

Résumé de thèse

**Comportement rhéologique de biomatériaux pour l'ingénierie ostéoarticulaire et dentaire
: matrices extracellulaires synthétiques et suspensions phosphocalciques**

**Rheological behavior of biomaterials for osteoarticular and dental tissue engineering:
synthetic extracellular matrix and calcium phosphate suspensions**

Ahmed Fatimi

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2008 devant la Commission d'examen

Présentée à

L'UFR d'Odontologie

Pour obtenir

Le grade de docteur de l'université de Nantes

Formation doctorale

Sciences et génie des matériaux

Spécialité

Biomatériaux

Ecole doctorale

Biologie – Santé de Nantes

Jury

Mme N. EL KISSI, Chargé de Recherche, CNRS (Grenoble, France)

M. D. LETOURNEUR, Directeur de Recherche, CNRS (Paris, France)

M. J. F. TASSIN, Professeur des Universités, Université du Maine (Le Mans, France)

M. M. BOHNER, Chargé de Recherche, Fondation RMS (Betlach, Suisse) et Professeur Associé, Université de Sherbrooke (Sherbrooke, Canada)

Mme M. A. V. AXELOS, Directeur de Recherche, INRA (Nantes, France)

M. P. WEISS, Professeur des Universités, Université de Nantes (Nantes, France)

Mme C. VINATIER, Ingénieur R&D, Société GRAFTYS (Aix-en-Provence, France)

Cette thèse a été préparée au sein du Laboratoire d'Ingénierie Ostéo-Articulaire et Dentaire, INSERM UMR 791, Université de Nantes.

Résumé

Les biomatériaux injectables constituent un domaine particulier d'utilisation par voie percutanée des biomatériaux. Cela leur impose certaines propriétés rhéologiques lors de leur mise en œuvre. Au cours de ces travaux, le principal objectif fut d'évaluer les propriétés rhéologiques de deux biomatériaux injectables utilisés en ingénierie ostéoarticulaire et dentaire : (i) une matrice extracellulaire synthétique et (ii) une suspension phosphocalcique injectable.

Un hydrogel (HPMC-Si) a été obtenu par greffage de 3-glycidoxypropyltriméthoxysilane (GPTMS) sur les groupements hydroxyle d'une hydroxypropylméthylcellulose commerciale. Les propriétés rhéologiques de la solution avant et lors de la gélification ont été étudiées. Les

résultats ont montré que la silanisation réduit le volume hydrodynamique des solutions diluées, mais n'affecte pas de manière significative le comportement rhéologique des solutions concentrées. Nous avons observé que la stérilisation des solutions d'HPMC-Si réduit le volume hydrodynamique des chaînes macromoléculaires et que l'augmentation du pH des solutions concentrées stériles réduit leur viscosité limite. L'étude de la thermogélification de l'HPMC a montré une séparation de phase durant la stérilisation. Les associations intra et intermoléculaires, non totalement réversibles, établies lors de cette étape peuvent être responsables des modifications des propriétés rhéologiques. La formation de différents hydrogels à partir des solutions basiques d'HPMC-Si a été étudiée. Grâce à la caractérisation rhéologique de ces hydrogels nous avons montré que la cinétique de réticulation ainsi que les propriétés viscoélastiques dépendent de la concentration finale en HPMC-Si, du pH final et de la température.

Une suspension de céramique phosphocalcique injectable considérée comme un substitut osseux injectable prêt à l'emploi a été étudiée. La caractérisation rhéologique de l'HPMC, qui constitue le fluide suspendant de cette suspension, a confirmé le comportement d'une solution macromoléculaire. La cinétique de sédimentation des particules phosphocalciques a montré l'influence de la taille des particules et la concentration du fluide suspendant sur la vitesse de sédimentation et sur la compacité des sédiments avant et après stérilisation. Les propriétés rhéologiques et d'injectabilité de cette suspension phosphocalcique ont ensuite été étudiées. Nous avons montré que les suspensions présentent une viscosité plus élevée par rapport à la solution d'HPMC et que les propriétés rhéologiques dépendent de la composition de la suspension. La simulation d'injection a été réalisée grâce à une seringue munie d'une aiguille. Une approche théorique basée sur l'écoulement capillaire d'un fluide non-newtonien a été utilisée pour prédire la pression d'injection à partir des résultats rhéologiques et des conditions opératoires d'extrusion. L'estimation théorique de la pression d'extrusion a confirmé le glissement à la paroi. L'influence du glissement a conduit à un facteur de proportionnalité constant entre la théorie et l'expérience.

Abstract

Injectable biomaterials are a particular field of biomaterials used for noninvasive surgical techniques (e.g. percutaneous surgery). The fundamental characteristic of this type of biomaterials is their rheological properties during implantation. In this context, the subject of this research work was to evaluate the rheological properties of two injectable biomaterials used

in osteoarticular and dental tissue engineering: (i) a synthetic extracellular matrix and (ii) an injectable calcium phosphate suspension.

The rheological properties of silylated hydroxypropylmethylcellulose hydrogel were studied. It is shown that although silanization reduces the hydrodynamic volume in dilute solution, but it does not affect significantly the rheological behavior of the concentrated solutions. In dilute solution, intrinsic viscosity of different HPMC-Si solutions before steam sterilization indicated that macromolecular chains occupied larger hydrodynamic volume compared to the sterilized HPMC-Si solutions. For the sterilized HPMC-Si concentrated solutions the limiting viscosities decreased when the pH increasing. This change remarked in dilute and concentrated domain has been attributed to the formation of both intra and intermolecular associations during the phase separation process of HPMC-Si during steam sterilization. The formation of HPMC-Si hydrogels from injectable aqueous solution was studied after neutralization. The study of the gelation process revealed the dependence of the final concentration of HPMC-Si hydrogel, pH and temperature on cross-linking kinetics and viscoelastic properties.

An injectable calcium phosphate ceramic suspension was studied. This 'ready to use' injectable bone substitute is consisting of an aqueous HPMC solution as matrix and calcium phosphate particles as fillers. The rheological characterization revealed the macromolecular behavior of the HPMC. The investigations of settling kinetics showed the dependence of the particle size and the HPMC concentration on the settling velocity and sediment compactness before and after sterilization. The rheological properties and injectability of this suspension were also studied. The suspensions showed a strongly increased viscosity as compared to the HPMC solution. The rheological properties of suspensions depend on the composition. A simple device has been used to characterize extrusion of the paste using a disposable syringe fitted with a needle. The injectability modeling was realized. A theoretical approach based on the capillary flow of non-newtonian fluids was used to predict the necessary pressure for injection, on the basis of rheological properties and extrusion conditions. The theoretical estimation of the extrusion pressure showed a wall slip in the suspensions, so that the injection pressure is less than anticipated. The influence of wall slip leads however to a constant proportionality factor between theory and injection experiments.

Mots clés: Biomatériaux ; hydrogel ; rhéologie ; hydroxypropylméthylcellulose ; céramiques phosphocalciques biphasées ; Suspension.

Key words: Biomaterial ; hydrogel ; rheology ; hydroxypropylmethylcellulose ; biphasic calcium phosphate ceramic ; Suspension.