

Types	Principes physiologiques	Exemples
Ostéogénèse	Transplantation d'ostéoblastes et de préostéoblastes viables	Os spongieux Périoste Greffes vascularisées
Ostéoconduction	Pénétration osseuse à partir des bords de la perte de substance avec résorption graduelle de l'implant	Segments corticaux Os de banque (allogénique ou xénogénique) Matériaux résorbables
Ostéo-induction	Conversion phénotypique de cellules mésenchymateuses en cellules osseuses	Os et/ou dentine déminéralisés

le système immunitaire. Divers procédés sont employés pour réduire la réponse antigénique à des niveaux tolérables par le patient : traitement chimique, ébullition, irradiation, congélation, lyophilisation, décalcification, déminéralisation et réduction de la matrice antigénique de l'os. Des études cliniques et expérimentales ont cependant montré que l'os conservé est inférieur à l'os frais autogène et qu'il est coûteux d'entretenir des banques d'os. En outre, des considérations biomécaniques sont indispensables pour guider le choix du type d'os allogénique utilisé. Enfin, la sécurité infectiologique absolue est difficile à garantir, malgré un coût parfois considérable des contrôles.

Os conservé

C'est un os de banque prélevé sur le cadavre frais de façon aseptique. Les avantages sont évidents, mais trois inconvénients semblent majeurs :

- aucune solidité et simple rôle de remplissage ;
- résorption considérable et rapide ;
- réponse antigénique à partir du système réticuloendothélial.

De toute façon, il faut savoir qu'il n'y a pas de greffe osseuse tous usages. Les os du squelette humain diffèrent tellement selon les individus en fonction des caractères anatomiques, de la circulation et des capacités de régénération, que chaque os a en conséquence ses propres exigences en matière d'immobilisation et de type de greffe osseuse.

Comme pour la plupart des substituts osseux, le lieu et les conditions d'implantation doivent répondre à certaines conditions afin de favoriser la réhabilitation et l'incorporation. Ainsi, le greffon osseux lyophilisé doit être implanté dans un lit spongieux de bonne qualité. Si l'environnement est scléreux et peu vascularisé, un avivement par curetage est indispensable. Le greffon doit être placé au contact intime avec l'os receveur sur la plus grande surface possible ; au mieux, ces greffes sont encastrées et non pas seulement apposées en évitant toute interposition des tissus fibreux. De plus, le contexte local doit être strictement aseptique.

L'utilisation d'allogreffes, sous forme de têtes fémorales d'os de banque, a longtemps été de pratique quotidienne en chirurgie osseuse. L'amélioration des techniques de conservation et des connaissances immunologiques, a autorisé cet essor. Plusieurs modalités de conservation par congélation sont possibles. Le stockage le plus courant de ces fragments osseux se fait à la température nécessaire et suffisante de -80 °C. En effet, au-dessus de cette température, les enzymes de dégradation ne sont pas suffisamment inactivées et une lente désintégration du greffon se produit avec le temps.

Les têtes de fémur et plus généralement les greffons allogéniques ne sont pas débarrassés des cellules hématopoïétiques et médullaires, ni de la substance organique au sein des logettes intertrabéculaires. Ces éléments gênent la pénétration des cellules du receveur ainsi que la formation du blastème de régénération. Ils ralentissent donc les phénomènes de repousse osseuse et par conséquent l'ostéoconduction. Le froid détruit les éléments cellulaires du donneur contenu au sein des os, de même qu'il dénature partiellement les sites antigéniques de la trame protéique, rendant les phénomènes d'immunisation extrêmement rares. Des techniques de conservation plus sophistiquées existent, préservant les greffons osseux dans l'azote liquide à -196 °C. Elles nécessitent l'emploi de cryopréservateurs.

Les prélèvements osseux, quel que soit leur mode de conservation, obéissent à des critères de sélection stricts (exclusion des patients ayant présenté infection bactérienne parasitaire ou virale, néoplasie, maladie de système comme la polyarthrite rhumatoïde, affection hématologique...). Des examens doivent être systématiquement effectués visant à dépister, notamment, hépatite, sida et syphilis. La chaîne de stérilité ne doit donc pas être interrompue entre le prélèvement et l'utilisation. L'avantage de ces têtes de banque conservées par le froid est représenté par la facilité d'approvisionnement. Il faut tenir compte, cependant, des coûts de la conservation et de ceux des examens biologiques systématiques, souvent très élevés.

Os lyophilisé

L'os de banque lyophilisé de nature allogénique est prélevé sur cadavre frais (moins de 12 heures après le décès), de préférence chez des sujets jeunes. Les critères d'exclusion sont aussi rigoureux que ceux des allogreffes conservées

par le froid. Après traitement chimique, l'os est congelé à -80 °C et ensuite lyophilisé pendant 4 jours, de telle sorte que l'humidité résiduelle soit inférieure à 5 %. La stérilisation est assurée par rayonnement gamma. Avant son utilisation, l'os lyophilisé doit être reconstitué par immersion dans du liquide physiologique pendant une dizaine de minutes. Pour accélérer l'incorporation du greffon, il a été proposé de l'imbiber, non pas de liquide physiologique, mais de la moelle du patient. L'os lyophilisé n'a pas les propriétés ostéo-inductrices de la matrice osseuse décalcifiée.

D'autre part, il n'apporte pas, comme l'autogreffe, des cellules vivantes favorisant l'ostéogénèse. Cependant, il présente un certain nombre d'avantages par rapport à l'allogreffe habituelle cryoconservée sans traitement particulier. Tout d'abord, le lavage mécanique et chimique instauré libère les logettes osseuses et les espaces intertrabéculaires qui peuvent être immédiatement envahis par les cellules et le blastème de régénération, ce qui favorise secondairement l'ostéoconduction. Le greffon osseux lyophilisé peut être associé à des autogreffes. À terme, l'os lyophilisé subit le phénomène de *creeping substitution* et est remplacé par de l'os nouveau.

La facilité de conservation est également un avantage de ce type de substitut osseux. En effet, il peut être conservé plusieurs années à température ambiante sans que les greffons se dégradent, ou ne perdent leurs qualités, contrairement aux allogreffes cryoconservées.

Enfin, le mode de préparation utilisé évite l'immunogénicité des implants. La lyophilisation peut se concevoir, non seulement pour des greffons osseux de forme standardisée, mais également pour des segments osseux ou des pièces osseuses plus complètes. Ces pièces sont le plus souvent multiporées afin de favoriser la pénétration cellulaire.

Os xénogénique ^[20, 36, 55, 57, 116]

Les transplants d'os xénogéniques sont accompagnés par une réaction de défense immunologique plus marquée.

Les hétéogreffes non traitées ne sont plus employées. Elles sont en effet à l'origine d'une réaction immunologique intense qui exclut tout espoir de succès. Cette réalité fut reconnue dès 1867 par Ollier. Elles n'avaient pour avantage que leur abondance et leur facilité de prélèvement.

Des tentatives ont été faites pour développer des préparations spéciales en tenant compte des propriétés immunologiques du matériel osseux xénogénique.

Dans les années 1950, Maatz et Bauermeister proposèrent de traiter l'os hétérologue provenant de jeunes porcs ou bovins par différents procédés de macération visant à le déprotéiniser. Ce fut l'os de Kiel. Après des résultats positifs en expérimentations animale et clinique, il a cependant été démontré que l'os de Kiel empêchait plutôt qu'il ne favorisait la régénération osseuse. A peu d'exceptions près, ce type de transplant n'est guère plus utilisé. La valeur de la moelle autogène associée à l'os de Kiel prête également à contestation. Celui-ci a connu un large succès d'implantation pendant une dizaine d'années mais les mauvais résultats cliniques discréditèrent ce procédé qui, en fait, laissait en place une grande partie organique.

Kaban, Mulliken et Glowacki ont utilisé de l'os provenant de cadavres humains ou bovins, ou de poulets et ont préparé par extraction une poudre d'os déminéralisé. Celle-ci a été employée sous trois formes pour différents cas cliniques (poudre, copeaux, blocs).

Soixante-dix patients ont reçu des implants d'os déminéralisé pour des reconstructions maxillo-cranio-faciales, 48 pour des pertes de substance parodontale et 27 pour des interventions de chirurgie orthopédique (pseudarthrose, kyste, scoliose). Les implants sont bien tolérés, faciles à utiliser et ne gênent pas la guérison des tissus mous. La réparation osseuse et le maintien de la correction ont été démontrés chez des patients avec un suivi dépassant 4 ans.

Enfin, d'autres auteurs ont utilisé de l'os traité par la chaleur : l'os calciné à température adéquate étant bien toléré et remplacé par de l'os néoformé, le principal problème étant d'éviter l'obtention de produits fragiles ayant la consistance de cendres et non utilisables en pratique clinique.

Substituts osseux hétérologues commercialisés

- Surgibone®

Il provient d'os de bœuf adulte déprotéinisé. Il présente donc les caractéristiques chimiques et structurales de l'os. Fabriqué aux États-Unis, il répond aux normes établies par la FDA (Food and Drug Administration). La

déprotéinisation explique l'absence d'immunogénicité de ce biomatériau qui, de plus, n'est pas à l'origine de réaction pyrogène. Les logettes osseuses libres de tous débris subissent un envahissement cellulaire, les lamelles osseuses servant de trame à la régénération osseuse. Le substrat est soumis au processus classique de *creeping substitution*. L'avantage de ce produit est certainement sa large gamme de présentation, qui offre plusieurs structures, permettant de répondre à de nombreuses applications (y compris celles impliquant des contraintes biomécaniques importantes). En effet, il existe des greffons de Surgibone® préparés à partir d'os spongieux sans qualité mécanique particulière pour le remplissage des cavités, mais également des greffons spongieux destinés aux zones portantes pour les membres inférieurs ou pour le rachis. Ces greffons ont subi des tests de compression entre 250 et 600 kg. Le Surgibone® est également disponible sous forme d'implants corticospongieux et corticaux purs.

Ce biomatériau, qui ne peut être restérilisé, nécessite certaines précautions d'emploi. Il doit être introduit en tenant compte des travées osseuses et des lignes de force ; manipulé ou inséré sans précautions, il se fracture. Il peut être taillé et coupé à la demande à la scie. Un vissage peut être pratiqué sous réserve de faire un avant-trou. Son application implique l'absence de tout processus infectieux local.

- Bio-Oss®, Laddac® et Lubbock®

D'autres biomatériaux dérivés de l'os bovin sont présents sur le marché : Bio-Oss®, Laddac® et Lubbock®. Ils sont utilisables pour diverses applications en chirurgie orthopédique ou dentaire.

- Pyrost®

Il est défini par ses concepteurs comme un os minéral déprotéinisé. Il s'agit d'un os d'origine animale qui subit un traitement pyrolytique ménagé (d'où son nom de Pyrost®) afin d'éliminer les substances organiques. Ce traitement pyrolytique n'est qu'une étape d'un processus plus complexe qui permet de conserver la structure et la nature cristalline de l'os. De même, cet os conserve son organisation macroscopique comportant des logettes libres de toutes substances ou débris organiques entre les lamelles osseuses. Compte tenu du traitement subi par l'os, la taille de ces logettes est d'ailleurs supérieure à celles des allogreffes non traitées, ce qui favorise la pénétration cellulaire et le processus de régénération osseuse. Pour faciliter cet envahissement cellulaire, il est préférable de déposer ce substitut dans un environnement spongieux ; l'association du biomatériau et des autogreffes est possible. Des analyses cristallographiques ont montré que ce biomatériau contenait 93 % d'hydroxyapatite (ce taux correspond à celui de la structure minérale naturelle de l'os) et environ 7 % de phosphate tricalcique alpha. Les indications du Pyrost® sont présentées comme très larges, dès lors qu'il existe une perte de substance osseuse et sous réserve de l'absence d'infection.

Le Pyrost® a une résistance mécanique inférieure à celle d'un greffon spongieux et ne doit pas être utilisé comme matériau de consolidation, mais comme matériau de comblement simple, une ostéosynthèse complémentaire étant nécessaire si les conditions mécaniques locales l'exigent. Il n'entraîne ni réaction à corps étranger, ni perturbations immunologiques. Le Pyrost® se présente sous forme de bâtonnets de 5 mm sur 5 mm de section et de 2 à 5 cm de longueur. Préparé à partir de l'os animal, il pourrait l'être à partir d'os humain et la technique de préparation serait applicable à des segments osseux beaucoup plus volumineux. Il est stérilisé par rayonnement gamma et peut être stocké à température ambiante jusqu'à sa date de péremption.

Matériaux ostéo-inducteurs [1, 3, 39, 73, 78, 87, 91, 104, 106, 115, 116, 124, 130, 140, 146]

Les matériaux ostéo-inducteurs comprennent la matrice d'os déminéralisé, diverses solutions de protéines et la moelle autogène. L'os déminéralisé fait preuve de constantes propriétés d'ostéo-induction lorsqu'il est implanté dans des tissus mous mais cela pour une espèce donnée. Les facteurs ostéo-inducteurs extraits de la matrice d'os déminéralisé ou produits par des méthodes de recombinaison ne sont pas spécifiques d'une espèce donnée, mais requièrent un vecteur biocompatible. Des travaux récents suggèrent que le collagène pourrait être un constituant essentiel du vecteur permettant l'expression optimale des propriétés ostéo-inductrices des agents ostéo-inducteurs. L'addition de collagène et d'agents ostéo-inducteurs à un matériau ostéoconducteur pourrait réaliser un matériau composite, reproduisant les capacités ostéogéniques de l'os autogène, tout en évitant les inconvénients des prélèvements osseux chirurgicaux.

- Os décalcifié et déminéralisé

De nombreux facteurs influencent le succès d'une greffe osseuse en clinique. L'un des résultats les plus désirés est la capacité de la greffe de stimuler la formation d'os. Dès que les cellules osseuses sont privées de leur apport sanguin originel, leurs chances de survie sont très faibles. De ce fait, un stimulus cellulaire doit être fourni par l'hôte. L'existence d'une substance inductrice ostéogénique dans l'os a été postulée dès 1938 par Levander, et Goldhaber a mis en évidence pour la première fois une induction ostéogénique en 1961. Les recherches menées par Urist et al suggèrent que la BMP est un facteur couvrant la protéine non collagénique initiatrice de la

calcification (CIP) et que les deux sont attachées au collagène de l'os en tandem. Le traitement d'os décalcifiés avec des tampons et de l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) découvre la CIP, et la CIP calcifie ensuite le tissu mou.

Un peu plus tôt, Urist et al avaient reporté que des implants osseux allogéniques dégraissés et déminéralisés dans le muscle de rat provoquaient la différenciation de cartilage au huitième jour, la formation d'os fibreux au dixième jour, la formation d'os lamellaire au 20^e jour, et l'apparition de moelle osseuse au 30^e jour.

L'utilisation d'os décalcifié pour stimuler la formation osseuse n'est pas nouvelle pour la communauté scientifique. Des copeaux d'os cortical de bovins décalcifiés ont été utilisés dès 1889 pour remplir les cavités ostéomyélitiques. Depuis cette époque, à la fois des préparations d'os allogéniques et xénogéniques, d'os calcifié et déminéralisé ont été utilisées pour tenter d'induire la croissance osseuse. Les procédés de digestion et d'extraction détruisent les membranes cellulaires hautement antigéniques et les glycoprotéines hapténiques solubles, et le collagène restant demeure un faible antigène. Dans les préparations d'os décalcifié, il apparaît que l'antigénicité de la greffe ne joue pas un rôle critique, puisque la greffe ancienne est éliminée et que le site de greffe est remodelé avec de l'os néoformé.

Initialement, Urist avait utilisé une préparation, la « collapatite », consistant en os dans laquelle une grande partie des protéines non collagéniques avait été éliminée à l'aide d'urée et de soluté physiologique à 8,8 %, pour laisser essentiellement du collagène et de l'hydroxyapatite. En 1971, Urist avait aussi démontré que la matrice de dentine était inductrice d'os. Cette propriété n'a cependant pas été retrouvée par d'autres.

Outre la BMP, il faut signaler que d'autres facteurs biologiquement actifs ont aussi été extraits des cellules osseuses ou d'os déminéralisés par différents laboratoires : hSGF (*human skeletal growth factor*), BDGF (*bone-derived growth factor*), EMDF (*extracellular matrix derived factor*), IOF (*intramembranous osteogenic factor*), BCF (*bone chemotactic factor*), etc. Leurs actions sur les cellules osseuses vont de l'effet chimiotactique à l'effet mitogénique. Tous ces facteurs plus récemment découverts soulignent l'importance de la régulation du métabolisme osseux au niveau local. Il est possible que la BMP initie le stade couvert du développement osseux et que les facteurs de croissance stimulent le stade ouvert de ce développement. Le développement induit par la BMP est irréversible, tandis que la stimulation de la croissance produite par les facteurs de croissance est réversible et comparable aux effets de la somatomédine.

Depuis la démonstration en 1965, par Urist, des propriétés ostéo-inductrices de matrice osseuse allogénique décalcifiée par l'acide chlorhydrique, sa méthode a été affinée et des gélamines de matrice osseuse possédant des propriétés ostéo-inductrices plus constantes ont été préparées.

Un prolongement des travaux d'Urist a conduit ces dernières années à la conception de systèmes à libération contrôlée pour délivrer localement la BMP (hydroxyapatite, phosphate tricalcique, plâtre de Paris, collagène). Une comparaison entre le collagène insoluble, l'hydroxyapatite, le phosphate tricalcique, des billes de bioverre et de PMMA comme vecteurs ont montré que le collagène représentait le meilleur système pour la libération contrôlée de BMP. D'autres études ont également montré que le collagène était un excellent système de libération pour les facteurs de croissance dans la cicatrisation des tissus durs et mous. Une structure tridimensionnelle paraît nécessaire pour une libération efficace de la BMP.

Si la matrice d'os déminéralisé ou la BMP purifiée sont reconnues pour induire de façon reproductible la formation d'os hétérotopique chez les rongeurs ou les lapins, les résultats sont plus controversés chez les primates non humains [37]. Les sources limitées et l'immunogénicité des BMP naturelles constituent des inconvénients pour leur utilisation pratique (Gao et al, 1997).

Les BMP initient, favorisent et maintiennent la chondrogenèse et l'ostéogenèse, mais sont aussi impliquées dans la morphogenèse d'organes autres que l'os. L'environnement biomécanique (forces physiques) et le microenvironnement (matrice extracellulaire) jouent un rôle non négligeable. Des matériaux biomimétiques, comme les collagènes, l'hydroxyapatite, les protéoglycanes et les glycoprotéines de l'adhésion cellulaire (fibronectines et laminine) peuvent être utilisés pour reproduire les structures osseuses sous réserve d'une architecture appropriée [104].

Cartilage [50, 76, 82, 87]

Les autogreffes cartilagineuses ne présentent pas moins d'inconvénients que les greffes osseuses autogènes. Même si sur le plan biologique ces transplants sont parfaitement tolérés (le greffon pouvant conserver sa qualité de tissu vivant et actif grâce à une nutrition par imbibition), sur le plan évolutif les inconvénients sont la résorption (d'un tiers au mieux), d'où la nécessité d'une hypercorrection originelle et les possibilités de déformation. Enfin, le greffon cartilagineux ne se fixe jamais au tissu avoisinant et il est beaucoup plus sensible à l'infection que l'os.

Au cours des dernières décennies, les homogreffes de cartilage costal irradié ont été employées comme matériel de correction des malformations faciales,

notamment en Europe et au Canada. Il a été constaté un phénomène d'intégration des greffons de cartilage costal irradié lorsqu'ils sont utilisés comme matériel de remplacement interosseux. Ce phénomène n'existe pas dans le cas d'homogreffe ou d'autogreffe de cartilage non irradié.

Utilisé comme implant, ce matériau présente les avantages d'une bonne facilité d'emploi et de manipulation, d'une bonne adaptabilité, d'une très bonne tolérance et d'une absence de résorption. Son stockage est facile, le cartilage costal prélevé en cours d'autopsie chez des sujets jeunes, indemnes de toute affection de système.

Les fragments, une fois nettoyés, sont placés dans un bocal contenant du sérum salé à 9/1 000 et irradiés à une dose de 4 à 5 Mrad. Après stérilisation, le cartilage peut être conservé indéfiniment dans un bocal hermétiquement clos à la température de 4 °C.

Dans la restauration des contours faciaux, ce matériau a été utilisé au cours des rhinoplasties (affaissement de l'arête nasale avec ou sans évidement septal, greffe de soutien columellaire pour pointes tombantes, dépression au niveau des cartilages alaires, dépression des orifices piriformes), pour le comblement de dépression prémaxillaire ou frontomalaire, la reconstruction du plancher de l'orbite, l'allongement de la branche montante dans les interventions libératrices d'ankylose temporomandibulaire, le comblement de dépressions frontales. Son utilisation n'est cependant pas recommandée pour les reconstructions du pavillon de l'oreille, du fait de la mauvaise tolérance de l'implant dans cette région à faible suppléance vasculaire et au tissu de recouvrement peu épais.

D'autres auteurs comme Sailer ont utilisé la transplantation de cartilage lyophilisé allo- ou xénogénique. Ceux-ci sont prélevés dans des conditions non stériles et stérilisés par une solution de bêta-propiolactone à 1 % pendant 2 heures à 37 °C, ensuite le cartilage est lyophilisé, ce qui le rend facilement stockable à la température ambiante et réduit son antigénicité de 500 à 100 fois. Il est réhydraté au moment de l'utilisation dans une solution physiologique contenant 1 million d'unités de pénicilline G et 2 g de streptomycine par litre pendant 2 heures. Sailer a réalisé 800 transplants chez l'homme en chirurgie cranio-maxillo-faciale. Pour la reconstruction des contours faciaux, il recommande le lyocartilage allogénique et pour le comblement des fentes palatines, le lyocartilage allo- ou xénogénique.

Collagène [17, 34, 87, 93, 128, 131]

Le terme générique de collagène concerne le principal matériau de soutien de la peau, des tendons, des cartilages et du tissu conjonctif. Il représente le tiers des protéines des êtres vivants et correspond à un groupe de protéines fibreuses composées essentiellement de trois acides aminés : glycine, proline et hydroxyproline.

Différents types de collagène, génétiquement et structuralement distincts, sont rencontrés dans les tissus conjonctifs des organismes vivants : 14 au moins ont été mis en évidence. Les propriétés du collagène qui en font un produit indiqué pour la fabrication de biomatériaux dépendent de la séquence d'acides aminés qui déterminent sa structure en triple hélice et fibrillaire, mais aussi de ses interactions avec d'autres macromolécules et cellules.

Sa structure native joue un rôle important tant au niveau des propriétés mécaniques que des propriétés biologiques. Sur ces deux plans, aucune gélatine ne peut lui être comparée. Ses propriétés hémostatiques (aggrégation des plaquettes sanguines et formation de caillot sanguin) peuvent être d'une grande utilité en chirurgie. Il s'est en outre avéré que les substrats de collagène modifiaient la morphologie, la migration, l'adhésion et, dans certains cas, la différenciation des cellules.

L'attachement des fibroblastes à des substrats collagéniques par l'intermédiaire de la fibronectine a été le plus étudié. D'autres glycoprotéines attachent à leur matrice les chondrocytes (chondronectine) et les cellules épithéliales (laminine). La fibronectine, outre ses fonctions de protéine d'attachement, joue également un rôle important dans les processus de réparation tissulaire.

La fabrication de matériaux collagéniques suppose trois conditions :

- la préparation et l'analyse de collagènes plus ou moins solubles hautement purifiés ;
- la maîtrise de la mise en forme de la protéine ;
- la stérilisation du matériau.

Le collagène peut être réticulé chimiquement pour le stabiliser. C'est ce qui se passe lorsque l'on tanne les peaux pour obtenir du cuir. Les fibres de collagène des valves cardiaques de porc sont stabilisées par l'utilisation de glutaraldéhyde comme agent de réticulation. Ces valves naturelles sont couramment utilisées pour le remplacement valvulaire chez l'homme.

Inversement, le collagène peut être rendu soluble par digestion protéolytique contrôlée. Il en résulte une solution visqueuse presque transparente qui formera spontanément, 10 minutes après chauffage à 37 °C, un gel blanc, ferme et opaque. Celui-ci a été utilisé au niveau des tissus mous chez l'homme en chirurgie reconstructrice des altérations des contours. Après injection au niveau du site nécessitant une augmentation de volume, la chaleur de l'organisme entraîne une gélification rapide ayant pour résultat la préservation de la restauration des contours.

Un interrogatoire et des tests appropriés préalables permettent d'éliminer les sujets à risques : ceux qui ont présenté ou présentent une affection auto-immune ou une maladie du collagène et les grands allergiques.

Le Zyderm® I est une dispersion de 35 mg/mL de collagène et le Zyderm® II en contient 65 mg/mL. Ce sont deux produits complémentaires, le Zyderm® II étant particulièrement indiqué dans le traitement des cicatrices, sillons intersourciliers et sillons nasogéniens, le Zyderm® I dans les rides de la patte d'oie, de la lèvre supérieure, sur les peaux très fines et pour les petites retouches, cela sans nécessiter de surcorrections et sans désagrément pour les patients.

D'autres applications des implants à base de Zyderm® sont par exemple la correction des insuffisances vélopharyngées ; des applications utilisant des quantités plus importantes sont également possibles et le collagène peut enfin être modifié chimiquement pour augmenter sa persistance et sa consistance. C'est ainsi que du collagène réticulé peut être souhaitable en des aires soumises à contrainte ou lorsqu'une persistance à long terme est requise. Des biomatériaux à base de collagène réticulé avec des concentrations de glutaraldéhyde allant de 0,1 à 3 % ont été utilisés notamment pour la fabrication de valves cardiaques et de prothèses vasculaires ; cependant, des complications sont possibles comme, par exemple, la survenue de calcifications au niveau de l'implant.

Il faut noter ici que le collagène n'est pas issu du tissu nerveux, mais de la peau des bovins. Celle-ci, comme d'ailleurs les muscles, n'est pas un tissu réputé infectieux et il n'y a guère de risque de transmission de l'encéphalopathie spongiforme bovine après traitement des rides [119].

Dans les biomatériaux, la structure native de la macromolécule est indispensable car elle confère au collagène une grande partie de ses propriétés, en particulier la résistance mécanique. Cette dernière est cependant insuffisante pour certaines applications ; dans ce cas, les matériaux composites réalisés avec du collagène et des polymères synthétiques ou des céramiques peuvent être envisagés. C'est ainsi que Mittelmeier a développé, en 1977, l'idée d'une régénération osseuse multicentrique autour de petites particules d'hydroxyapatite finement pulvérisées et réparties (faute de quoi ces particules précipitent ou sont éliminées à travers le courant sanguin) dans du collagène dénaturé, dépolymérisé et lyophilisé provenant de peau de porc, dont les propriétés hémostatiques sont bien connues (microfibrilles de collagène). Les fines particules d'apatite sont mélangées avec le collagène durant la phase humide. Pour éviter une dissolution trop facile des filaments de collagène, ceux-ci sont stabilisés par un processus de reconnexion. Des préparations à base de collagène et d'apatite (Collapat®) influencent favorablement la régénération osseuse aussi bien en expérimentation animale qu'en clinique. Au niveau du site d'insertion de Collapat® dans l'os, la régénération commence dès la deuxième semaine, atteint son maximum la troisième semaine et est complète après la quatrième semaine ; l'image histologique ultérieure est celle d'un remodelage osseux normal. La formation d'os est décelable au contact direct des granules d'apatite. Il n'a pas été observé de réactions allergiques, ni de réactions à corps étranger. Le remodelage de l'os n'est pas perturbé par les granules d'apatite, qui se résorbent lentement. Plusieurs centaines d'implantations chez l'homme ont été réalisées par cet auteur, avec de bons résultats.

Lemons a également étudié des combinaisons organiques, anorganiques et ses conclusions vont dans le même sens quant aux combinaisons collagène-hydroxyapatite. Il en est de même de Matukas et Crago pour des applications concernant la chirurgie des contours : aucun des patients traités n'a présenté d'infection postopératoire, ni de résorption significative.

Dérivés des fluides biologiques

Fibrinogène et fibrine [14, 30, 77, 79, 87, 92]

Le fibrinogène a servi à la mise au point de colles hémostatiques pour tissus mous, décrites ailleurs (Tissucol®, Tisseal®, Beriplast®, Hemacure®, Biocol®,...). La chirurgie plastique faciale demeure un de leurs domaines d'application (collage de greffes osseuses pour fentes palatines, rehaussement de sinus maxillaire, collage de cartilage auriculaire ou nasal, de peau lors de *lifting* cervicofaciaux) ainsi que l'hémostase après extraction dentaire en cas de coagulopathie.

La fibrine insoluble a, quant à elle, été utilisée dès 1944 par Blum à Londres, puis à partir de 1955 par l'équipe de Gerendas en Hongrie pour réaliser un « bioplast ». Il employait de la fibrine humaine ou bovine (dont les propriétés antigéniques ont été modifiées par traitement thermique) pour fabriquer de petits blocs et des plaques jaune-brun translucides par compression à 130 °C d'un mélange de fibrines stabilisées et de glycérine. Ces blocs facilement modelables étaient stérilisés par irradiation gamma. La dégradabilité des implants résultants peut être empêchée par réticulation avec le formaldéhyde. Ce matériau est bien toléré et a été utilisé notamment en chirurgie orthopédique, reconstructrice et en chirurgie maxillofaciale pour combler des cavités kystiques après exérèse et dans l'arthroplastie de l'ATM.

Acide hyaluronique [65, 86, 142, 148]

Entrant dans la composition en particulier du liquide synovial articulaire de l'humeur aqueuse ou vitreuse de l'œil, c'est un des principaux (glycosaminoglycanes) GAG distribués dans l'espace extracellulaire. Son étonnante compatibilité immunologique est attribuée à la conservation de son identité chimique à travers les espèces. C'est un modulateur de l'inflammation qui possède des propriétés bactériostatiques et favorise la réparation tissulaire. Ses limites résident dans son hydrosolubilité et sa résorption tissulaire rapide. Il est possible, par réticulation ou estérification, d'obtenir des polymères à meilleures propriétés rhéologiques sans affecter son excellente biocompatibilité. Une biodégradabilité modulable peut ainsi être réalisée expliquant son utilisation dans la libération contrôlée (notamment topiques pour la libération d'analgésiques ou d'antimitotiques), l'ingénierie tissulaire, en chirurgie plastique des tissus mous (Hylan B®, paupières notamment) en chirurgie générale pour prévenir les adhérences postopératoires (Sefrafil[®], Lubricat[®]).

Dérivés des œufs d'oiseaux**Coquille d'œuf** [6, 37]

La poudre de coquille d'œuf de poule a été proposée comme substitut osseux en chirurgie maxillofaciale [37]. Elle comporte une fraction minérale (98 %) composée majoritairement de carbonate de calcium et une matrice protéique résiduelle (2 %). La fraction organique est composée de protéines (70 %) et de polysaccharides riches en groupements sulfate (kératane et dermatane sulfate) proches des protéoglycanes rencontrés dans l'os animal et humain. Elle peut être facilement stérilisée à l'oxyde d'éthylène, elle n'a démontré aucune toxicité en expérimentation animale et a été utilisée pour le comblement de kystes maxillaires. Sa purification doit cependant être soignée car de légères réactions immunogènes sont possibles. Son association à la BMP et à des polymères biodégradables a été envisagée. Pour l'instant, les principales applications cliniques sont d'ordre parodontologique.

D'autres espèces d'œufs sont en cours d'expérimentation, notamment l'œuf d'autruche pour la reconstruction du plancher orbitaire.

Dérivés des mollusques**Nacre** [5, 31, 72, 74, 75, 120]

Elle est fournie par les coquilles de lamellibranches, notamment par les pintadines (huîtres perlières).

La nacre de mollusque bivalve *Pinctada maxima* est constituée essentiellement de carbonate de calcium naturel (aragonite, CaCO₃) et de 2 à 3 % de composés organiques.

Des études histologiques avaient mis en évidence une excellente intégration de ce matériau dans l'os maxillaire en cas d'utilisation pour la reconstruction radiculodentaire, avec en particulier l'absence de tissu mou entre l'os néoformé et l'implant. Les qualités mécaniques in situ ne se sont toutefois pas avérées suffisantes pour la réalisation d'implants dentaires et ceux-ci ont été abandonnés. Actuellement, l'utilisation de la nacre se limite à celle de matériau de comblement.

Le peu de matière organique restant appelle cependant à la prudence, quant à l'éventualité de réactions immunologiques, bien que des expérimentations chez l'animal se soient montrées plutôt rassurantes à ce sujet.

Byssus de moule [90]

Les fibres de collagène produites par les moules sont cinq fois plus résistantes et 16 fois plus résilientes que les tendons humains ; elles constituent un remarquable absorbeur de choc et pourraient servir de modèle pour des ligaments artificiels.

Os de seiche [101]

Le flotteur de ce mollusque marin est un matériau poreux constitué essentiellement d'aragonite pur et comportant très peu de résidus organiques. Son utilisation comme matériau de comblement a pu être envisagée.

Dérivés des carapaces de crustacés et des cuticules d'insectes**Chitine** [60, 88, 103, 139, 147]

C'est, avec la cellulose, le polysaccharide le plus rencontré dans la nature. Elle possède des propriétés cicatrisantes (Prudden, 1970), antibactériennes (Nishimura, 1984) et hémostatiques (Malette, 1983).

Le chitosane (forme partiellement désacétylée de la chitine), préparé à partir de déchets de carapaces de crustacés, a été utilisé pour réaliser des membranes

d'hémodialyse, de la peau artificielle et des vecteurs de médicaments. Il peut aussi inhiber la fibroplasie lors de la cicatrisation tissulaire et faciliter la croissance et la différenciation tissulaire en culture. Il offre une matrice non protéique pour la croissance tissulaire tridimensionnelle et peut jouer le rôle d'un « primaire » pour la prolifération et la reconstruction cellulaire et tissulaire.

Ce matériau biodégradable et biocompatible est susceptible également d'applications en ostéosynthèse ou comme matériau de comblement, car il se dégrade au fur et à mesure de la régénération osseuse.

Chez l'animal, la chitine et le chitosane stimulent les cellules impliquées dans la défense immunitaire vis-à-vis des cellules tumorales et des agents pathogènes.

Dès 1987, une peau artificielle à base de fibres de chitine (0,08 à 0,5 mm d'épaisseur) stérilisée à l'oxyde d'éthylène a été mise sur le marché (Beschitin-W[®]).

Le gel d'ascorbate de chitosane (pH 7,0-7,5) a été proposé par Muzzarelli et al [88] pour la reconstruction tissulaire parodontale. Selon ces auteurs, sa structure en « nid d'abeille » stimule la reconstruction tissulaire et la résorption se produit en 2 mois.

Enfin, Kawakami et al ont développé, pour des applications identiques, un composite associant hydroxyapatite, oxyde de zinc, oxyde de calcium et chitosane dans une pâte à durcissement rapide.

Un ouvrage récent fait le point sur la chitine et ses applications médicochirurgicales [64].

Dérivés des sécrétions d'arachnides**Soie d'araignée** [21, 100]

Les étonnantes propriétés structurales des protéines de la soie d'araignée, notamment au point de vue résistance et élasticité, ont fait envisager son utilisation comme matériau de renforcement dans des composites, comme suture chirurgicale de très faible diamètre et comme ligament artificiel. Les techniques de génie génétique sont susceptibles de réaliser à la demande des protéines aux propriétés adaptées à l'utilisation finale.

Dérivés des madréporaires**Corail** [8, 41, 61, 81, 87, 94, 121, 123]

Le nom de coraux est couramment donné aux madréporaires qui sont des hexacoralliaires, au contraire du corail rouge qui lui est un octocoralliaires (huit tentacules). Ils possèdent un squelette calcifié arborescent. Avec des algues calcaires et des mollusques, ils interviennent dans la formation des récifs.

Le corail naturel, soumis à des protocoles rigoureux de préparation et de purification, peut être utilisé comme biomatériau de substitution à la greffe osseuse, tant en chirurgie orthopédique qu'en chirurgie crano-maxillo-faciale ou en neurochirurgie.

L'architecture corallienne permet la pénétration osseuse car elle est poreuse ; la porosité ouverte et la taille des pores (150 µm, en moyenne) favorise la pénétration du matériau par des éléments cellulaires et l'établissement d'une vascularisation.

La composition chimique du corail comporte : carbonate de calcium sous forme d'aragonite (plus de 97 %), oligoéléments (0,5 à 1 %), magnésium (0,05 à 0,2 %), acides aminés (0,07 %), sodium, potassium et phosphore. De nombreux éléments se retrouvent à des taux sensiblement équivalents à ceux de l'os des mammifères, en particulier les oligoéléments qui jouent un rôle capital dans le processus de minéralisation et dans l'activation des réactions enzymatiques au sein des cellules osseuses. Le strontium intervient notamment dans la formation et la croissance du cristal osseux, il assure une action protectrice sur les mécanismes de calcification et augmente la minéralisation. Le fluor accroît la formation osseuse par effet direct sur la prolifération des cellules ostéoblastiques.

Les expérimentations animales effectuées sur cinq espèces (rat, lapin, mouton, porc, chien) ont montré l'absence de réaction inflammatoire, de réaction infectieuse ou d'encapsulation fibreuse avec une excellente tolérance tissulaire (en site osseux, sous-cutané, musculaire, sous-périosté, fibromusculaire). Le corail guide la croissance osseuse et est progressivement résorbé pour être remplacé par de l'os néoformé dans des délais variant selon le site implanté, la porosité du corail utilisé et le métabolisme propre de l'os. Cinq phases histologiques ont été décrites : invasion du corail par les éléments cellulaires sanguins ou extravasés de la moelle osseuse, établissement d'une vascularisation, résorption du corail par les ostéoclastes, apposition ostéoblastique concomitante et remodelage de l'os néoformé en fonction de l'architecture de l'os implanté. Le processus de résorption est dû notamment à la dégradation du squelette carbonaté du corail par l'anhydrase carbonique contenue dans les ostéoclastes.

Depuis 1979, les principales applications cliniques ont concerné la chirurgie orthopédique, maxillofaciale, préprothétique, parodontale, ORL, reconstructrice et plastique et la neurochirurgie. Un certain nombre de conditions doivent cependant être strictement respectées sous peine d'échec thérapeutique :

- préserver les échanges (contact avec os avivé), dans un lit osseux spongieux bien vascularisé ;
- éviter toute mobilité anormale contrecarrant la liaison osseuse, l'irritation mécanique entraînant réaction inflammatoire et fistulisation ;
- en cas de risque de contamination septique important, imprégner avec une ampoule de 40 mg de gentamicine dans 20 mL de sérum physiologique ;
- éviter l'inclusion de particules étrangères (fraises et meules diamantées lors de remodelage peropératoire) ;
- faire attention aux médicaments administrés par voie générale (inhibiteurs de l'anhydrase carbonique...).

À l'heure actuelle, le corail ne semble cependant pas avoir répondu à tous les espoirs qu'il a suscités, avec en particulier une résorption trop rapide (disparition en 3 semaines constatée en expérimentation animale). La conservation du volume osseux n'est pas forcément assurée et il n'entraîne pas d'amélioration véritable de la régénération osseuse. Cependant, à la différence de l'hydroxyapatite dense, il n'entrave pas la coaptation osseuse d'implants insérés extemporanément ou secondairement.

Perspectives [16, 19, 42, 43, 53, 67, 85, 108, 114, 137]

Les principaux problèmes concernant les matériaux d'origine biologique concernent les réponses antigéniques à bas bruit et à long terme, la pureté et la sécurité microbiologique du produit, l'altération de ses propriétés mécaniques dans le temps (calcification...).

Il est particulièrement important pour tous les biomatériaux préparés à partir de tissus humains ou animaux de s'entourer du maximum de garanties quant à la sélection des donneurs et aux techniques de stérilisation employées, pour éviter notamment les risques de transmission des virus de l'hépatite ou du sida avec les produits d'origine humaine ou ceux du virus lent de l'encéphalite spongiforme bovine (maladie de la « vache folle ») avec ceux d'origine animale.

En sus de la réglementation européenne applicable aux dispositifs médicaux, obligatoire depuis le 14 juin 1998, les implants issus de l'animal (bœuf, porc ou corail) sont actuellement soumis au respect de procédures particulières afin de minimiser les risques de transmission virale ou des agents transmissibles non conventionnels (ATNC). Ces dispositions relatives à la sécurité microbiologique spécifiques à la France restent obligatoires après la mise en vigueur de la législation européenne.

Depuis 1996, les dispositifs médicaux, dans la fabrication desquels sont utilisés des produits d'origine bovine, ne peuvent être importés, mis sur le marché, mis en service ou utilisés dans le cadre d'investigations cliniques que s'ils figurent sur une liste établie par le Ministre chargé de la Santé. Cette liste (tableaux XVII, XVIII, XIX) est périodiquement actualisée (dernière édition papier datant du 17 juin 1998, accessible également par le service télématique 3614 Misasol ou par le site Internet : http://www.santé.gouv.fr/html/point_sur/matério/index.htm). Elle comporte : dénomination commerciale, fabricant et/ou distributeur, composant(s) d'origine bovine. Les critères d'évaluation concernent l'origine des animaux, les modalités d'élevage et d'alimentation, l'infectivité du tissu quant au risque d'ESB (encéphalopathie spongiforme bovine), la validation du procédé d'inactivation et/ou d'élimination des virus et agents transmissibles non conventionnels : le principe de précaution justifie pour beaucoup au moratoire sur les xénogreffes.

Principales applications cliniques (biomatériels, ingénierie tissulaire)

En chirurgie orale et maxillofaciale, les biomatériaux sont employés pour la réparation ou la reconstruction des tissus durs et mous de la sphère dento-maxillo-faciale. Leurs applications (biomatériels) concernent la réalisation de matériaux implantables de comblement, de reconstruction et de recouvrement, d'implants dentaires, de matériels d'ostéosynthèse craniomaxillo-faciale et de matériels pour l'endoprothèse articulaire (ATM).

Matériaux de comblement, de reconstruction et de recouvrement [13, 27, 52, 87, 108, 145]

Définitions

- Matériau de comblement osseux : biomatériau spécifique, résorbable ou non, mis en place chirurgicalement dans le but de restaurer une perte de substance osseuse.

Tableau XVII. – Liste actualisée au 17 juin 1998 des dispositifs médicaux incorporant des produits d'origine bovine, pour lesquels le groupe d'experts a émis un avis favorable quant à leur sécurité microbiologique.

Dénomination commerciale®	Utilisation	Fabricant et/ou distributeur	Composant(s) d'origine bovine
Bio-Oss	Substitut osseux	Edward Geistlich Sons Ltd	Os
Biostite	Substitut osseux	Coletica	collagène
Calciresorb	Substitut osseux	Ceraver Osteal	collagène
Collagène	Substitut osseux	Ceraver Osteal	collagène
Cérapatite	Substitut osseux	Ceraver Osteal	collagène
Endobon	Substitut osseux	Merck Clevenot	os
Endobon EMD	Substitut osseux	Merck Clevenot	os
Endoderm	Gel de comblement	OVI - SA	élastine + collagène
Endoplast 50	Substitut osseux	Bioland	os
Etik Bone	Substitut osseux	Transphyto SA	os
Laddec	Substitut osseux	Transphyto SA	os
Lubboc	Substitut osseux	Transphyto SA	os
Oxbone	Substitut osseux	Bioland	os
Oxbone CMF	Substitut osseux	Bioland	os
Oxbone Neuro	Substitut osseux	Bioland	collagène + hydroxyapatite
Oxbone Dent	Substitut osseux	Bioland	collagène + hydroxyapatite
Pyrost	Substitut osseux	Ostéo France	os
Zyderm I, II, test Zyderm	Traitements rides + cicatrices	Collagène France	collagène
Zyplast	Traitements rides + cicatrices	Collagène France	collagène

Extrait concernant le domaine dentaire et maxillofacial.

Tableau XVIII. – Liste actualisée au 17 juin 1998 des produits d'origine animale autre que bovine, ovine ou caprine pour lesquels le groupe d'experts a émis un avis favorable quant à leur sécurité microbiologique.

Dénomination commerciale®	Utilisation	Fabricant et/ou distributeur	Composant(s) d'origine bovine
Biocoral	Substitut osseux	Inoteb	corail animal
Collapat	Substitut osseux	Ostéo France	collagène, hydroxyapatite
Colle chirurgicale	Colle biologique	Cardial/Bard	porcins
Colle GRF	Colle biologique	FII	gélatine porcine
Interpore 206	Substitut osseux	Interpore Europe	gélatine porcine
Ossatite	Substitut osseux	Medical Calcium Phosphate	corail animal
Pro Ostéon 500	Substitut osseux	Interpore Europe	gélatine porcine
Restylane	Traitement rides	Q-Med-AB/QYMed SARL	corail acide hyaluronique

Tableau XIX. – Liste actualisée au 17 juin 1998 des produits d'origine animale autre que bovine, ovine ou caprine pour lesquels le dossier de sécurité microbiologique est en cours d'examen.

Dénomination commerciale®	Utilisation	Fabricant et/ou distributeur	Composant(s) d'origine bovine
Bionacre	Substitut osseux	Medbio Oyster Res/Biomat	nacre

Signaux, pour terminer, la parution prévue fin 1998 du rapport ANAES/ANDEM sur les substituts osseux.

Pour tous les biomatériaux d'origine biologique, il faut souligner la difficulté de s'assurer en pratique courante qu'ils ont satisfait à tous les critères de sélection et avec quelle sécurité la conformité à ces critères a été établie. Peut-être le génie génétique permettra-t-il d'ouvrir de nouvelles perspectives dans ce domaine.

Tableau XX. – Biomatériaux implantables commercialisés à ce jour en chirurgie orale et maxillofaciale.

Appellation®	Distributeur	Éléments constitutifs essentiels	Présentation	Indication	Propriétés
Alvéograft	Drug Cony USA	HA	granulé	comblement	NR
Bioapatite	PRED Coletica	HA	grains	comblement	R
Biocoral	Pharmadent (Inoteb)	Ca CO ₃ origine corallienne	grains	comblement	R
Bioglass	Geltech	verre bioactif	grains	comblement	R
Biogran	Orthovita Suissor	verre bioactif	grains	comblement	R
Bionacre	Aria-Dental	Ca CO ₃ origine	grains	comblement	R
Bio-Oss	Pharmadent Geistlich	os bovin cortical + spongieux	granulés	comblement	R
Bio-Oss Collagène	Pharmadent Gestlich	os bovin + collagène	granulés	comblement	R
Biosel	Depuy France	HA + TCP	granulés	comblement	R
Biostite	PRED Coletica	HA + collagène d'origine bovine	cylindres	comblement	R
Bone Source	Leibinger	HA (origine corallienne*)	blocs	comblement	R
Bone Source	Leibinger	HA d'origine chimique	Poudre + ciment	comblement	R
BOP		PMMA + PHEM	poudre	comblement	NR
Calcid	Cote	HA	granulés	comblement	R
Calcigraft	Ugln'Dentaire	vitrocéramique	granulés, poudre + cônes	comblement	R
Calciresorb	Ceraver Osteal	TCP β	granulés + blocs	comblement	R
Calcitite	Calcitek	HA	grains	comblement	NR
Cartilage Costal	Scient'x	Cartilage humain	blocs	substitution	R
Cérapatite	Ceraver Osteal	HA Al ₂ O ₃	granulés blocs	comblement	NR
Céravital	Leitz	verre bioactif	granulés	comblement	R
Chondroplast	Biomedic	os bovin	blocs	comblement	R
Collagraff	Zimmer	HA TCP + collagène	blocs	comblement	R
Durapatite	Calcitek	HA	granulés	comblement	NR
Endobon	Merck	HA os humain	blocs	comblement	R
Etik Bone	Depuy Bioland Pierre Rolland	os bovin traité	granulés	comblement	R
Etik Hap	Pierre Rolland Depuy Bioland	HA	granulés	comblement	R
Eurocer 400	Depuy Bioland fourniture hôpital	HA TCP	granulés	comblement	R
Gelacap	Incermed	Al ₂ O ₃	grains dans cellules	comblement	NR
HTR	Septodont	PMMA + PHEMA + hydroxyde de calcium	particules injectables	comblement	NR
Ilmaplant	Glasring	HA TCP	maquettes grains	reconstitution	R
Interpore	Biotech	HA	blocs granulés	comblement	NR
Laddec	OST-Développement	os bovin traité	blocs	comblement substitution	R
Lubboc	OST-Développement	os bovin traité, usage orthopédique	blocs	» «	R
Maxill-Hap	Zimmer	HA + collagène bovin	blocs	comblement	R
Mbcp	Elmor'yan	biphase HA/TCP	granulés bâtonnets disques plaquette coins	comblement apposition	R
Osprovit	Feldmuhle Ceramtec	HA	blocs granulés	comblement	R
Ossatite Composite	Médical MCP	HA + gélatine bovine	blocs plaques ciment	comblement	R
Ossatite Pore	Médical MCP	HA	granulés blocs	comblement	R
Osticon	Ambitec	TCP	cônes	substitution	R
Ostilit	Ambitec	TCP	blocs	comblement	R
Ostrix	Ambitec Depuy Bioland	HA	granulés	comblement	R
Oxbone	Depuy Bioland Depuy France	os bovin traité	formes granulés	comblement	R
Péribon	Incermed	Al ₂ O ₃	poudre	comblement	NR
Périograft	Cook Wait Lab	HA	grains	comblement	NR
Pyrost	Ostéo (CH) Ostéo France	os bovin	bâtonnets blocs	comblement	R
Surgibone	Sigma Médical Unilab	HA + TCP	blocs	comblement	R

Tableau XX. – (Suite.) Biomatériaux implantables commercialisés à ce jour en chirurgie orale et maxillofaciale.

Appellation®	Distributeur	Éléments constitutifs essentiels	Présentation	Indication	Propriétés
Synthograp	Jonhson et Jonhson	TCP	grains	comblement	R
TBE Phoenix	Lepine	os humain sélectionné traité désactivé	blocs grains	comblement	R
TCH	Depuy Bioland ETAC	HA + TCP	granulés	comblement	R
Triosité	Zimmer	BCP TCP HA	grains bâtonnets	comblement	R

Ce tableau ne peut être exhaustif en raison des nombreux changements intervenant tant au niveau des distributeurs que des fabricants ainsi qu'au niveau du suivi des produits. PMMA : polyméthacrylate de méthyle ; PHEMA : polyhydroxyméthacrylate d'éthyle ; R : résorbable ; NR : non résorbable.

Tableau XXI. – Biomatériaux de recouvrement commercialisés à ce jour.

Appellation®	Distributeur	Composition	Présentation	Indication	Propriétés
Biobarrier	Imtec	PTF	patrons	recouvrement BTG	NR
Biofix	Bioscience	PGA	patrons	recouvrement	R
Trellis Vycril	Johnson et Johnson Éthicon	treillis vycril	patrons	recouvrement	R
Goretex	Gore	PTF	patrons	RTG	NR
Guidore	Gore	PGA	patrons	RTG	R
Pangen	PRED Coletica	collagène origine bovine	cubes	hémostase	R
Paroguide	PRED Coletica	collagène (bovin) chondroïtine sulfate	patrons	RTG/ROG	R
Resolut	Gore Pharmadent	PLA/PGA	patrons	RTG	R
Tefgen	PRED	PTFE (Téflon dense)	patrons	RTG/ROG	NR

PLA : acide polylactique ; PGA : acide polyglycolique ; RTG : régénération tissulaire guidée ; PTFE : polytétrafluoroéthylène ; R : résorbable ; NR : non résorbable.

Des études sont en cours sur des substituts osseux présentés sous forme injectable. Il s'agit de biomatériaux composites associant une charge minérale (sels de calcium) dispersée dans un solvant auxquels on ajoute dispersants, liants et plastifiants pour optimiser leurs conditions de mise en œuvre. Des antibiotiques, des antimétopiques ou des substances favorisant la repousse osseuse (BMP, TGF,...) peuvent y être incorporés.

Implants dentaires [23, 24, 35, 87, 108]

Définitions

Les implants dentaires sont des éléments artificiels destinés à créer, au maxillaire ou à la mandibule, des ancrages osseux stables, résistants, efficaces, non iatrogènes, durables, sur lesquels s'adapte une prothèse amovible ou fixée qui doit redonner au patient partiellement ou complètement édenté, une fonction adéquate, un confort satisfaisant et une esthétique compatible avec toute fonction sociale.

Les implants dentaires s'adressent aux cas d'édentement complet mandibulaire et/ou maxillaire, aux cas d'édentement partielle correspondant à un groupe de dents contiguës, et aux cas d'édentement unitaire.

En raison de la simplicité du concept consistant à remplacer directement une dent extraite par une dent artificielle, le remplacement dentaire par des matériaux implantés remonte à très loin dans l'histoire de l'humanité. Pour ne parler que de ces 50 dernières années, les matériaux suivants ont été utilisés pour le remplacement radiculaire par différents praticiens dont ceux mentionnés ci-après : porcelaine (Brill, 1936), Vitalium® (Strock, 1939), aciers inoxydables (Formiggini, 1946), tantale (Scialom, 1963), titane (Chercheve, 1962 ; Tramonte, 1965 ; Linkow, 1968 ; Branemark, 1969 ; Juillet, 1972), résines acryliques (Hodosh, 1964), céramique (Sandhaus, 1969), carbone vitreux (Grenoble, 1973)...

On peut dire qu'au cours de l'histoire des implants dentaires, pratiquement tous les matériaux ont été utilisés sous les formes les plus variées et plus ou moins biomécaniquement élaborées (vis, spirales, grilles, aiguilles, lames, cylindres, troncs de cône, etc).

Les implants dentaires peuvent être classés en deux grandes catégories selon qu'ils sont :

- à la surface de l'os, sous le périoste et la muqueuse gingivale : il s'agit alors d'implants juxtaosseux ou sous-périostés ;
- à l'intérieur de l'os qu'ils pénètrent, lorsqu'il s'agit d'implants endo-osseux.

Les matériaux employés de nos jours à l'état massif sont essentiellement : l'acier inoxydable, les alliages chrome-cobalt, le titane et ses alliages, le tantale, le carbone et ses composites, les aluminocéramiques monocristallines (Bioceram®) ou polycristallines (CBS®, Biolox®, Synthodont®, Frialite®...), la zircone, l'hydroxyapatite polycristalline frittée et les vitrocéramiques (Bioglass®, Céravital®...).

Pour les revêtements, on fait appel aux matériaux suivants : carbone pyrolytique, carbone diamant, hydroxyapatite, alumine, bioverres... Les propriétés des uns et des autres peuvent aussi être appariées avec plus ou moins de réussite dans des structures composites.

En ce qui concerne le matériau de base, le titane sous forme pure ou alliée et la céramique massive d'alumine ou de zircone réalisent chacun un compromis satisfaisant à l'heure actuelle ; la mise au point d'implants revêtus constitue, quant à elle, une des perspectives d'avenir les plus intéressantes lorsque cette technologie sera parfaitement maîtrisée.

De particulière importance sont :

- la stabilité de l'implant dans l'os environnant ;
- le joint épithélial ;
- la prévention de l'infection ;
- le contrôle de la prolifération tissulaire péri-implantaire.

Tous ces facteurs sont, en fait, en interrelation.

La norme XP ISO/TR 10451 de décembre 1995 (NF S 91-151) concerne les implants dentaires (état de l'art, répertoire des matériaux). En annexe, sont données des recommandations de sécurité et d'efficacité, ainsi qu'une note explicative pour remplir les fiches de caractérisation.

Un article de Dubrulle et al [35] fait le point sur la réhabilitation orale et l'implantologie.

Matériels d'ostéosynthèse crano-maxillo-faciale [7, 18, 45, 87, 129, 134]

Les principes du traitement des fractures faciales sont les mêmes que pour toutes les autres fractures. Ils impliquent une réduction anatomique exacte pour restaurer la forme correcte de l'os, suivie d'une contention efficace, l'immobilisation devant faciliter la guérison rapide et la restauration de l'intégrité de la fonction. Deux méthodes de base sont disponibles : d'une part, la méthode conservatrice où la réduction est réalisée sans recours à la chirurgie et où l'immobilisation est assurée par un blocage intermaxillaire et, d'autre part, l'ostéosynthèse dans laquelle un implant est utilisé pour maintenir les segments osseux en position correcte après réduction pendant la durée de la réparation osseuse.

Parmi les critères influant la décision thérapeutique de l'ostéosynthèse figurent la complexité de la fracture, les forces normalement exercées sur l'os et leur tendance à déplacer les fragments, l'efficacité de l'immobilisation externe et le degré d'atteinte de la vascularisation. La nature extrêmement vasculaire des tissus faciaux prédispose habituellement au traitement conservateur. Il est en outre plus facile de réaliser un système stable au niveau de la mandibule qu'au niveau des os longs, car les forces musculaires peuvent être réduites au minimum et il existe un nombre suffisant de procédés efficaces d'immobilisation. Bon nombre de fractures de la mandibule et d'autres parties du squelette facial sont, de ce fait, traitées de façon

conservatrice. Dans certains cas cependant, l'ostéosynthèse peut s'avérer nécessaire ou, simplement, plus souhaitable que toute autre méthode d'immobilisation externe. L'une des méthodes d'immobilisation externe très répandue est le blocage intermaxillaire, dans lequel les dents de la mandibule et du maxillaire sont solidarisées par des fils métalliques. Quant à l'ostéosynthèse, elle peut être réalisée par des fils métalliques ou des plaques. La fixation peut être exclusivement interne ou associée à des ligatures intrabuccales. Roberts a été parmi les premiers à décrire l'utilisation de plaques pour la fixation des fractures mandibulaires et de nombreux types de plaques sont actuellement disponibles, y compris des plaques d'ostéosynthèse à compression. Ces plaques peuvent être réalisées en titane, en acier ou en alliage chrome-cobalt. Différents procédés ont été décrits par Pini, puis Michelet et enfin Champy et al.

Le procédé d'ostéosynthèse par plaques vissées miniaturisées (miniplaques ou microplaques) assure, après réduction, le maintien et la contention des fractures de la mandibule au moyen de plaques en acier inoxydable de dimensions réduites par rapport à celles utilisées pour la fixation des os longs. Ces plaques sont fixées par des vis de même composition, selon une technique bien codifiée, au niveau de la corticale osseuse de la région mandibulaire fracturée, après abord endobuccal du foyer de la fracture. Ce mode de traitement, sitôt le geste chirurgical terminé, recrée les conditions les plus proches possibles d'une vie normale pour le blessé, en particulier du point de vue alimentaire : l'alimentation mixée peut être donnée dès le troisième jour après l'intervention et l'alimentation normale reprise dès le huitième jour. Nul ne conteste plus que l'ostéosynthèse par miniplaques :

- améliore le confort du blessé en supprimant les contraintes du blocage, permettant la reprise plus rapide d'une alimentation et d'une vie relationnelle normale ;
- diminue le risque postopératoire lié à l'anesthésie générale, en laissant le libre accès à la cavité buccale ;
- permet une réinsertion rapide du blessé dans la vie active, allégeant le coût des charges supportées par la société, non seulement par la réduction du nombre d'heures de travail perdues, mais aussi par la diminution du risque de sinistrose.

L'utilisation de miniplaques dans le traitement des fractures de la mandibule et de l'étage moyen de la face a connu un essor considérable ces 20 dernières années, mais cette élégante modalité de traitement nécessite une rigueur certaine, tant dans les indications que dans la réalisation pratique de la pose de la plaque, sous peine de déboires. Les reprises chirurgicales des plaques vissées miniaturisées sont exceptionnelles ; elles sont dues à des défauts de réduction ou de contention, à des désunions muqueuses ou à l'infection du foyer (causes souvent associées).

Des microplaques ont également été développées. Leur utilisation est réservée à la zone centrofasciale, où les os sont minces et les contraintes mécaniques minimes.

Des plaques biodégradables sont également utilisées en clinique : leur application nécessite une adaptation particulière de l'acte chirurgical à ce type de matériau. Deux inconvénients existent cependant : la fragilité des vis et le surdimensionnement du matériel polymérique par rapport au matériel métallique. Leur emploi demeure souvent limité aux tiers supérieur et moyen de la face pour minimiser le risque mécanique.

Dans certains cas, des montages métalliques sont utilisés au lieu des plaques d'ostéosynthèse pour stabiliser la fracture, notamment en cas de réintervention pour pseudarthrose. De la moelle d'os autogène peut être ajoutée pour stimuler l'ostéogénèse, de la même façon que pour la reconstruction mandibulaire. Le titane apparaît comme un métal particulièrement adapté à cette application.

Une autre méthode de fixation des fractures fait appel à des broches insérées à travers la peau dans l'os. Après réduction de la fracture, ces broches sont réunies entre elles par une barre métallique. D'autres procédés, enfin, utilisent le crâne comme base stable : c'est le cas des diadèmes.

Prothèses de l'articulation temporomandibulaire ^[47, 62, 87, 136]

Le chirurgien peut être confronté au problème posé par sa reconstruction pour des raisons fonctionnelles mais aussi morphologiques, puisque certaines atteintes de la dynamique articulaire ont un retentissement au niveau de la morphologie faciale. Si l'on est dans l'ensemble moins interventionniste en Europe qu'aux États-Unis, les méthodes conservatrices étant en général préférées, il n'en demeure pas moins que certains cas requièrent la chirurgie ; divers procédés faisant appel à des implants ont été décrits.

La prothèse doit s'adapter aux impératifs dynamiques de l'ATM. Cette articulation est connue pour ne pas travailler en pression. Les principaux efforts supportés sont des forces en flexion, en particulier lors du deuxième temps du mouvement d'ouverture, celui de translation, puis d'arrêt du condyle. L'utilisation de matériaux prothétiques est née des aléas des transplants biologiques. Divers types de prothèses partielles ou totales ont été

décrits utilisant la jonction de matériaux tels qu'acryl et stellite, acier inoxydable et polyéthylène, tiges en alliage de titane avec tête et cupule en céramique d'alumine...

Une prothèse condylienne métallique anatomique composée d'un alliage Cr-Co-Mo, la queue de la prothèse étant recouverte de Proplast® I (PTFE-C) ou II (PTFE-Al₂O₃) pour améliorer la stabilisation du matériel, a été développée aux États-Unis. Selon Kent et al, l'avantage principal de cette prothèse sur l'utilisation de polymères d'interposition est que sa mise en place devrait permettre à la fois la correction du trouble articulaire et de l'asymétrie faciale existante, du rétrognathisme mandibulaire ou de l'*openbite*. La mise en fonction postopératoire immédiate est possible. Une étude portant sur 192 prothèses chez 127 patients avec un suivi de 58 mois avait donné des résultats favorables quant à la réhabilitation fonctionnelle articulaire dans plus de 90 % des cas. Mais la survenue d'un certain nombre de complications ces dernières années (fragmentation du revêtement en Proplast® sous pression, entraînant réaction à corps étranger et échec de l'implant, voire réaction tumorale à cellules géantes et dégénérescence osseuse) ont amené la FDA, en 1991, à faire retirer du marché ce type de prothèse.

Des prothèses en Vitallium® coulé revêtues de carbone ont également été implantées. D'autres auteurs ont utilisé une prothèse intermédiaire à cupule non scellée, inspirée de la prothèse de hanche (prothèse SF). Il faut noter ici que les effets nocifs du ciment sur un col pauvre en spongieux pourraient entraîner une nécrose des corticales (l'épaisseur d'os d'une corticale à l'autre est de 6 mm au maximum). Par ailleurs, il est impossible de forer des puits d'ancrage dans la cavité glénoïde. Enfin, si une interface métal-polyéthylène présente un meilleur coefficient d'usure qu'une interface acier-acier, celui-ci est cependant moins bon que pour une interface en aluminocéramique. Des problèmes se posent cependant sur le plan de la fabrication en raison de la miniaturisation.

Chassagne et al ont dressé en 1990 le bilan de l'expérience de l'École nancéienne portant sur 72 prothèses de ce dernier type placées chez 62 malades avec 13 cas de dépose. Suite à ce bilan, ils ont été amenés à parfaire la technique de pose et à introduire certaines modifications de la prothèse initiale. La longueur de la queue a été réduite de 25 à 20 mm, la prothèse est coulée d'une seule pièce en alliage TA6V avec une cupule en céramique (alumine Biolox®), interface en HDPE, introduction d'une plaque d'interposition en titane sous l'embase. Les auteurs concluent que ces modifications permettent d'augmenter la surface du vissage bicortical efficace et facilitent un autocentrage de la queue, évitant les erreurs de parallaxe qui seraient à l'origine de la majorité des complications rencontrées.

Lachard et al ^[13] ont fait le point sur les ankyloses temporomandibulaires et Van Loon et al ^[20] ont passé en revue les différents types de prothèses et leurs limites d'applications.

L'arthroplastie de l'ATM demeure toujours préoccupante dans notre spécialité et n'a pas encore réellement reçu de solution pleinement satisfaisante comme c'est le cas, par exemple, pour la hanche.

Ingénierie tissulaire ^[40, 63, 68, 106, 107, 144]

Cette technique consiste à employer des cellules ou des tissus pour la substitution complète ou partielle de tissus ou d'organes (ou tout au moins de leurs fonctions principales). Elle fait appel à des matériaux possédant des propriétés de dégradation contrôlée pour servir de structure-support aux cellules (exemple : polymères naturels ou de synthèse, céramiques dégradables) et à la modification des surfaces. Grâce à ces méthodes, la croissance ou la migration de types cellulaires sélectionnés peut être favorisée ou retardée, la forme du tissu de remplacement peut également être adaptée. La notion de conformabilité (« compliance ») est importante à prendre en compte : il s'agit de la capacité d'un implant de se conformer étroitement aux propriétés physiologiques et mécaniques des tissus du site implantaire. Enfin, dans la mesure du possible, des techniques chirurgicales peu invasives seront utilisées pour la mise en place.

La néomorphogenèse s'efforce ainsi :

- de créer un environnement où les cellules sont suffisamment proches pour former des structures (exemple : charpente polymérique) ;
- de réaliser un nouveau tissu à l'extérieur de l'organisme et le greffer ensuite dans cet organisme pour qu'il puisse y remplir sa fonction.

Elle devrait permettre, dans l'avenir, d'aboutir à la production de tissus et d'organes « préfabriqués ».

En dépit du développement rapide et spectaculaire de cette discipline, les problèmes à résoudre sont cependant encore nombreux, que ce soit au niveau de la structure support, des cellules ou des multiples facteurs spécifiques nécessaires à la viabilité du tissu produit par les méthodes de génie tissulaire, ou des aspects éthiques et réglementaires.

•
• •

Dans les 20 prochaines années, il faudra vraisemblablement repenser tout ou partie des prothèses ou implants actuellement utilisés en clinique. Outre des propriétés physicochimiques et mécaniques soigneusement adaptées, les matériaux de restauration devront également présenter des interfaces biologiquement fonctionnelles avec les cellules vivantes. Cela devrait permettre d'obtenir des matériaux biomimétiques parfaitement intégrés et réalisant une coopération fonctionnelle finalisée avec l'organisme.

Une intensification de l'évaluation des nouveaux matériaux d'origine vivante ou non vivante est à prévoir. Par ailleurs, l'augmentation de l'expérience clinique permettra de réévaluer certains des matériaux existants, jusqu'alors considérés comme « sûrs ». Enfin, il faudra mettre en place des modalités d'agrément plus rigoureuses (pour éviter les dérives) et plus adaptées (pour ne pas geler l'innovation).

En général, seules les références les plus récentes sont indiquées ici ; pour les références antérieures, se reporter à l'article paru en 1993 [28].

Références

- [1] Arnaud E, Morieux C, Wybier M, DeVernejoul MC. Potentiation of transforming growth factor (TGF- β 1) by natural coral and fibrin in a rabbit cranioplasty model. *Calcif Tissue Int* 1994 ; 54 : 493-498
- [2] Ashby MF, Gibson LJ, Wegst U et al. The mechanical properties of natural materials. I. Material property charts. *Proc R Soc Lond A* 1995 ; 450 : 123-140
- [3] Aspenberg P, Tägil M, Kristensson C, Lidin S, et al. Bone graft proteins influence osteoconduction. A titanium chamber study in rats. *Acta Orthop Scand* 1996 ; 67 : 377-382
- [4] Athanasiou KA, Niederauer GG, Agrawal CM. Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/polyglycolic acid copolymers. *Biomaterials* 1996 ; 17 : 93-102
- [5] Allan G, Balmann N, Berland S, Vidal B, Lopez E, et al. Reconstruction of human maxillary defects with nacre powder: histological evidence for bone regeneration. *C R Acad Sci* 1997 ; 320 : 253-258
- [6] Baliga M, Davies P, Dupoirieux L. La poudre de coquille d'œuf dans le comblement des cavités kystiques des maxillaires: étude préliminaire. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1998 ; 99 : 86-88
- [7] Barthélémy I, Boutault F, Paoli JR, Dodard L, Gasquet F, Fabié M et al. Traitement des fractures de l'angle mandibulaire par miniplaques vissées par voie transjugale. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1996 ; 97 : 84-88
- [8] Begley CT, Doherty MJ, Mollan RA, Wilson DJ, et al. Comparative study of the osteoinductive properties of bio ceramic, coral and processed bone graft substitutes. *Biomaterials* 1995 ; 16 : 1181-1185
- [9] Benson JS, Boretos JW. Biomaterials and the future of medical devices. *Med Dev Diag Ind* 1995 ; 17 : 32-37
- [10] Berry DJ. Materials limitations. Factors influencing polyethylene wear. *Orthopedics* 1996 ; 19 : 729-731
- [11] Bowman SM, Zeind J, Gibson LJ. The tensile behavior of demineralized bovine cortical bone. *J Biomech* 1996 ; 29 : 1497-1501
- [12] Breitbart AS, Staffenberg DA, Thorne CH, Glat PM, Cunningham NS, Reddi AH et al. Tricalcium phosphate and osteogenin: a bioactive onlay bone graft substitute. *Plast Reconstr Surg* 1995 ; 96 : 699-708
- [13] Breton P, Freidel M. Hydroxyapatite en chirurgie orthognathique. Expérimentation animale et applications cliniques. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1993 ; 94 : 115-119
- [14] Britberg M, Sjögren-Jansson E, Lindahl A, Peterson L. Influence of fibrin sealant (Tisseel) on osteochondral defect repair in the rabbit knee. *Biomaterials* 1997 ; 18 : 235-242
- [15] Buron F, Bourgeois R, Burny F et al. BOP : biocompatible osteoconductive polymer: an experimental approach. *Clin Mater* 1994 ; 16 : 217-221
- [16] Cartier S, Chikhani L, Favre-Dauvergne E et al. Banques d'os : aspects médico-légaux. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1994 ; 95 : 219-221
- [17] Cavallaro JF, Kempf PD, Kraus KH. Collagen fabrics as biomaterials. *Biotech Bioeng* 1994 ; 43 : 781-791
- [18] Champy M. Les microplaques en chirurgie maxillofaciale. *Rev Prat* 1992 ; 42 : 321-323
- [19] Chapekar MS. Regulatory concerns in the development of biologic-biomaterial combinations. *J Biomed Mater Res* 1996 ; 33 : 199-203
- [20] Chappard D, Grizon F, Brechet I et al. Evolution of the bone-titanium interface on implants coated/non coated with xenogenic bone particles: quantitative microscopic analysis. *J Biomed Mater Res* 1996 ; 32 : 175-180
- [21] Colgin MA, Lewis RP. Spider silk: a biomaterial for the future. *Chem Ind* 1995 ; 1009-1012
- [22] Collard C. Implants mammaires et silicone. La France reste l'exception. *Monit Hospit* 1998 ; 103 : 23-30
- [23] Commissionat Y. Utilisation des biomatériaux en implantologie dentaire. *Bull Acad Natl Med* 1995 ; 179 : 569-583
- [24] Commissionat Y, Dubruielle JH. Actualités et perspectives en implantologie. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1997 ; 145-158
- [25] Cooper C, Dennison E. Do silicone breast implants cause connective tissue disease ? *Br Med J* 1998 ; 316 : 403-404
- [26] Cordewener FW, Rozema FR, Joziassse CA et al. Poly (96L/4D-lactide) implants for repair of orbital floor defects: an in vitro study of the material properties in a simulation of the human orbit. *J Mater Sci Mater Med* 1995 ; 6 : 561-568
- [27] Costantino PD. Synthetic biomaterials for soft-tissue augmentation and replacement in the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 1994 ; 27 : 223-262
- [28] Courcier-Souestre E, Boussagol P, Bordenave L et al. Intérêt d'un biomatériau cellulosique en implantologie orale : approche biomécanique et étude de cytotoxicité. In : Mainard D, Merle M, Delagoutte JP, Louis JP eds. Actualités en biomatériaux. Paris : Romilatt, 1996 : 473-486
- [29] Courtney JM. Polymers in medicine and surgery. *Med Dev Technol* 1996 ; 7 : 38-42
- [30] Davis BR, Sander GK. Use of fibrin glue in maxillofacial surgery. *J Otolaryngol* 1998 ; 27 : 107-112
- [31] Delattre O, Catonne Y, Berland S et al. Use of mother of pearl as a bone substitute. Experimental study in sheep. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 1997 ; 7 : 1-5
- [32] Devin JE, Attawia MA, Laurencin CT. Three-dimensional degradable porous polymer-ceramic matrices for use in bone repair. *J Biomater Sci Polymer* 1996 ; 7 : 661-669
- [33] Diamantoglou M, Lemke HD, Vienken J. Cellulose-ester as membrane materials for hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1994 ; 17 : 385-391
- [34] Doi Y, Horiguchi T, Moriaki Y. Formation of apatite-collagen complexes. *J Biomed Mater Res* 1996 ; 31 : 43-49
- [35] Dubruielle JH, Goudot P, Vanhakendover S. Réhabilitation orale et implantologie. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Odontologie, 23-395-A-10, 1994 : 1-23
- [36] Dupoirieux L. Étude expérimentale et clinique d'une xéno-greffe d'origine bovine en chirurgie maxillofaciale. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1997 ; 98 : 128-133
- [37] Dupoirieux L, Pourquier D, Souyris F. Powdered eggshell: a pilot study on a new bone substitute for use in maxillofacial surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 1995 ; 23 : 187-194
- [38] Ewers R, Simons B. The phycogene hydroxylapatite. A new interconnecting porous biomaterial. In : Muster D ed. Biomaterials - Hard tissue repair and replacement. Amsterdam : Elsevier, 1992 : 62-79
- [39] Feighan JE, Davy D, Prewett AB et al. Induction of bone by a demineralized bone matrix gel: a study in a rat femoral defect model. *J Orthop Res* 1995 ; 13 : 881-891
- [40] Frayssinet P, Conte P, Cahuzac JP, Bonnevalle P, Mansat M. Tissu osseux bioartificiel. Perspectives chez l'être humain. In : Mainard D, Merle M, Delagoutte JP, Louis JP eds. Actualités en biomatériaux. Paris : Romilatt, 1996 : 267-276
- [41] Gao TJ, Lindholm TS, Kommonen B et al. The use of a coral composite implant containing bone morphogenetic protein to repair a segmental tibial defect in sheep. *Int Orthop* 1997 ; 21 : 194-200
- [42] Gauthier O, Gouin F, Aguado E et al. Biomatériaux de substitution osseuse et allogreffes : étude comparée en situation de mise en charge. *Rev Méd Vét* 1997 ; 148 : 813-822
- [43] Gazdag AR, Lane JM, Glaser D et al. Alternative to autogenous bone graft: efficacy and indications. *J Am Acad Orthop Surg* 1995 ; 3 : 1-8
- [44] Gogalniceanu D, Popescu E, Nicol C et al. La reconstruction du plancher orbitaire en Dacron®. In : Résumés du xxxv congrès français de stomatologie et de chirurgie maxillofaciale, Montpellier, 17-19 septembre 1997 : 1-40
- [45] Gola R, Cheynet F. Traitement des fractures de la mandibule. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Stomatologie, 22-070-A-30, 1994 : 1-21
- [46] Göpferich A. Mechanisms of polymer degradation and erosion. *Biomaterials* 1996 ; 17 : 103-114
- [47] Goss AN. Toward and international consensus on temporomandibular joint surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993 ; 22 : 78-81
- [48] Griss P, Orth J, Wilke A, Franke P. Gesichertes und Neues aus der Biomaterialienforschung. *Z Orthop* 1993 ; 131 : 488-495
- [49] Gurdag G, Yasar M, Gürkaynak MA. Graft copolymerization of acrylic acid on cellulose: reaction kinetics of copolymerization. *J Appl Polym Sci* 1997 ; 66 : 929-934
- [50] Haisch A, Schultz O, Perka C, Jahnke V, Burmester GR, Sittlinger M, et al. Tissue-engineering humanen Knorpelgewebes für die rekonstruktive Chirurgie unter Verwendung biokompatibler resorbierbarer Fibringel- und Polymervliesstrukturen. *HNO* 1996 ; 44 : 624-629
- [51] Hofmann GO, Wagner FD. New implant designs for bioresorbable devices in orthopaedic surgery. *Clin Mater* 1993 ; 14 : 207-215
- [52] Hollinger J, Chaudhari A. Bone regeneration materials for the mandibular and craniofacial complex. *Cells Mater* 1992 ; 2 : 143-151
- [53] Hollinger JO, Brekke J, Gruskkin E et al. Role of bone substitutes. *Clin Orthop* 1996 ; 324 : 55-65
- [54] Hollinger JO, Leong K. Poly (α -hydroxy acids): carriers for bone morphogenetic proteins. *Biomaterials* 1996 ; 17 : 187-194
- [55] Houssin D, Weill B. Situation et perspectives des xénogreffes. *Presse Med* 1993 ; 22 : 241-243
- [56] Huang L, Wang M et al. In-vitro mechanical and biological assessment of hydroxyapatite-reinforced polyethylene composite. *J Mater Sci Mater Med* 1997 ; 8 : 775-779
- [57] Hürzeler MB, Quinones CR, Kirsch A et al. Maxillary sinus augmentation using different grafting materials and dental implants in monkeys. Part I. Evaluation of anorganic bovine-derived bone matrix. *Clin Oral Implant Res* 1997 ; 8 : 476-486
- [58] James K, Kohn J. Applications of pseudo-poly (amino acid) biomaterials. *Trip* 1996 ; 4 : 394-397
- [59] Kennan JJ, Peters YA, Swarthout DE et al. Effect of saline exposure on the surface and bulk properties of medical grade silicone elastomers. *J Biomed Mater Res* 1997 ; 36 : 487-497
- [60] Klokkevold PR, Vandemark L, Kenney EB et al. Osteogenesis enhanced by chitosan (poly-N-acetyl glucosaminoglycan) in vitro. *J Periodontol* 1996 ; 67 : 1170-1175
- [61] Kumar TS, Sivakumar M, Kumar NP et al. Synthesis and characterization of bioactive hydroxyapatite/fluoroapatite solid solutions using corals. *Bull Mater Sci* 1995 ; 18 : 955-961
- [62] Lachard J, Zattara H, Blanc JL et al. Ankyloses temporomandibulaires. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Stomatologie, 22-056-S-15, 1993 : 1-11
- [63] Langer R. Tissue engineering: a new field and its challenges. *Pharm Res* 1997 ; 14 : 840-841
- [64] Langer R. Biomaterials: new polymers and novel applications. *MRS Bull* 1995 ; 20 : 18-22

- [65] Larsen NE, Bosniak SL, Miller K et al. Evaluation (in vivo) of hylan B (hylan gel) soft tissue implants. 21st annual meeting of the society for biomaterials. San Francisco, 1995 : 312
- [66] Laxenaire A, Levy J, Blanchard P et al. Complications des implants de Silastic® utilisés en réparation orbitaire. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1997 ; 98 : 96-99
- [67] Le Berrigaud E, Robert R, Collard C. Les substituts osseux. Quel des résultats cliniques ? *Monit Hospit* 1998 ; 104 : 25-33
- [68] Lee MB. Bone morphogenetic proteins: background and implications for oral reconstruction. A review. *J Clin Periodontol* 1997 ; 24 : 355-365
- [69] Legeay G, Poncin-Epaillard F. Polymers used as biomaterials. Surfaces and interfaces. *Le Vide* 1996 ; 280 : 225-231
- [70] Lewis G. Properties of acrylic bone cement: state of the art review. *J Biomed Mater Res* 1997 ; 38 : 155-182
- [71] Li SH, Liu Q, DeWijn JR et al. In-vitro calcium phosphate formation on a natural composite material, bamboo. *Biomaterials* 1997 ; 18 : 389-395
- [72] Liao H, Brandsten C, Lundmark C et al. Responses of bone to titania-hydroxyapatite composite and nacreous implants: a preliminary comparison by in situ hybridization. *J Mater Sci Mater Med* 1997 ; 8 : 823-827
- [73] Lindholm TS. Bone morphogenetic proteins: biology, biochemistry and reconstructive surgery. *J Biomed Mater Res* 1997 ; 38 : 77-78
- [74] Lopez E, Atlan G, Berland S et al. Utilisation de la nacre dans la réparation des pertes osseuses de l'os alvéolaire maxillaire humain. In : Mainard D, Merle M, Delagoutte JP, Louis JP eds. *Actualités en biomatériaux*. Paris : Romillat, 1998 : 197-202
- [75] Lopez E, Vidal B, Berland S et al. Demonstration of the capacity of nacre to induce bone formation by human osteoblasts maintained in vitro. *Tissue Cell* 1992 ; 24 : 667-679
- [76] Mainard D, Netter P. Possibilité de réparation des lésions ostéochondrales par les biomatériaux. *Cahiers d'enseignement de la SOFCOT*. In : *Biomatériaux de substitution de l'os et du cartilage*. Paris : Expansion scientifique française, 1996 ; 67 : 75-94
- [77] Marchac D. Utilisation of fibrin glue in craniofacial and facial plastic surgery. In : Sierra DH, Saltz R eds. *Surgical adhesives and sealants*. Lancaster : Technomic, 1996 : 173-176
- [78] Marie PJ. Facteurs de croissance et ostéogénèse : applications à la reconstruction osseuse. *Innov Tech Biol Med* 1995 ; 16 : 67-76
- [79] Marini EF, Valdinucci G, Silvestrini G, Moretti S, Carlesimo M, Poggio C et al. Morphological investigations on bone formation in hydroxyapatite-fibrin implants in human maxillary and mandibular bone. *Cells Mater* 1994 ; 4 : 231-246
- [80] Matthew IR, Browne RM, Frame JW et al. Subperiosteal behaviour of alginate and cellulose wound dressing materials. *Biomaterials* 1995 ; 16 : 265-274
- [81] Mercier J, Piot B, Gueguen P et al. Le plancher orbitaire en corail. Son intérêt en traumatologie. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1996 ; 97 : 324-331
- [82] Messner K, Gillquist J. Cartilage repair. A critical review. *Acta Orthop Scand* 1996 ; 67 : 523-529
- [83] Meyer C, Groos S, Blucher G, Wilk A. Intérêt du PDS dans le traitement des fractures du plancher de l'orbite. À propos d'une série de 61 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1998 ; 99 : 120
- [84] Moukwa M. The development of polymer-based biomaterials since the 1920s. *JOM* 1997 ; 46-50
- [85] Mouwakkie S, Khoury E, Hildebrand HF et al. Sécurité infectieuse des tissus osseux d'origine humaine et bovine. *Implantodontie* 1995 ; 23 : 31-36
- [86] Murahita T, Nakayama Y, Hirano T et al. Acceleration of granulation tissue ingrowth by hyaluronic acid in artificial skin. *Br J Plast Surg* 1996 ; 49 : 58-63
- [87] Muster D. Biomatériaux et biomatériaux en chirurgie osseuse et dentaire (1^{re} et 2^e parties). *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris)*, Stomatologie, 22-014-F-10, 22-014-F-15, 1993
- [88] Muzzarelli RA, Peter MG. Chitin handbook. Grottaferrata : European Chitin Society/Atec, 1997 : 1-630
- [89] Noone RB. A review of the possible health implications of silicone breast implants. *Cancer* 1997 ; 79 : 1747-1756
- [90] Olivieri MP, Daley JP, Jenny CJ et al. Cellular attachment onto mussel adhesive protein films. 23rd annual meeting of the society for biomaterials, New Orleans, 1997 : 447
- [91] Ong JL, Cardenas HL, Cavin R. Osteoblast responses to BMP-2-treated titanium in vitro. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997 ; 12 : 649-654
- [92] Orsel I, Guillaume A, Feiss P. Choc anaphylactique à la colle. *Fr Anesth Reanim* 1997 ; 16 : 292-293
- [93] Pacheco JM. Collagen-based devices for soft tissue repair. *J Biomed Mater Res* 1996 ; 33 : 35-40
- [94] Patat JL, Guillemin G. Le corail naturel utilisé comme biomatériau de substitution à la greffe osseuse. *Ann Chir Plast Esthet* 1989 ; 34 : 221-225
- [95] Pautz F, Cheynet F, Chossegros C et al. Complications à long terme des implants de silicone utilisés dans la réparation des fractures du plancher de l'orbite. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1997 ; 98 : 109-115
- [96] Pietrzak WS, Sarver D, Verstynen M. Bioresorbable implants- Practical considerations. *Bone* 1996 ; 19 (suppl) : 109S-119S
- [97] Pihlajamäki H, Kinnunen J, Böstman O. In-vivo monitoring of the degradation process of bioresorbable polymeric implants using magnetic resonance imaging. *Biomaterials* 1997 ; 18 : 1311-1315
- [98] Poltout DG. Avenir des allogreffes osseuses dans les résections osseuses massives pour tumeur. *Presse Med* 1996 ; 25 : 527-530
- [99] Popa VI, Breaban IG. Cellulose as a component of biodegradable composites. *Cellulose Chem Technol* 1995 ; 29 : 575-587
- [100] Potera C. Spider silk cloning method might lead to new biomaterials. *Genet Eng News* 1996 ; 16
- [101] Prevot-Lucas L, Lucas J, Hubert JC. Communication personnelle. 1998
- [102] Price JM. Product liability implications of biomaterials in the United States. *Clin Mater* 1994 ; 16 : 223-227
- [103] Rao SB, Sharma CP. Use of chitosan as a biomaterials: studies on its safety and hemostatic potential. *J Biomed Mater Res* 1997 ; 34 : 21-28
- [104] Reddi AH. Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration. *Nat Biotechnol* 1998 ; 16 : 247-252
- [105] Rintelen T, Vienken J, Baumeister U. Chemical modification of cellulose membranes for improved blood compatibility. *Polym Mater Sci Eng* 1989 ; 61 : 660-664
- [106] Ripamonti U, Duneas N. Tissue engineering of bone by osteoinductive biomaterials. *MRS Bull* 1996 ; 21 : 36-39
- [107] Ripamonti U, Vanden Heever B, Sampath TK, et al. Complete regeneration of bone in baboon by recombinant human osteogenic protein-1 (hop-1, bone morphogenetic protein-7). *Growth factors* 1996 ; 13 : 273-289
- [108] Rocher PH, Veron C, Vert M et al. Risques et réglementations relatifs aux matériaux utilisés en implantologie et chirurgie maxillofaciale. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1995 ; 96 : 281-292
- [109] Rodier-Bruant C, Wilk A, Herman D et al. Use of a new malleable implant as a bone substitute in maxillofacial surgery. *Adv Ther* 1993 ; 10 : 142-150
- [110] Rodriguez-Lorenzo LM, Salinas AJ, Vallet-Regi M et al. Composite biomaterials based on ceramic polymers. I. Reinforced systems based on Al₂O₃/PMMA/PLLA. *J Biomed Mater Res* 1996 ; 30 : 515-522
- [111] Rosenberg NL. The neuromyology of silicone breast implants. *Neurology* 1996 ; 46 : 308-314
- [112] Rosiak JM, Ulanek P, Rzeznicki A. Hydrogels for biomedical purposes. *Nucl Instr Methods Phys Res* 1995 ; 105B : 335-339
- [113] Rouge D, Gosset D, Jarde O et al. État actuel des connaissances médicales sur le silicone. Plaidoyer pour une réglementation. *J Med Leg* 1993 ; 36 : 271-279
- [114] Rueger JM. Knochenersatzmittel. State of the art und : Wohin gehen wir ? *Unfallchirurg* 1996 ; 99 : 228-236
- [115] Sailer HF, Kolb E. Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) in cranio-maxillo-facial surgery. *J Cranio-maxillofac Surg* 1994 ; 22 : 2-11
- [116] Sciadini MF, Dawson JM, Johnson KD. Bovine-derived bone protein as a bone graft substitute in a canine segmental defect model. *J Orthop Trauma* 1997 ; 11 : 496-508
- [117] Seitz H, Marlovits S et al. Die Biokompatibilität von Polyäthylenterephthalat - PET - (Trevira Hochfest) - eine in-vivo-Studie am Schafknie. *Biomed Technik* 1996 ; 41 : 178-182
- [118] Shisido H, Hanabayashi A et al. An application of hydroxy appetite sheet for fracture repair. 21st annual meeting of the society for biomaterials, San Francisco, 1995 : 343
- [119] Sicard D. Pas de risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob après traitement des rides. *Concours Med* 1998 ; 120 : 423
- [120] Silve S, Lopez E, Vidal B et al. Nacre initiates biomineralization by human osteoblasts maintained in vitro. *Calcif Tissue Int* 1992 ; 51 : 363-369
- [121] Sivalumar M, Sampath Kumar TS, Shantha KL, et al. Development of hydroxyapatite derived from indian coral. *Biomaterials* 1996 ; 17 : 1709-1714.
- [122] Snyder JW. Silicone breast implants. Can emerging medical, legal and scientific concepts be reconciled ? *J Legal Med* 1997 ; 18 : 133-220
- [123] Soost F. Biocoral - ein alternativer Knochenersatz. *Chirurg* 1996 ; 67 : 1193-1196
- [124] Stone CA. A molecular approach to bone regeneration. *Br J Plast Surg* 1997 ; 50 : 369-373
- [125] Su CH, Sun CS, Juan SW et al. Fungal mycelia as the source of chitin and polysaccharides and their applications as skin substitutes. *Biomaterials* 1997 ; 18 : 1169-1174
- [126] Szabo G, Suba Z, Barabas J et al. Use of bioplastic HTR synthetic bone to eliminate major jawbone defects: long-term human histological examinations. *J Craniomaxillofac Surg* 1997 ; 25 : 63-68
- [127] Takemura A, Glasser WG. Multiphase materials with lignin X. A novel graft copolymer with hydroxyalkyl lignin. *Mokuzai Gakkaishi* 1993 ; 39 : 198-205
- [128] Tai H, Pitaru S, Moses O et al. Collagen gel and membrane in guided tissue regeneration in periodontal fenestration defects in dogs. *J Clin Periodontol* 1996 ; 23 : 1-6
- [129] Tams J, Rozema FR, Bos RR. Poly (L-lactide) bone plates and screws for internal fixation of mandibular swing osteotomies. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996 ; 25 : 20-24
- [130] Tamura RN, Oda D et al. Coating of titanium alloy with soluble laminin-5 promotes cell attachment and hemidesmosome assembly in gingival epithelial cells: potential applications to dental implants. *J Periodont Res* 1997 ; 32 : 287-294
- [131] Taravel MN, Domard A. Collagen and its interactions with chitosan. III. Some biological and mechanical properties. *Biomaterials* 1996 ; 17 : 451-455
- [132] Thaller SR, Huang V, Tesluk H. Use of biodegradable plates and screws in a rabbit model. *J Craniofac Surg* 1992 ; 2 : 168-173
- [133] Thomas WO, Harper LL, Wong SW, Michalski JP, Harris CN, Moore JT et al. Explantation of silicone breast implants. *Am Surg* 1997 ; 63 : 421-429
- [134] Törmälä P, Pohjonen T, Rokkanen P. Bioabsorbable polymers: materials technology and surgical applications. *Proc Inst Mech Eng* 1998 ; 212 : 101-111
- [135] Van Loon JJ, Bierkens J, Maes J et al. Polysulphone inhibits final differentiation steps of osteogenesis in vitro. *J Biomed Mater Res* 1995 ; 29 : 1155-1163
- [136] Van Loon JP, De Bont LG, Boering G. Evaluation of temporomandibular joint prostheses : review of the literature from 1946 to 1994 and implications for future prosthesis designs. *J Oral Maxillofac Surg* 1995 ; 53 : 984-996
- [137] Veron CH, Chanavaz M, Ferri J et al. Panorama des matériaux actuels pour apport osseux en chirurgie maxillofaciale et implantologie. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1995 ; 96 : 274-281
- [138] Vert M. Les polymères biorésorbables et le squelette. *Innov Tech Biol Med* 1995 ; 16 : 77-86
- [139] Wan AC, Khor E, Hastings GW. Hydroxyapatite modified chitin as potential hard tissue substitute material. *J Biomed Mater Res* 1997 ; 38 : 235-241
- [140] Wang JS. Basic fibroblast growth factor for stimulation of bone formation in osteoinductive or conductive implants. *Acta Orthop Scand* 1996 ; 269 : 1-33
- [141] Willert HG, Semlitsch M. Tissue reactions to plastic and metallic wear products of joint endoprostheses. *Clin Orthop* 1996 ; 333 : 4-14
- [142] Williams DF. The engineering of polysaccharides. *Med Dev Technol* 1997 ; 8 : 8-11
- [143] Williams DF, Zhong SP. Biodeterioration/biodegradation of polymeric medical devices in situ. *Int Biodegrad Biodeg* 1994 ; 95-130
- [144] Wintermantel E, Ha SW. Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen. Berlin : Springer-Verlag, 1996 : 98-109, 352-362
- [145] Yaremchuk MJ, Rubin JP, Posnick JC. Implantable materials in facial aesthetic and reconstructive surgery : biocompatibility and clinical applications. *J Craniofac Surg* 1996 ; 7 : 473-484
- [146] Zellin G, Hedner E, Linde A. Bone regeneration by a combination of osteopromotive membranes with different BMP preparations: a review. *Connect Tissue Res* 1996 ; 35 : 279-338
- [147] Zhang Q, Liu L, Ren L et al. Preparation and characterization of collagen-chitosan composites. *J Appl Polym Sci* 1997 ; 64 : 2127-2130
- [148] Ziegler J. Hyaluronic acid: a biomaterial with promise. *Biomater Forum* 1995 ; 17 : 13