

Docteur, mon spécialiste m'a proposé l'implantation d'une prothèse artérielle synthétique. Qu'est-ce que vous en pensez ?

par Pascale Chevallier, Marie Haïdopoulos et Diego Mantovani

AU COURS DE SA VIE, un Québécois sur mille subira au moins une implantation de prothèse artérielle synthétique. La Fondation des maladies du cœur du Canada a récemment rapporté que les maladies cardiovasculaires étaient en augmentation par rapport aux autres causes de décès répertoriées (29 % des décès au Québec et 38 % en Amérique du Nord)^{1,2}. Évidemment, ce phénomène se répercute sur la qualité de vie et sur les coûts de santé des Canadiens : 5,2 milliards de dollars en coûts directs et 11,6 milliards de dollars en coûts indirects^{1,2}. Actuellement, il est reconnu que les maladies cardiovasculaires et l'athérosclérose sont intimement liées et que les principaux responsables en sont les dépôts lipidiques. Depuis 1958, pour les cas les plus graves et lorsque la veine saphène n'est plus accessible, les artères malades peuvent être remplacées par des prothèses artérielles synthétiques. Les principaux substituts synthétiques sont en polytétrafluoroéthylène microporeux (ePTFE), en polyester (dacron) ou en polyuréthane (PU). Actuellement, annuellement, environ 350 000 prothèses artérielles synthétiques sont implantées à titre de substituts artériels en Amérique du Nord et au Japon (tableau I)³.

M^{me} Pascale Chevallier est docteure en chimie et stagiaire postdoctorale. M^{me} Marie Haïdopoulos est physicienne et candidate au doctorat en biomatériaux. M. Diego Mantovani, Ph. D. est directeur du Laboratoire de bioingénierie et biomatériaux, Département de génie des matériaux et Unité de bioingénierie et biotechnologie, Centre de recherche de l'Hôpital St-François-d'Assise, Québec.

T A B L E A U I

Distribution des ventes et part du marché des différents substituts synthétiques

	Part du marché actuel	Implants*
Téflon microporeux (ePTFE)	63 %	152 500 à 211 550
Polyester (dacron)	35 %	86 200 à 41 000
Origine naturelle	2 %	4 500 à 6 000

* De 1997 à 2003, estimation selon *U.S. Markets for cardiovascular and cardiothoracic surgery devices*. Santa Ana, CA, Medical Data International, 1999.

Il est important de noter que la vente des prothèses en dacron de 1997 à 2003 était estimée à la baisse dans des proportions considérables (de moitié), étant donné la commercialisation d'endoprothèses (stents). En effet, ces substituts fonctionnent très bien sur des vaisseaux de diamètre important (> 10 mm) (tableau II), alors qu'aucun produit pouvant remplacer les prothèses en téflon (matériau utilisé pour les substituts de vaisseaux de plus petit diamètre) n'est attendu sur le marché à l'heure actuelle.

Les résultats d'un travail portant sur l'analyse histopathologique de 406 prothèses artérielles explantées à la suite de complications évolutives observées chez les patients (référence 10 mise à jour) montrent que la principale cause d'exérèse des prothèses est la thrombose, suivie de l'infection et de la formation d'anévrismes.

Les coûts sociaux de ces implants sont énormes. En effet, le marché des prothèses artérielles en ePTFE aux États-Unis s'élève actuellement à environ 150 millions de dollars US, alors qu'il était seulement de 90 millions de dollars US en 1997⁴. Cette croissance annuelle de 14 à 16 % est

T A B L E A U II

Sièges d'implantation des différentes prothèses

	Diamètre	Artère	Débit sanguin	Complications cliniques
Polyester tissé-tricoté (dacron)	>10 mm	Iliaque Aorte	Important	Moindres
Téflon microporeux (ePTFE)	≤10 mm	Fémorale Poplitée	Faible	Plus importantes

principalement due au contexte socio-économique : vieillissement démographique, augmentation de l'espérance de vie, exigence d'une meilleure qualité de vie.

Bref historique

Avant de parler d'implantation de substituts artériels chez l'humain, il est intéressant de voir leur évolution au fil des années, évolution qui a bien sûr suivi les progrès réalisés en chirurgie vasculaire. Les débuts des prothèses artérielles sont souvent associés aux premières tentatives de Voorhees, Jaretzki et Blakemore⁵, qui ont publié en 1952 un travail sur l'utilisation de tubes en vinyon comme prothèses artérielles chez l'animal. Cependant, le remplacement d'un vaisseau sanguin par une prothèse n'aurait pas été envisageable sans le développement d'une technique adéquate d'anastomose. C'est Alexis Carrel^{6,7} qui, au début du XX^e siècle, a réalisé les premiers travaux sur les sutures de vaisseaux sanguins et la transplantation d'organes, ce qui lui a valu, en 1912, le prix Nobel de médecine. Dès 1952, les prothèses artérielles ont été fabriquées à partir de différents polymères sous forme textile : les plus connus sont le dacron (polyester) ainsi que le téflon (polytétrafluoroéthylène). On utilise aussi d'autres ma-

ériaux synthétiques, tels que le nylon (polyamide), l'orlon, le vinyon et l'Ivalon®. Ces prothèses étaient dans la plupart des cas tissées et tricotées selon une structure similaire à celle des produits textiles. Cependant, ces matériaux donnent des résultats cliniques décevants lorsqu'il s'agit de remplacer des artères de faible diamètre (≤ 10 mm), car ils sont soumis à des débits sanguins plus faibles et à des contraintes plus importantes. Ainsi en 1970, le téflon microporeux (ou ePTFE) a fait son apparition : sa structure microporeuse et ses caractéristiques exceptionnelles (très bonnes propriétés physiques et mécaniques) confèrent aux prothèses une faible thrombogénicité (aptitude à développer des thrombus). Actuellement, seuls le dacron et l'ePTFE sont utilisés en chirurgie vasculaire (tableau II).

Implantations et complications

Malheureusement, une étude sur des prothèses vasculaires en ePTFE, utilisées comme substituts des vaisseaux moyens, a montré que 65 % d'entre elles sont explantées

116

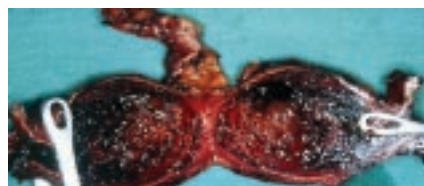


Figure 1a. Prothèse explantée à la suite d'un anévrysme et d'un thrombus occlusif.

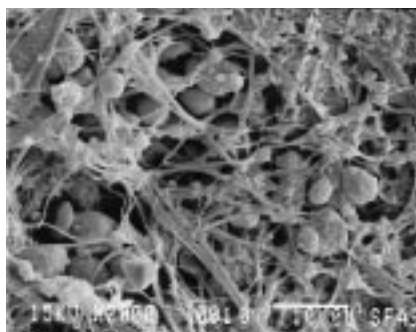


Figure 1b. Prothèse thrombosée. Photographie par microscopie par balayage électronique (grossissement 2000 X) montrant des dépôts majeurs de plaquettes et de fibrine.

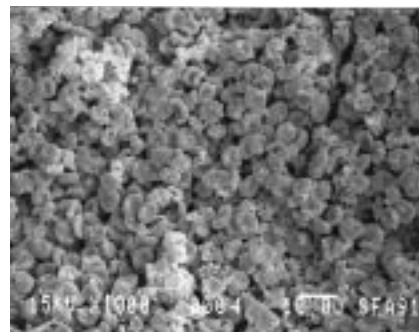


Figure 1c. Prothèse thrombosée. Photographie par microscopie par balayage électronique (grossissement 1000 X) montrant des dépôts majeurs de globules rouges.



Figure 2a. Prothèse commerciale en téflon microporeux (Gore-Tex®).

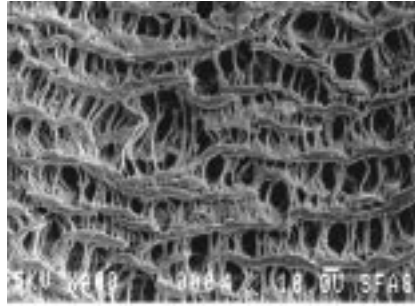


Figure 2b. Prothèse commerciale en téflon microporeux. Photographie par microscopie par balayage électronique (grossissement 400 X).

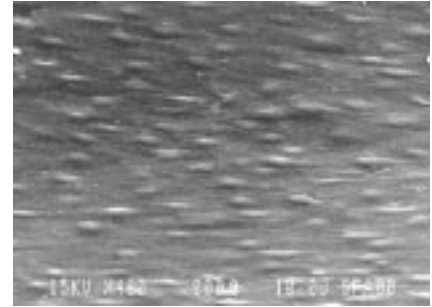


Figure 2c. Surface luminale d'une prothèse artérielle endothélialisée. Photographie par microscopie par balayage électronique (grossissement 400 X) montrant le tapis de cellules endothéliales.

dans les 10 ans qui suivent leur implantation¹⁰. Ces explications résultent du phénomène de thrombose (*figure 1*) lequel est principalement dû à la rétention lipidique. En fin de compte, c'est la rétention lipidique^{11,12} au niveau de la paroi des prothèses artérielles qui semble à l'origine de l'échec des implants, du fait qu'elle inhibe l'infiltration tissulaire. Cette dernière est nécessaire à la formation de l'endothélium à la surface interne des prothèses, car ce n'est qu'ainsi que l'hémocompatibilité de la prothèse peut être assurée. Mais pourquoi une surface hémocompatible doit-elle être recouverte d'endothélium? Le rôle de la prothèse est de remplacer et de reproduire les fonctions naturelles de l'organisme, et plus précisément celles de la paroi interne des vaisseaux sanguins, l'intima, qui est en contact direct avec le sang et qui est constituée naturellement d'une monocouche de cellules endothéliales. Pour qu'un matériau puisse être un bon substitut artériel, il doit rester perméable au flux sanguin et favoriser la formation d'un endothélium (*figure 2*). Il faut aussi que sa durée de vie dépasse l'espérance de vie du patient.

La thrombose : un problème d'interface

Ainsi, durant ces 20 dernières années et dans l'optique d'améliorer les interactions entre le sang et la surface des prothèses et d'augmenter la durée de vie des substituts artériels, on a effectué de nombreux tests : ensemencement préalable de cellules endothéliales à la surface des prothèses, immobilisation sur la surface de matrices diverses comme de la gélatine, de l'albumine, du collagène, de l'héparine, etc.¹³ Mais, à l'heure actuelle, aucun matériau synthétique ne s'est avéré hémocompatible à long terme. En effet, on n'a jamais observé chez l'humain le recouvrement total de la surface interne des prothèses par les cellules endothéliales.

Les approches scientifiques décrites dans la littérature sont basées sur l'étude, la modification et la modulation des phénomènes d'interface nécessaires au recouvrement de la surface interne des prothèses par des cellules endothéliales. Certaines molécules (fibronectine, collagène, albumine, etc.) sont reconnues pour leurs propriétés de biocompatibilité ou d'hémocompatibilité, et elles peuvent donc être déposées à la surface, afin d'augmenter les performances des prothèses¹³. Les résultats observés montrent que ce recouvrement, une fois implanté, est progressivement lavé par le flux sanguin, la prothèse étant soumise à des contraintes importantes, par exemple, les contraintes de cisaillement imposées par le flux sanguin, ou encore les contraintes imposées par la pulsation de l'onde de pression. Les molécules sont alors ôtées de la surface, et la prothèse perd toutes ses propriétés à ce niveau. Pour pallier à ce problème, il semble donc nécessaire de lier solidement (liaisons covalentes) les molécules bioactives à la surface des prothèses. Notre groupe de recherche, en étroite collaboration avec celui du D^r Gaétan Laroche, de l'Unité de bioingénierie et biotechnologie de l'Hôpital Saint-François-d'Assise de Québec, travaille sur ce dossier. La technique que nous proposons consiste, dans un premier temps, à traiter les prothèses par un plasma gazeux (gaz ionisé et non pas plasma sanguin) qui permet de fonctionnaliser la surface, c'est-à-dire d'incorporer dans les quelques premières couches atomiques des sites actifs, comparables à des « crochets ». Ces sites actifs permettent ensuite l'ancrage de molécules biologiques spécifiques, reconnues pour leur potentiel anti-trombogène, hémocompatible et (ou) proactif.

Pour l'heure, cette technique a fait l'objet d'un brevet¹⁴ et des tests préliminaires *in vitro* ont mis en évidence que la prothèse modifiée possède de meilleures propriétés d'hé-

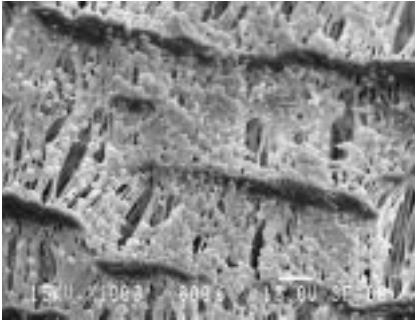


Figure 3a. 1000 X

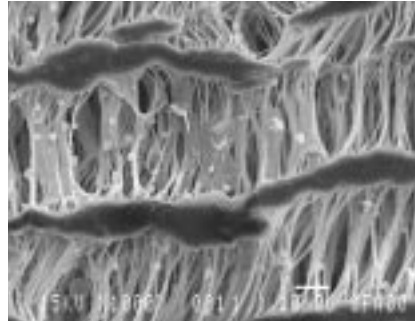


Figure 3b. 1000 X

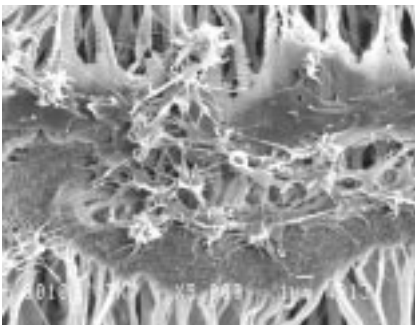


Figure 3c. 5000 X

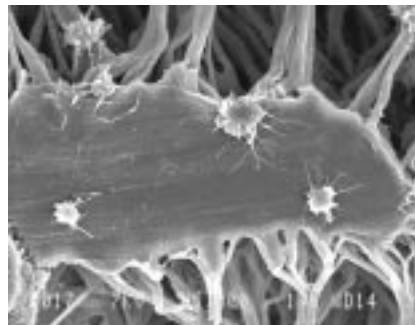


Figure 3d. 5000 X

Figure 3. Photographies par microscopie par balayage électronique montrant le degré d'accumulation des plaquettes sanguines sur des prothèses traitées par notre technique (a, c) et sur des prothèses vierges non traitées (b, d) à différents grossissements (1000 et 5000 X).

mocompatibilité que la prothèse vierge. En effet, la prothèse modifiée n'entraîne aucune toxicité supplémentaire par rapport aux prothèses vierges. De plus, l'activation et l'agrégation des plaquettes sont inhibées sur une prothèse modifiée par rapport à une prothèse vierge (figure 3). Par ailleurs, l'adhésion et la croissance cellulaire, aussi bien des fibroblastes que des cellules endothéliales, sont meilleures sur la prothèse modifiée que sur la prothèse vierge.

« Oui, ça a l'air prometteur cette nouvelle technique Docteur, mais qu'est-ce que c'est exactement un traitement de surface par "plasma gazeux" ou par "décharge gazeuse" ? » (encadré)

Applications biomédicales des traitements de surface par décharge gazeuse

Le traitement par plasma est utilisé de manière très diverse sur les verres de contact, les valves cardiaques, les greffons vasculaires, les cathéters, les membranes pour la dialyse, les pièces de remplacement ou de réparation des jonctions osseuses¹⁵. Les objectifs d'un tel traitement sont donc d'augmenter la biocompatibilité d'un matériau en

créant un nouvel état de surface permettant, entre autres, la prolifération de cellules en surface, la modification des interactions surface-protéines ou surface-cellules, ou la réduction du phénomène de friction de surface, de créer un film servant de barrière aux diffusions indésirables des petites molécules de l'intérieur vers l'extérieur du substrat ou vice-versa, de contrôler la vitesse de diffusion des substances provenant du substrat, de former des groupes réactifs en surface pour, par la suite, immobiliser les biomolécules (figure 4) ou pour greffer et polymériser sur la nouvelle surface d'autres composés chimiques. Il y a deux types d'utilisation des traitements par plasma : soit on essaie de greffer une fonction chimique précise en traitant la surface par des gaz dits non polymérisables (gaz rares, oxygène, azote, fluor, dioxyde de carbone), soit on dépose une couche mince de polymère à partir de gaz de monomères polymérisables.

Quelques exemples d'applications pratiques

Traitement des prothèses artérielles

Dans le domaine des prothèses artérielles en polymère, tel le polyéthylènetéréphtalate, mieux connu sous le nom commercial de téflon, un des problèmes majeurs auxquels sont confrontés les chercheurs est celui de faciliter la formation de l'endothélium sur la surface interne de l'implant. Ainsi, il a été montré qu'un traitement préalable par plasma de ce type de surfaces améliore de façon conséquente son « endothélialisation » et ce, même si on impose sur la surface une contrainte due au flux sanguin¹⁶.

Stérilisation des dispositifs médicaux

Pour illustrer l'efficacité de cette technique de traitement de surface, on peut citer tout d'abord les plasmas d'oxygène, plus précisément les plasmas basés sur des mélanges gazeux contenant de l'oxygène combiné à de l'argon ou à de l'azote, qui permettent la stérilisation des dispositifs et instruments médicaux à base de matières plastiques qu'on ne peut stériliser thermiquement ou par des solvants trop agressifs^{17,19}.

Qu'est-ce qu'un traitement de surface par décharge gazeuse ?

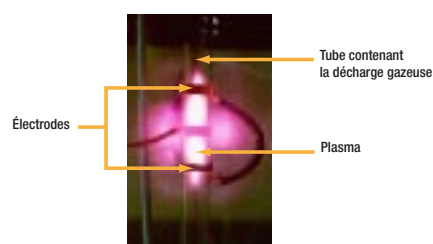
Dans le domaine biomédical, la majorité des matériaux utilisés le sont d'abord pour leurs propriétés volumiques, mais, de plus en plus, on tente aussi d'améliorer la qualité de leur surface ; en d'autres termes, on essaie d'améliorer leur biocompatibilité. Lorsque l'on considère les propriétés d'un matériau donné, il est en effet important de faire la distinction entre ses propriétés en volume et ses propriétés de surface. Les propriétés en volume confèrent au matériau ses caractéristiques mécaniques, de durabilité et de fonctionnalité, tandis que ses propriétés de surface vont régir le type d'interactions qu'aura ce matériau avec l'environnement biologique. Mais quels matériaux sont concernés, c'est-à-dire quels matériaux sont majoritairement utilisés en tant que biomatériaux ?

Ce sont les céramiques, les métaux et alliages métalliques, mais surtout les polymères, comme le polyuréthane, le polyéthylène-téréphtalate ou, encore, le polytétrafluoroéthylène. Les avantages principaux des polymères sont leur coût modique et leurs excellentes propriétés physiques et chimiques en volume. Cependant, ils ne possèdent pas les propriétés de surface nécessaires pour des applications biomédicales. En effet, ce sont des matériaux très peu réactifs chimiquement, inertes dans un milieu biologique, car très hydrophobes. La mise en contact d'un polymère avec les milieux vivants conduit à de nombreuses réactions d'échange qui se traduisent par la formation de dépôts protéiniques et lipidiques à la surface du biomatériau. Ce phénomène peut être assez important pour entraîner une réaction inflammatoire, allant parfois jusqu'au rejet de l'implant. On considère donc que les polymères sont des matériaux réagissant peu ou mal au milieu biologique. Le défi est actuellement de traiter la surface de ces biomatériaux non seulement pour masquer leurs caractéristiques intrinsèques de surface, mais aussi pour créer une réelle synergie entre les molécules et les cellules du milieu vivant et la surface modifiée. Si on regarde le nombre d'implants posés en moyenne aux États-Unis annuellement dans les domaines concernés par d'éventuels traitements de surface, on comprend toute l'importance que prennent de nos jours de tels traitements (*tableau ci-dessous*). Désormais, nous avons à notre disposition diverses techniques de modification de la surface, parmi lesquelles la technique de décharge gazeuse.

Nombre et nature des différents implants aux États-Unis en 2000

	Nature des implants	Nombre annuel d'implants aux États-Unis*
Ophthalmologiques	Lentilles cornéennes	350 000 000
Cardiovasculaires	Prothèses artérielles synthétiques	350 000
Orthopédiques	Prothèses du genou	75 000
	Prothèses de la hanche	110 000

Pour mieux comprendre comment on agit sur la surface même d'un polymère par l'intermédiaire d'un plasma de décharge gazeuse (communément appelé plasma), il nous faut d'abord définir ce premier terme avec un peu plus de précision. Un plasma est un gaz que l'on ionise lorsqu'il est soumis à l'action d'un champ électrique, accompagné d'un champ magnétique dans certains cas. Le dispositif expérimental suit un modèle assez simple : il suffit d'introduire dans une enceinte fermée un gaz dont on contrôle la composition, la pression et le débit. On applique alors un champ électrique dont on contrôle la fréquence, entre deux électrodes déjà en place à l'intérieur de cette enceinte. L'échantillon, c'est-à-dire la surface à traiter, est alors placé dans l'enceinte et « baigne » dans le mélange de gaz ionisé constitué d'électrons libres (provenant de l'ionisation des molécules neutres de gaz introduits), de photons, d'espèces excitées et d'espèces radicalaires (*figure ci-contre*). Ces derniers éléments sont très réactifs et vont venir se greffer à la surface de l'échantillon en formant des liaisons chimiques avec les atomes de celle-ci. Le succès des traitements par plasma réside surtout dans le fait qu'ils permettent des modifications de surface, sans affecter les propriétés intrinsèques en volume du matériau traité. Typiquement, le matériau traité n'est modifié, tout au plus, que sur quelques dizaines de nanomètres selon les paramètres expérimentaux, comme la puissance du champ électrique appliqué ou encore le temps de traitement. Les autres avantages que présente le traitement par plasma sont les suivants : les espèces excitées peuvent modifier la surface de n'importe quel polymère, quelle que soit la réactivité de celui-ci ; selon le choix du gaz utilisé, on peut contrôler plus ou moins la modification de la surface ; l'utilisation d'un plasma gazeux évite les problèmes rencontrés par les techniques chimiques humides, telles que la présence de résidus de solvant ; et enfin on modifie de manière quasi uniforme l'ensemble de la surface. Malheureusement, l'utilisation des plasmas a aussi des inconvénients : les traitements s'effectuent sous vide, d'où une augmentation de leur coût et de leur durée, les paramètres du procédé sont ensuite très dépendants du système utilisé (chaque système a ses propres paramètres optimum), donc il est difficile de passer du stade expérimental à l'échelle industrielle, et les processus physiques qui régissent les plasmas sont très complexes (il est donc difficile de comprendre ce qui se passe réellement à l'interface matériau-plasma).

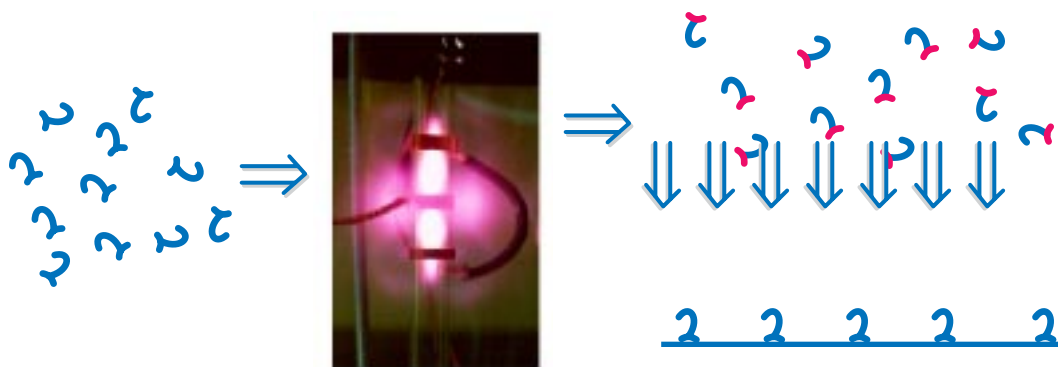


*NIH, 2000.

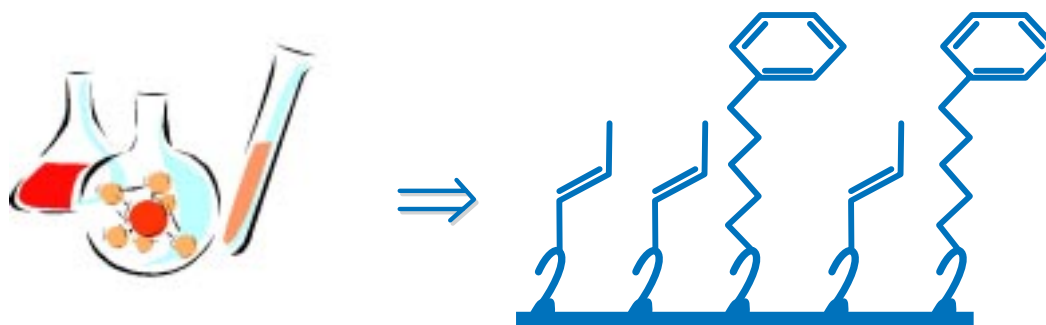
FIGURE 4

Processus d'ancrage de biomolécules sur une surface préalablement traitée par plasma froid

Étape 1 : Traitement par plasma



Étape 2 : Ancrage de biomolécules



Traitement des lentilles cornéennes

Une bonne lentille doit permettre une oxygénation convenable de la pupille, tout en assurant une surface suffisamment hydrophile. Les verres de contact commercialisés sous le nom de Menicon® O₂ sont un copolymère d'acrylate d'alkyle et de siloxane. Le siloxane a la particularité d'augmenter la perméabilité à l'oxygène de la lentille mais diminue, malheureusement, son caractère hydrophile en surface. Un traitement par plasma d'oxygène permet alors de rendre à nouveau la surface hydrophile, offrant ainsi au patient des lentilles plus confortables²⁰. ❧

Bibliographie

1. Rapport. Fondation des maladies du cœur du Canada, 2001-2002.
2. Le nouveau visage des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada. Ottawa, Fondation des maladies du cœur du Canada, octobre 1999.
3. Ratner B. An interdisciplinarity endeavor. Dans : *Biomaterials Science: an Introduction to Materials in Medicine*. San Diego, CA : Academic Press, 1996 : 1-10.
4. *U.S. Markets for cardiovascular and cardiothoracic surgery devices*. Santa Ana, CA, Medical Data International, 1999.
5. Vorrhees A, Jaretzki III A, Blakemore A. The use of tubes constructed from Vinyon cloth in bridging arterial defects. *Ann. Surg* 1952 ; 135 : 332-6.

6. Carrel A. Les anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Méd.* 1902 ; 98.
7. Carrel A. Les anastomoses vasculaires et leur technique opératoire. *Union méd. du Canada* 1904 ; 33 : 521-7.
8. Harrisson J. Synthetic materials as vascular prostheses. I. A comparative study in small vessels of Nylon, Dacron, Orlon, Ivalon sponge and Teflon. *Am. J. Surg.* 1958 ; 95 : 3-18.
9. Harrisson J. Synthetic materials as vascular prostheses. II. A comparative study of Nylon, Dacron, Orlon, Ivalon sponge and Teflon in large blood vessels with tensile strength studies. *Am. J. Surg.* 1958 ; 95 : 16-24.
10. Guidoin R, Chakfé N, Maurel S, How T, Batt M, Marois Y, Gosselin C. Expanded polytetrafluoroethylene arterial prostheses in humans: Histopathological study of 298 surgically excised grafts. *Biomaterials* 1993 ; 14 : 678-93.
11. Mantovani D, Vermette P, Guidoin R, Laroche G. Lipid uptake in synthetic vascular prostheses explanted from humans. *Biomaterials* 1999 ; 20 : 1023-32.
12. Roche AF, Wilson ME, Gidding SS, Siervogel RM. Lipids, growth, and development. *Metabolism* 1993 ; 9 : 36.
13. Drumheller PD. Materials and method for the immobilisation of bioactive species onto polymeric substrates. *U.S. Pat. 5,874,165*, 1999.
14. Chevallier P, Laroche G, Mantovani D. et al. Process for modifying the surface properties of a material suitable for contact with living tissue, demande de brevet PCT WO 02/070032 A1.
15. Ratner DB. Plasma deposition for biomedical applications: A brief review. *J Biomater Sci Polymer Edn* 1992 ; 4 : 3-11.
16. Tseng DY, Edelman ER. Effects of amide and amine plasma-treated ePTFE vascular grafts on endothelial cell lining in an artificial circulatory system. *J Biomed Mater Res* 1998 ; 42 : 188-98.
17. Moreau S, Moisan M, Tabrizian M, Barbeau J, Pelletier J, Ricard A, Yahia L'H. Using the flowing afterglow of plasma to inactivate *Bacillus subtilis* spores: Influence of the operating conditions. *J Applied Physics* 2000 ; 88 : 1166-74.
18. Moisan M, Bardeau J, Pelletier J. La stérilisation par plasma : méthodes et mécanismes. *Le vide : Science, Technique et Applications* 2001 ; 299 : 15-28.
19. Lerouge S, Wertheimer MR, Yahia L'H. Plasma sterilization: A review of parameters, mechanisms, and limitations. *Plasma and Polymers* 2001 ; 6 : 175-88.
20. Chan CM, Ko TM, Hiroka H. Polymer surface modification by plasma and photons. *Surf Sci Rep* 1996 ; 24 : 1-54.