

BIOMATERIAUX

Rapport rédigé sous la co-responsabilité de

Laurent SEDEL, Président de l'Intercommission n° 1 de l'INSERM - Faculté de Médecine
Lariboisière - Paris

et

Christian JANOT, Professeur à l'Université Joseph Fourier - ILL - Grenoble

PROLOGUE

Il est peu de thérapeutiques chirurgicales qui ne fassent appel à des Biomatériaux ; on peut citer par exemple le traitement chirurgical des traumatismes, des conséquences cardiovasculaires, ophtalmologiques, urologiques ou articulaires du vieillissement, les tumeurs, les maladies dégénératives, etc...

Les Biomatériaux implantés posent le problème de leur sécurité, de leur devenir dans l'organisme : biotolérance, biofonctionnalité. Répondent-ils au cahier des charges ?

Pour mieux assurer cette sécurité, pour permettre d'obtenir des biomatériaux qui assurent un service amélioré en termes de qualité ou de durée d'implantation, des recherches sont indispensables.

Le cahier des charges de l'Intercommission 1 de l'INSERM (Systèmes de suppléance fonctionnelle, organes artificiels, biomatériaux), joint au présent document, délimite clairement le domaine, cerne les besoins et les enjeux économiques, fournit des réflexions sur les champs de recherche et fixe des objectifs.

En complément, le CNRS a mené une réflexion sur un apport possible en amont des objectifs présentés dans le cahier des charges de l'INSERM. Cette approche touche aussi bien les aspects produits que les aspects matériaux ainsi que des études cognitives sur les réactions du vivant à l'échelle cellulaire ou tissulaire à l'introduction d'un biomatériau. Ces mécanismes de tolérance sont mal connus. Ils touchent aux lois de comportement des tissus ou des cellules vivantes mis au contact d'un biomatériau : interactions de type chimique, mécanique, remodelage en fonction des contraintes appliquées, devenir des cellules en fonction de la nature chimique ou physique du support, adhésion cellulaire, nature des réactions aux produits de dégradation, qu'ils soient constitués de particules, de molécules ou d'atomes. Il s'agit d'un vaste domaine pluridisciplinaire, encore très incomplètement exploré où chaque discipline devrait être impliquée : Science des Matériaux, Mécanique des Fluides, des Solides, Anatomie, Biologie Cellulaire, Chirurgie, etc...

De nombreux projets annoncés depuis parfois des décennies n'ont pas vu le jour, comme en témoignent par exemple les concepts médiatiques de cœur ou de pancréas artificiels. Les

structures. Que ce soit Biomatériaux ou Biocompatibilité, l'amplitude des domaines situés derrière ces vocables n'a d'égale que leur diversité interne. Il en résulte que les verrous et les défis technologiques sont de taille, notamment dans les domaines mettant en jeu des biomatériaux implantables définitivement, médiqués, résorbables à fonctionnalité limitée dans le temps, médiqués pour la délivrance locale de principes actifs (antibiotiques, hormones, gènes), voire hybrides pour bénéficier de l'activité de cellules étrangères. Un des obstacles le plus généralement rencontré est au mieux résumé par le mot "biocompatibilité", qui sous-entend l'existence de difficultés liées à la présence d'une interface entre les matériaux utilisés dans ces systèmes artificiels -qui prennent dès lors le nom de biomatériaux- et les tissus de l'hôte.

Depuis toujours, la stratégie du thérapeute a été de saisir toutes les opportunités de disponibilité de composés ou matériaux nouveaux pour tester leur potentiel thérapeutique. Cette stratégie a conduit à des succès importants qui sont largement exploités de nos jours et sont à la base des exploits de la chirurgie moderne. Pendant longtemps, la biocompatibilité a été recherchée sous la forme d'un minimum d'interactions avec les tissus avoisinants ou de réactions de ces derniers. C'est généralement ce qui est recherché pour les systèmes prothétiques à usage de remplacement définitif.

De nouvelles stratégies font actuellement l'objet de prospections importantes. Elles reposent toutes sur de plus fortes interactions entre la matière artificielle (alliages, céramiques, polymères, assemblages moléculaires) et les milieux vivants (molécules, tissus, cellules, organes) et visent une intégration dans (ou un remplacement) par les tissus naturels. Ces stratégies chirurgicales et/ou pharmacologiques reposent en général sur l'aptitude d'un organisme vivant à s'autoréparer. Il y a là un champ d'investigations gigantesque d'où viendront très probablement les innovations thérapeutiques du futur. Que les systèmes soient artificiels, naturels modifiés ou hybrides, la notion de "biocompatibilité", ou plutôt d'acceptabilité, sera au coeur des progrès car tout est relatif et ce sont les organismes vivants qui réagissent à leur guise, le thérapeute ne faisant qu'apprécier les résultats.

Traditionnelles et orientées vers l'amélioration, ou nouvelles et orientées vers l'innovation, les stratégies de progrès se heurtent également à des obstacles d'ordre structurel, dus en particulier à l'absence de liens entre les différents organismes de recherches (publics ou industriels) concernés par ce domaine et de liens entre les différentes disciplines impliquées dans un organisme donné.

Après avoir résumé les contours du domaine et les axes de la recherche biomédicale correspondante, on donnera dans ce cahier de synthèse les tendances en matière de matériaux et on terminera par une brève revue des thèmes de recherches amont qui paraissent pertinents.

I GENERALITES SUR LES BIOMATERIAUX

I.1 Quand parle-t-on de biomatériaux ?

Il ne peut sans doute pas exister une définition totalement satisfaisante des biomatériaux. La Conférence de Chester de la Société Européenne des Biomatériaux, dite conférence du consensus a, en 1986 retenu la définition suivante : "matériaux non vivants utilisés dans un dispositif médical destiné à interagir avec les systèmes biologiques".

Au-delà de toute définition formelle, la notion de biomatériaux est entièrement contenue dans la nécessaire prise en compte **du contact** de ces matériaux avec des tissus ou fluides vivants. Cet aspect de contact, qui est évident dans le cas d'**implants**, doit être étendu aux contacts qui se réalisent à la surface ou à l'extérieur du corps comme, par exemple, ceux qui se produisent avec le sang dans l'hémodialyse, ou avec la cornée dans les lentilles de contact. A la limite, elle devrait même être étendue aux produits de diagnostic (microplaques, support de culture, ...) et aux matériaux pour biotechnologies, qui sont en contact avec des cellules vivantes. En relation directe avec l'aspect contact, la notion de **biocompatibilité** est essentielle dans le domaine des biomatériaux. Soit, classiquement, **biocompatibilité "négative"**, définie par les propriétés que le matériau **ne doit pas avoir** (pas de réaction inflammatoire, pas de toxicité, ...), soit, à la suite d'une évolution plus récente, **biocompatibilité élargie** (et si possible mesurable), définie comme "la capacité d'un matériau à être utilisé avec une réponse de l'hôte appropriée dans une application spécifique". Cette biocompatibilité "élargie" débouche sur la notion très actuelle de "**bioactivité**", par laquelle l'on souhaite que le matériau ne soit pas nécessairement le plus inerte possible, mais au contraire fasse réagir le tissu vivant. C'est par exemple le cas pour les sutures résorbables, dans lesquelles la réaction inflammatoire participe justement à la résorption ou encore les matériaux ostéoconducteurs qui facilitent la croissance osseuse.

Il faut également prendre en compte la **durée du contact** avec les tissus vivants, même si cette durée peut varier beaucoup suivant les cas. Pour que l'on puisse parler de biomatériaux, on admet généralement que le contact avec le vivant doit dépasser quelques heures. Ce paramètre de durée permet d'exclure les produits pharmaceutiques du champ des biomatériaux mais laisse encore la place à certaines interprétations multiformes. Ainsi, dans le cas des systèmes de libération contrôlée de médicaments, on pourrait aussi bien parler de biomatériaux que de formes galéniques particulières de médicaments.

Par essence pluridisciplinaire, le domaine des biomatériaux recouvre le champ du handicap sous toutes ses formes. Dans une première vision "verticale" définie par les pathologies

concernées, le domaine inclus les systèmes artificiels, implantables ou au moins au contact d'une muqueuse, visant à suppléer une fonction défaillante.

Mais on peut également concevoir le domaine selon une approche "trans-versale" : il recouvre en effet l'ensemble de la recherche et du développement concernant, d'une part, les matériaux et biomatériaux qui sont mis en jeu dans ces systèmes, d'autre part, la fonction de ces systèmes artificiels, envisagée sur le plan biologique (biofonctionnalité).

C'est l'approche transversale, complexe et pluridisciplinaire, qui semble le mieux à même de conduire à la description d'un programme de recherche sur les matériaux susceptibles d'être biocompatibles. Dans la définition d'un tel programme, il convient de sélectionner, d'une part, les catégories de matériaux concernés, et d'autre part, les grandes fonctions et propriétés pouvant intervenir.

I.2 Les champs d'application des biomatériaux

Ce paragraphe rassemble un échantillonnage significatif des domaines médicaux où l'usage des biomatériaux s'est révélé pertinent. Pour chaque domaine, les types de produits nécessaires sont désignés.

OPHTALMOLOGIE

- lentilles (souvent exclues du domaine pour cause de brièveté du contact)
- implants
- coussinets de récupération
- produits visqueux de chambre postérieure

ODONTOLOGIE - STOMATOLOGIE

- matériaux de restauration et comblement dentaire et osseux
- traitements prophylactiques
- orthodontie
- traitement du parodonte et de la pulpe
- implants
- reconstruction maxillo-faciale

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

- prothèses articulaires (hanche, coude, genou, poignet, ...)
- orthèses
- ligaments et tendons artificiels
- cartilage
- remplacement osseux pour tumeur ou traumatisme
- chirurgie du rachis
- réparation de fractures (vis, plaques, clous, broches)
- matériaux de comblement osseux injectable

CARDIOVASCULAIRE

- valves cardiaques
- matériel pour circulation extra-corporelle (oxygénateurs, tubulures, pompes, ...)
- coeur artificiel
- assistance ventriculaire
- stimulateurs cardiaques
- prothèses vasculaires
- matériels pour angioplastie luminale coronarienne et stents
- cathéters endoveineux

UROLOGIE/NEPHROLOGIE

- dialyseurs
- poches, cathéters et tubulures pour dialyse péritonéale
- rein artificiel portable
- prothèses de pénis
- matériaux pour traitement de l'incontinence

ENDOCRINOLOGIE-CHRONOTHERAPIE

- pancréas artificiel
- pompes portables et implantables
- systèmes de libération contrôlée de médicaments
- biocapteurs

CHIRURGIE ESTHETIQUE

- matériaux et implants pour chirurgie esthétique

CHIRURGIE GENERALE ET DIVERS

- drains de chirurgie
- colles tissulaires
- peau artificielle
- produits de contraste
- produits pour embolisation
- produits pour radiologie interventionnelle

I.3 Les directions de recherche

- On peut, pour simplifier, distinguer la recherche médicale appliquée ou clinique, dans laquelle les médecins praticiens des hôpitaux sont fortement impliqués (développement et mise en oeuvre de prothèses, d'organes artificiels, etc.), des recherches fondamentales concernant la biocompatibilité des matériaux, qui sont le fait d'équipes beaucoup plus spécialisées et moins nombreuses. La confusion de langage qui fait utiliser le terme "biomatériau" pour désigner tantôt le matériel et tantôt le matériau ne doit pas conduire à assimiler les recherches sur les matériaux à l'ensemble des recherches sur les matériels, qui comprennent aussi des sujets portant sur l'électronique, la forme des prothèses, l'hospitalisation, les techniques chirurgicales, etc.

Sur le plan des matériaux eux-mêmes, les principaux thèmes de recherche fondamentale touchent à :

- l'étude des réactions induites au niveau de l'interface système vivant-matériau. Ces études portent à la fois sur les modifications des matériaux et sur les réactions de l'organisme ;
- la création de matériaux possédant un couple de propriétés biofonctionnelle/biocompatibilité meilleur. Pour chaque utilisation, ces contraintes sont différentes et impliquent donc des recherches spécifiques.

Reproduire les caractéristiques fonctionnelles du tissu à remplacer est un "challenge" encore incomplètement maîtrisé, quel que soit le matériau.

Ces recherches fondamentales ont des répercussions pratiques sur les techniques et protocoles d'évaluation, pour lesquels des recherches spécifiques ont trait au choix des sites d'implantation, au choix de la géométrie des implants et de leur état de surface, à la possibilité d'extrapoler les modèles animaux ou cellulaires, etc.

Les domaines de la chirurgie cardiovasculaire et de la chirurgie orthopédique constituent sans doute, par leurs importances, deux exemples à étudier plus particulièrement.

Le domaine cardiovasculaire est marqué essentiellement par le problème de l'hémocompatibilité, c'est-à-dire de la compatibilité du matériau avec ce tissu vivant particulier qu'est le sang.

L'hémocompatibilité porte en priorité sur le problème de la **coagulation** du sang en présence de corps étrangers et les risques de thrombose liés à cette coagulation, problème que l'on sait étudier mais malheureusement pas encore traiter de façon satisfaisante. En réalité, l'étude de l'hémocompatibilité est complexe et ne se limite pas à celle de la coagulation. Elle inclut également celle de la réponse du système immunitaire (anticorps, système du complément, ...), et celle de la réaction des cellules et tissus, et notamment des lymphocytes et leucocytes présents dans le sang.

Le problème d'évaluation de l'hémocompatibilité des matériaux est aussi de trouver un **critère de mesure** objectif de cette caractéristique : thrombogénicité, propriété activatrice du complément, etc.

Dans le cas des biomatériaux pour chirurgie orthopédique, on trouve trois grands domaines de recherches complémentaires qui sont :

- les études de l'interface **os/biomatériau**, soit **in vitro** (biocompatibilité à l'interface ostéoblaste/matériau ou moelle/matériau, étude des modifications de l'état de surface du matériau, bio-intégration et physiopathologie des cellules osseuses dans le matériau, ...), soit **in vivo** (étude de l'accrochage des biomatériaux à l'os, des caractéristiques viscoélastiques du tissu au contact des matériaux, de la membrane fibreuse qui se crée autour des biomatériaux, etc.);
- la biomécanique cellulaire, notamment l'étude des réactions de cellules endothéliales à des contraintes de cisaillement et des réactions de cellules osseuses à des contraintes contrôlées hydrodynamiques ou de cisaillement, la modélisation des réactions en tenant compte de la déformation du cytosquelette ou encore l'étude de la biologie de l'inflammation en présence de biomatériaux.
- le développement de **matériaux nouveau** : polymères fonctionnels possédant des groupements susceptibles d'interagir sur les ostéoblastes et/ou les fibroblastes, revêtements biofonctionnels pour matériaux inertes tels que les céramiques et les métaux, développement

polyglycoliques, polylactiques et polymaléiques, produits à tribologie améliorée pour remplacement articulaire, etc.

II LES MATERIAUX À VOCATION DE BIOMATERIAUX

On peut dire que quatre grandes catégories de biomatériaux peuvent être envisagées :

- les métaux et alliages métalliques,
- les céramiques au sens large,
- les polymères et la matière "molle",
- les matériaux d'origine naturelle.

II.1 Les métaux et alliages métalliques

Ce sont en quelque sorte les "ancêtres" des biomatériaux puisque ce sont les premiers à avoir été utilisés pour faire des implants.

Le plus important par les volumes est sans doute l'acier inoxydable, encore largement utilisé en chirurgie orthopédique. L'intérêt de l'acier inoxydable dans ce domaine réside dans ses propriétés mécaniques.

Il faut également mentionner particulièrement le titane, qui est utilisé principalement en chirurgie orthopédique et pour réaliser des implants dentaires. On le trouve également dans les stimulateurs cardiaques et les pompes implantables. L'un des avantages principaux du titane est sa bonne biocompatibilité : l'os adhère spontanément au titane. Les alliages à mémoire de forme sont une variante intéressante de cette catégorie. On utilise également des alliages cobalt, chrome, molybdène, du tantale, etc.

Les principaux problèmes mal résolus avec les métaux et alliages métalliques sont les suivants :

- corrosion électrochimique et durabilité,
- mécanismes de dégradation non électrochimiques incluant les interactions protéine/métal,
- réactions immunitaires et d'hypersensibilité,
- adaptation des propriétés mécaniques,
- propriétés de frottements et problèmes de débris.

II.2 Les céramiques

Les céramiques se caractérisent par une température de fusion élevée et un comportement fragile, qui déterminent leurs domaines d'application.

Elles incluent des oxydes, des sulfures, des borures, des nitrures, des carbures, des composés intermétalliques, ...

Dans le domaine des biomatériaux, on rencontre principalement l'alumine et la zircone utilisées dans les têtes de prothèses de hanche, ainsi qu'en odontologie pour les implants dentaires.

Il faut signaler tout particulièrement les utilisations et les développements de deux céramiques à base de phosphate de calcium : l'hydroxyapatite (HAP) et le phosphate tricalcique β (TCP). En effet, ces matériaux présentent l'avantage d'être ostéoconducteurs, c'est-à-dire de favoriser la repousse osseuse au contact et la colonisation par l'os ; 65 % de la matière constituant le tissu osseux est d'ailleurs une forme de phosphate tricalcique encore assez mal connue dont la formule chimique s'apparente à l'hydroxyapatite, mais dont l'agencement spatial en diffère notablement puisque des cristaux d'hydroxyapatite y sont accolés à des fibres de collagène. En outre, l'HAP poreuse et les céramiques à base de TCP sont biorésorbables. Le principal problème avec l'HAP est d'arriver à synthétiser une HAP ayant juste la bonne taille de pores pour que la colonisation se fasse bien.

On trouve donc des utilisations de l'HAP dans les implants et matériaux de comblement dentaires et dans la chirurgie orthopédique. Des vaisseaux artificiels à base d'HAP frittées ont même été élaborés.

On peut ajouter à cette catégorie de matériaux, bien qu'ils s'en distinguent par maints aspects, les verres au phosphate, ou bioverres de Hench, qui assurent un accrochage de type quasichimique avec le tissu osseux.

Les principaux problèmes mal résolus avec les céramiques sont :

- les mécanismes de dégradation,
- la durabilité,
- la résistance à la fracture
- l'activité de surface,
- l'adhésion des protéines ou des cellules en surface.

Avec les céramiques biorésorbables, les problèmes sont :

- la mesure et le contrôle de la biorésorption et l'effet sur le tissu local,
- la calcification,

- la connaissance des effets des enzymes sur la dégradation,
- les effets de la stérilisation sur la biorésorbabilité,
- les effets sur la cicatrisation et la formation de l'os.

II.3 Les polymères et autre matière molle

Les utilisations des polymères dans le domaine des biomatériaux sont extrêmement nombreuses. **Le tableau 1** en fournit un résumé probablement pas exhaustif. Les deux grandes tendances de l'usage des polymères concernent :

1. **La recherche de polymères fonctionnels**, c'est-à-dire susceptibles d'avoir une fonction chimique particulière à l'interface matériau-tissu vivant, à savoir par exemple la capacité d'interaction avec les ostéoblastes (et/ou les fibroblastes) qui favorise la repousse osseuse ou ligamentaire. Ceci est envisagé par la fixation sur le polymère de groupements ionisés tels que orthophosphate, carbonate, carboxylate, etc. La "fonctionnalité" peut notamment être obtenue par la **modification de l'état de surface** du polymère par implantation ionique ou par greffage de substances fonctionnelles.
2. **La recherche de polymères résorbables** tels que les copolymères d'acide lactique et d'acide glycolique qui sont utilisables en **chirurgie orthopédique traumatologique**, ou les polyanhydrides et/ou polyaminoacides qui sont utilisés dans les **formes retard** de médicaments.

Les principaux problèmes mal résolus avec les polymères actuellement mis en oeuvre ne concernent pas que la biocompatibilité à l'interface matériau-tissu. Pour les polymères non résorbables on peut citer :

- instabilité au rayonnement gamma,
 - réactivité à certains types de médicaments,
-
- variabilité de chaque "lot",
 - stabilité hydrolytique,
 - calcification,
 - risques liés aux additifs, aux composants de bas poids moléculaire, aux produits de dégradation in vivo, aux produits résiduels de stérilisation,

- manque de base de données pour évaluer les propriétés de surface, les réactions de biocompatibilité, la mutagénicité/carcinogénicité, etc.,
- manque de standards.

Pour les polymères biorésorbables on a de même :

- manque de mesures de dégradation et de biorésorption,
- effets biologiques des produits de dégradation,
- effets des enzymes sur la dégradabilité,
- érosion de surface ou érosion de la masse,
- effets de la stérilisation sur la biodégradabilité,
- effets de la stérilisation sur les agents pharmacologiques incorporés au polymère,
- effets sur la cicatrisation,
- remplacement des tissus naturels.

Pour les polymères biostables, également :

- stabilisation biologique,
- vieillissements physique et chimique,
- effet de la stérilisation.

Ou encore pour les systèmes macromoléculaires actifs :

- interactions avec les éléments vivants (macromolécules, cellules, organes, etc...),
- devenir en cas d'utilisation limitée dans le temps,
- effets biologiques positifs ou négatifs.

Et enfin, pour les matériaux de libération contrôlée de principes actifs :

- matrices polymères ou minérales ou mixtes,
- devenir des parties matériaux,
- altérations réciproques des propriétés des parties artificielles et des parties vivantes,
- mise en évidence des propriétés biologiques spécifiques.

Les polymères, par la nature de leur construction moléculaire à base d'éléments de répétition, sont des candidats du futur pour l'élaboration de prothèses permanentes ou temporaires sophistiquées, ou encore pour remplacer des matériaux actuellement d'origine naturelle, comme

de programmation nécessite alors une recherche en consortium pluridisciplinaire partant des impératifs imposés par l'objectif spécifique et les gardant à l'esprit en permanence, la fertilisation croisée interdisciplinaire devant être la règle.

II.4 Les matériaux d'origine naturelle

Le souci de biocompatibilité des implants a orienté les chercheurs vers des matériaux logiquement biocompatibles puisque d'origine naturelle.

Outre les tissus biologiques retraités (valves porcines, carotide de boeuf, veine ombilicale, ...), le sulfate de chondroïtine et l'acide hyaluronique, on trouve parmi ceux-ci :

- les greffes en général (autogreffes, allogreffes, hétérogreffes) ;
- la **chitine**, polysaccharide extrait des coquilles de crabe, qui est susceptible d'application pour les fils de suture, la chirurgie reconstructive et la peau artificielle ;
- les **fucanes**, polysaccharides extraits des algues marines (anticoagulants - anticomplémentaires, etc...) ;
- les **dextranes** et autres polysaccharides fonctionnalisés (le dextrane est préparé par transformation de saccharose par des bactéries) ;
- la **cellulose**, traditionnellement utilisée pour les membranes de dialyse, mais dont d'autres applications sont à l'étude, notamment comme ciment de prothèse de hanche ;
- le **corail**, qui pourrait être utilisé en chirurgie orthopédique et/ou maxillo-faciale, grâce à la possibilité de recolonisation de ce matériau par les cellules osseuses ;
- le **collagène**, d'origine animale (extrait de la peau) ou humaine (extrait du placenta humain) et dont les applications existantes ou envisageables sont très nombreuses :
 - cosmétologie et chirurgie esthétique,
 - pansements et éponges hémostatiques,
 - implants oculaires et pansements ophtalmologiques,
 - reconstitution de tissus mous et durs à l'aide de mélanges collagène-facteurs de croissance-hydroxyapatite,
 - peau artificielle (derme).

L'avantage du collagène réside dans le fait que :

- c'est un produit hémostatique,
- il a certaines propriétés mécaniques qui permettent de le manipuler,
- il est indispensable au développement cellulaire.

- il est biodégradable.

III LES BESOINS DE CONNAISSANCES EN AMONT DES BIOMATERIAUX

Les besoins de connaissance, situés en amont de ces problèmes mal ou non résolus et relevant de la science des matériaux sont extrêmement nombreux et variés. Ils peuvent être regroupés selon deux grands thèmes :

- problèmes physicochimiques des biomatériaux,
- problèmes touchant à leurs biocompatibilité et biofonctionnalité.

III.1 Conception de biomatériaux, propriétés physicochimiques

- Conception microstructurale de composites dont les propriétés sont compatibles avec celles des contraintes biochimiques du milieu naturel d'implantation.
- Adaptation moléculaire de la composition et des surfaces des matériaux pour répondre aux contraintes biochimiques et biomécaniques, réactions cellulaires ou tissulaires au contact.

- Recherches de matériaux pour revêtement "multifonctions" :

- adhésion
- dureté
- frottement
- conductivité
- réactivité chimique
- mouillabilité

- Traitements de surface :

- greffage
- films minces
- gradients de fonctionnalité
- multicouches
- vieillissement

- Mécanique des contacts :

- tribologie, nanotribologie
- contacts matière dure/matière molle
- conditions d'accrochages ou de glissement

- modélisation
- Propriétés mécaniques des films minces et multicouches :
 - adhésion
 - transfert des contraintes
 - relaxation plastique et élastique
 - tribologie
 - les membranes, modélisation
 - vieillissements
- Fractures des solides et de la matière molle :
 - rupture des milieux hétérogènes
 - rupture des verres
 - flambage et froissement
 - fissuration aux interfaces
- Milieux poreux, fissurés et confinés :
 - préparation
 - propriétés mécaniques
 - transports de matière en milieux poreux, croissance d'une seconde phase dans les pores
 - modélisation
- Synthèse dirigée de matériaux

III.2 Biocompatibilité et Biofonctionnalité

- Conséquences de la stérilisation :
 - Intégrité du biomatériau
 - Biorésorbabilité
 - Agents pharmacologiques incorporés
- Stabilité hydrolitique et enzymatique
- Effets cytotoxiques :
 - cytocompatibilité générale (adhésion, viabilité, prolifération...)
 - cytocompatibilité spécifique (expression du phénotype...)

- Qualité de la réparation tissulaire
- Effet sur les tissus environnants
- Performances fonctionnelles à long terme

Dans une première approche de cette vaste thématique, un programme de recherches sur les matériaux biocompatibles devrait sans doute se limiter à un nombre restreint d'objectifs généraux tels que :

- les problèmes d'adhésion et les propriétés mécaniques des matériaux biocompatibles,
- biocompatibilité et biofonctionnalité.

Ces deux thèmes d'études auraient de plus l'avantage de suivre au plus près les objectifs définis récemment par l'INSERM, avec les n°1 et 3 du cahier des charges "Systèmes de suppléance, organes artificiels, biomatériaux" (jointés en annexe).

Le second thème, celui des propriétés mécaniques, devrait cependant être abordé avec la volonté délibérée de renforcer la cohérence des approches, l'unification des échantillonnages et l'exploitation pratique des résultats, en prenant en compte les autres facteurs liés à l'impact des propriétés mécaniques.

IV ENJEUX ECONOMIQUES ET DE SOCIETE

IV.1 Contribution aux dépenses de santé en France

Les chiffrages sont peu précis et toujours sous-estimés, car ils s'appuient essentiellement sur les dépenses de l'assurance maladie qui ne prennent pas tout en compte. Le coût du dentaire, par exemple, est très important mais impossible à évaluer puisque essentiellement non remboursé.

Avec ces restrictions, on arrive à un chiffre de 25 milliards de francs par an, qu'il faut resituer par rapport à une production mondiale de biomatériaux estimée à 3000 milliards de francs annuels, et aussi par rapport aux 800 milliards de dépenses de santé en France.

IV.2 Perspectives et position de la France

Les perspectives de ce marché sont porteuses, malgré la nécessaire réduction des coûts de santé qui atteignent en France environ 13.000 F par personne et par an. Les dépenses globales de suppléance fonctionnelle doivent être comprises entre 3 et 4 % de cette somme. La demande croissante est portée par le vieillissement de la population, l'accroissement de la population médicale donc de la possibilité de diffusion, les perfectionnements de prothèses existantes, l'apparition de nouvelles suppléances, le refus croissant chez l'homme des pays développés d'accepter la douleur et le handicap.

A titre d'exemple, il existe des marchés encore vierges. C'est le cas du coeur artificiel. On estime qu'une personne sur 5.000 à 10.000 en est redevable dans les pays développés, soit plus de 60.000 dans le monde (chiffre d'affaires potentiel 3 GF) et 6.000 en France. C'est aussi le cas du marché des silicones à reconquérir : 8 à 10.000 tonnes/an, 400.000 implants mammaires, 20.000 testicules et les supports de libération contrôlée de médicaments en silicone, représentant un marché de 2,4 GF. Au niveau de la recherche, la France est dotée d'un très fort potentiel de compétences, notamment avec ses grands organismes, ses chercheurs professionnels et l'implication de ces derniers en milieu universitaire. Ce potentiel est cependant très mal exploité.

Au niveau économique, si le marché est géant et rémunérateur, la France n'en tire pas le parti qu'elle devrait en raison de sa très grande dépendance technologique par rapport à l'étranger. Le

relativement peu compétitive sur le plan technologique. Un constat facile est que les entreprises françaises de petites tailles sont peu armées pour la recherche contrairement aux mastodontes américains, et que la recherche publique, trop fondée sur des individualités, n'est pas vraiment organisée dans ce domaine.

IV.3 Impact sur la population

La liste non exhaustive ci-dessous illustre à quel point les biomatériaux concernent un nombre important de personnes (cette liste concerne la France seule, chiffres annuels).

• prothèses de hanche	80.000
• prothèses de genou	30.000
• hémodialyses	15.000
• valves cardiaques	9.000
• prothèses vasculaires	15.000
• stimulateurs cardiaques	40.000
• lentilles de contact	1.200.000
• implants oculaires	140.000

On remarque que, pour les seules prothèses de hanche, 80.000 interventions sont faites chaque année. Environ 12 % de ces prothèses devront être reprises par une seconde opération. Parmi les quelques 9.600 personnes concernées, 3 % ne survivront pas à cette seconde opération, soit environ 288 personnes chaque année, l'équivalent d'une catastrophe aérienne majeure. Cet exemple replace bien les biomatériaux dans l'échelle globale, économique et humaine, des autres classes de matériaux.

V RECOMMANDATIONS

Dans le cadre de ce programme, le CNRS devrait en premier lieu s'associer explicitement aux actions de l'INSERM déjà mises en place dans ce domaine :

- **Colloque sur les remplacements d'organes et fonctions déficientes. (Bordeaux 11-12 décembre 1996)**
- **Appel d'offre sur "Analyse des réactions cellulaires aux contraintes mécaniques" qui pourrait être diffusé aux équipes CNRS et soutenu financièrement (4 ou 5 projets à 300 KF chacun).**
- **Colloque sur les problèmes d'adhésion prévu pour mai 1997**
- **Congrès international sur les Biocéramiques (Paris, Octobre 1997)**

A moyen ou plus long terme, ce programme de recherche ne pourrait se développer qu'au sein de groupements pluridisciplinaires de laboratoires ou d'équipes (physiciens, chimistes, mécaniciens, biologistes, praticiens de la santé).

Trois groupements de ce type pourraient être constitués, après appel d'offre, sur les thèmes définis plus haut :

- adhésion et biomatériaux
- propriétés mécaniques des biomatériaux.
- biocompatibilité et biofonctionnalité

Chacun de ces groupements, constitués de 4 ou 5 équipes appartenant aux différentes disciplines, devrait disposer d'un budget équivalent à celui d'une grosse unité CNRS et serait placé sous la responsabilité d'un directeur assisté d'un conseil de 4 ou 5 membres.

Leurs objectifs seraient plus d'étudier des fonctions mises en jeu par la biocompatibilité des matériaux que de réaliser des produits finis à mettre sur le marché.

Il n'est pas certain cependant qu'une action programmatique de ce niveau puisse aboutir sur une innovation réelle. On estime en effet à 250 millions de francs l'investissement total nécessaire à la mise sur le marché des systèmes thérapeutiques biomédicaux les plus originaux et sophistiqués. L'exemple du Japon, avec ses centres de recherche sur les matériaux biocompatibles de Kyoto, Osaka et Noda, plaide en faveur d'investissements au niveau de 25

industriels, devrait engager pour la mise en place d'un tel centre de recherche bien équipé où l'on pourrait accueillir (temporairement) des partenaires en consortium.

Polymères	Utilisation	Familles de polymères	Utilité
<p>Polymères à base de polyéthylène (PEHD)</p> <p>Polymères à base de vinyle (EVA)</p>	<p>Fils de suture. Films. Emballages. Tissus. Chirurgie plastique. Chirurgie articulaire (Polyéthylène hd)</p>	<p>Elastomères</p> <p>Caoutchoucs naturels</p> <p>Silicones</p>	<p>Ventricules artificiels</p> <p>Lentilles de contact</p> <p>Humeur vitreuse brûlures. Valves cardiaques. Encapsulation cardiaques. Billes cardiaques artificielles. Surface articulaire.</p>
<p>Polymères à base de PVC</p> <p>Polymères à base de PVA</p> <p>Polymères à base de PVF</p> <p>Polymères à base de PVP</p>	<p>Tubages. Cathéters. Champ opératoire. Emballages. Sacs de transfusion.</p> <p>Agents mouillants.</p>	<p>Polyesters</p> <p>Poly(téréphtalate d'éthylène) PETP</p> <p>Polyesters insaturés UP</p> <p>Polycarbonate PC</p> <hr/> <p>Polyallyliques</p> <p>Poly(carbonate d'allyldiglycol) CR 39</p>	<p>Greffes vasculaires</p> <p>valves.- prothèse greffées.</p> <p>Mobilier. Orthèses.</p> <p>Matériel prothétique</p> <p>Prothèses de renfort</p> <p>Composant de protection des yeux</p> <p>Lentilles ophtalmiques</p>
<p>Polymères à base de polyéthylène téréphtalate (PET)</p> <p>Polymères à base de polyéthylène perfluoré</p> <p>Polymères à base de polyéthylène</p>	<p>Greffes vasculaires. Osselets. Implants esthétiques. Sièges de valves.</p>	<p>Cellulosiques</p> <p>Acétate de cellulose CA</p> <p>Acéto-butyrates de cellulose CAB</p>	<p>Montures de lunettes</p>
<p>Polymères à base de méthacrylate de méthyle (PMMA)</p> <p>Polymères qui polymérisent ensuite (d'hydroxyéthyle)</p>	<p>Dentisterie. Matériel opératoire. Ciment à os. Fils de suture. Collage. Verrerie plastique. Verres de contact. Support de médicament.</p>	<p>Polyépoxydes</p> <hr/> <p>Polyuréthanes</p>	<p>Montures de lunettes</p> <p>stimulateurs cardiaques</p> <p>Matériel d'assistance</p>
	<p>Velours de revêtement de prothèses. Emballages. Membranes perméables.</p>	<p>Polyéthers</p> <p>Poly(oxyméthylène) POM</p> <p>Poly(oxyphénylène) PPO</p>	<p>Valves cardiaques.</p>
<p>Cellulose, amylose, dextrane, etc.</p> <p>Polymères naturels et synthétiques</p>	<p>Substituts du sang et du plasma</p> <p>vecteurs de principes actifs</p> <p>immunoabsorption.</p>		

TABLEAU 1

VI ANNEXE

(Cahier des charges de l'INSERM)

