

⑤④ Dispositif implantable à libération progressive d'un ou plusieurs agent(s) fonctionnel(s) et procédé de fabrication d'un tel dispositif.

②② Date de dépôt : 15.12.21.

③③ Priorité :

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

☐ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : COUSIN BIOTECH SAS — FR.

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 16.06.23 Bulletin 23/24.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 13.12.24 Bulletin 24/50.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑦② Inventeur(s) : NOEL Stéphane.

⑦③ Titulaire(s) : COUSIN BIOTECH SAS.

⑦④ Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.



Description

Titre de l'invention : Dispositif implantable à libération progressive d'un ou plusieurs agent(s) fonctionnel(s) et procédé de fabrication d'un tel dispositif

Domaine technique

[0001] La présente invention concerne le domaine technique des dispositifs implantables à libération progressive d'un ou plusieurs agent(s) fonctionnel(s), notamment d'un agent ostéo-inducteur et/ou ostéo-conducteur, en particulier pour la reconstruction d'un ligament croisé antérieur.

Technique antérieure

[0002] La détérioration, notamment la rupture du ligament croisé antérieur, en particulier celui du genou, est fréquente, notamment s'agissant des personnes pratiquant une activité sportive. Ce type de blessure affecterait d'après des études environ 100 000 à 200 000 des athlètes aux USA par an. En sus d'une instabilité articulaire, les signes cliniques peuvent se manifester par des douleurs et un gonflement post-traumatique.

[0003] Anatomiquement, le ligament croisé antérieur (LCA) est une structure qui connecte le fémur au tibia, et assure différents mouvements dans la direction antérieure et inhibe la rotation extrême du genou.

[0004] Les ligaments sont connus pour ne pas se régénérer et présenter une vascularisation limitée. Les LCA ont ainsi une pauvre capacité à guérir par eux-mêmes.

[0005] Environ au moins 150 000 interventions chirurgicales sont effectuées chaque année aux USA pour réparer une anomalie du LCA, et permettre à ce dernier d'assurer ses fonctions normales. Généralement, les stratégies de réparation et de restauration des fonctions du LCA sont basées sur des autogreffes ou des allogreffes, telle que l'autogreffe du tendon de Hamstring et l'autogreffe osseuse du tendon rotulien. La technique chirurgicale consiste à introduire un greffon dans un tunnel foré dans un élément osseux et de fixer ce greffon entre le tibia et le fémur avec des organes de fixation spécifiques, telles que des fixations par vis d'interférence. Ce type d'intervention nécessite souvent une intervention chirurgicale de révision ultérieure. En sus des risques de comorbidité (infection, rejet,...) associés avec l'utilisation de greffons biologiques, la reconstruction du LCA peut échouer du fait de certains problèmes, tels que le toit inter-condylien, les impacts du greffon, le placement dans un tunnel non anatomique ou encore l'incapacité à former une zone de transition à l'interface du greffon et de l'os.

[0006] Une guérison incomplète du ligament peut compromettre le succès d'une procédure de reconstruction par manque d'ostéo-intégration. Ce manque d'ostéo-intégration

toucherait environ 15% à 25% des patients traités par chirurgie.

- [0007] Les propriétés histologiques et biomécaniques du LCA sont assurées par l'anthèse, ce site d'attache présent dans le LCA natif est composé de trois régions : le tissu fibro-cartilagineux, le ligament et l'os. La reproduction de ces structures joue un rôle important dans le succès d'une reconstruction d'un ligament, en particulier du LCA.
- [0008] Il existe ainsi un besoin pour des structures implantables d'ingénierie tissulaire interfaciale.
- [0009] Récemment, les structures d'ingénierie tissulaire ont reçu un intérêt croissant et sont considérées comme une alternative prometteuse pour développer une approche thérapeutique qui traite des défauts osseux et de la restauration des tissus vivants en utilisant des biomatériaux, des cellules et des facteurs de croissance. Essayer de recréer la morphologie osseuse est un des sujets de recherche les plus complexes à cause de la complexité de cette structure osseuse et sa propriété de remodelage et de modification perpétuelle de sa forme. Histologiquement, l'os est fait de cellules vivantes et d'une matrice extracellulaire sécrétée par des ostéoblastes. La matrice est composée de deux phases, la première phase comprenant des éléments organiques qui contiennent essentiellement du collagène de type I (à 90%) et des protéines non collagéniques (à 10%). Cette première phase est responsable de la flexibilité osseuse et de la résistance à la torsion et en tension. La seconde phase est la phase minéralisée constituée par 60% du volume de la matrice extracellulaire et contient de l'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{12}$) disposé en cristaux, assurant la dureté de l'os.
- [0010] Le dispositif implantable pour l'ingénierie tissulaire osseuse doit être biocompatible, éventuellement biodégradable intégralement ou en partie, favoriser l'ostéo-intégration et être suffisamment résistant mécaniquement pour supporter les charges en tension, et/ou en rotation, subit par un tendon ou un ligament.
- [0011] Par ailleurs, la structure dans un matériau synthétique hydrophobe des dispositifs implantables, par exemple en polyéthylène téréphtalate, a tendance à inhiber l'adhésion tissulaire.
- [0012] Il existe donc un besoin pour un dispositif implantable d'ingénierie tissulaire osseuse résolvant les problèmes précités.

Exposé de l'invention

- [0013] La présente invention a pour objet avantageusement, un dispositif implantable pour l'ingénierie tissulaire osseuse, en particulier dans la reconstruction d'un ligament ou d'un tendon en liaison avec un élément osseux ayant une structure qui reproduit/imité la matrice extracellulaire osseuse et favorise la formation d'os, c'est-à-dire favorise l'ostéo-conduction.
- [0014] La présente invention a pour objet avantageusement un dispositif implantable fa-

vorisant l'ostéo-intégration, imitant le comportement d'un ligament ou d'un tendon mécaniquement, et favorisant l'adhésion des cellules.

- [0015] La présente invention a pour objet, selon un premier aspect, un dispositif implantable, palliant tout ou partie des problèmes précités, en particulier pour la reconstruction d'un ligament croisé antérieur ou d'un tendon, comprenant une âme longiligne et un membre de couverture longiligne creux comprenant un volume intérieur recevant au moins en partie ladite âme longiligne. Avantageusement, ladite âme longiligne comprend une matrice polymère bio-érodable en milieu aqueux et un ou plusieurs agent(s) fonctionnel(s), et le membre de couverture comprend des orifices traversants en communication fluide avec ledit volume intérieur.
- [0016] Avantageusement, la matrice polymère bio-érodable est disposée dans le volume intérieur du membre creux, de sorte que sa désintégration progressive, en particulier sa solubilisation progressive, est ralentie par la structure du membre creux longiligne.
- [0017] De plus, la combinaison de l'âme longiligne et du membre creux longiligne permettent d'apporter les propriétés de résistance mécanique en tension et en torsion recherchées pour reproduire les propriétés d'un tendon ou d'un ligament.
- [0018] Cette disposition particulière du dispositif permet de contrôler la libération progressive du ou des agent(s) fonctionnel(s).
- [0019] La libération progressive est ainsi contrôlée d'une part par le caractère bio-érodable en milieu aqueux de la matrice mais également par la barrière mécanique du membre creux dont la structure est déterminée pour permettre d'une part la libération du ou des agent(s) fonctionnel(s) à travers ses orifices mais également pour permettre la formation d'os selon sa surface extérieure.
- [0020] On comprend par dispositif implantable dans le présent texte tout dispositif configuré pour pouvoir être implanté dans un corps humain ou animal, pendant une période de plusieurs jours à plusieurs mois ou plusieurs années.

Matrice polymère bio-érodable

- [0021] On comprend dans le présent texte par bio-érodable, la dégradation, le désassemblage, ou la digestion de la matrice polymère, et notamment du ou des polymère(s) bio-résorbable(s) que la matrice comprend, par l'action d'un ou plusieurs facteur(s) biologique(s) environnemental(aux) (par exemple l'acidité, la température, ou l'humidité du site ciblé, l'existence d'enzyme(s), de protéine(s) ou d'autre(s) molécule(s) sur le site ciblé) ou par l'action des propriétés physiques ou chimiques du ou des agent(s) fonctionnel(s) dispersé(s) dans la matrice, de préférence par l'action au moins d'un milieu aqueux, encore de préférence par l'action de l'eau contenue dans le milieu du site d'implantation.
- [0022] On comprend dans le présent texte par matrice polymère, une structure physique de polymère(s) qui retient/retiennent un ou des agent(s) fonctionnel(s).

- [0023] Avantageusement, la matrice polymère comprend un ou plusieurs polymère(s) bio-résorbable(s), notamment a une structure déterminée solide avant sa mise en contact avec un milieu aqueux.
- [0024] De préférence, on comprend dans le présent texte par le terme « polymère » : un polymère ou un oligomère comprenant un motif de répétition ou deux ou trois ou plus motifs de répétition différents entre eux.
- [0025] On désigne ainsi dans le présent texte par le terme copolymère, tout polymère ou oligomère comprenant deux, ou plus, motifs de répétition différents entre eux.
- [0026] En particulier, dans le présent texte, un oligomère comprend un nombre de motifs de répétition inférieur ou égal à 10, et un polymère comprend un nombre de motifs de répétition supérieur à 10.
- [0027] On comprend dans le présent texte par bio-résorbable (ou résorbable), tout matériau qui, disposé dans un organisme vivant, disparaîtra au terme d'une période déterminée, par exemple à l'issue de trois jours ou encore à l'issue de 3 mois ou 6 mois ou davantage de temps.
- [0028] L'homme du métier sait quel matériau bio-résorbable choisir, en particulier selon son degré de polymérisation et/ou son degré de réticulation et/ou sa nature chimique, pour obtenir une résorption au terme d'une période déterminée.
- [0029] Avantageusement, le dispositif implantable est un ligament artificiel ou un tendon artificiel, en particulier ostéo-conducteur et/ou ostéo-inducteur.
- [0030] Avantageusement, la matrice polymère est hydrosoluble, c'est-à-dire qu'au contact de l'eau, en particulier au contact d'un milieu physiologique, ladite matrice se dissout progressivement, par exemple ladite matrice est dissoute totalement au terme de 3 mois ou 6 mois ou davantage selon les besoins.
- [0031] En particulier, la matrice polymère est hydrosoluble au contact du milieu aqueux de la zone de l'organisme vivant dans lequel elle est implantée.
- [0032] En particulier, la matrice polymère est hydrosoluble au contact d'un milieu comprenant de l'eau et ayant une température supérieure ou égale à 20°C, en particulier supérieure ou égale à 25°C ou 30°C ou 35°C ou 37°C. De préférence, le milieu aqueux comprend au moins 50% ou 60% ou 70% ou 80% ou 90% en masse ou en volume d'eau, en particulier d'eau distillée et/ou osmosée.
- [0033] Le milieu aqueux peut être un milieu physiologique, en particulier un milieu aqueux comprenant de l'eau distillée, et du chlorure de sodium (par exemple dilué à raison de 0,9% en masse de NaCl par rapport au volume du milieu), et éventuellement d'autres minéraux tels que le chlorure de potassium, le chlorure de calcium, le sulfate de magnésium ou encore un mélange de ces derniers.
- [0034] Avantageusement, un ou plusieurs agent(s) fonctionnel(s), en particulier le ou les agent(s) fonctionnel(s), est/sont dispersé(s) dans la matrice polymère bio-érodable.

[0035] De préférence, la matrice polymère bio-érodable comprend le ou les agent(s) fonctionnel(s).

[0036] De préférence, la masse de la matrice polymère bio-érodable et d'un ou plusieurs agent(s) fonctionnel(s) est supérieure ou égale à 0,05 g/mètre de dispositif implantable et inférieure ou égale à 10 g/mètre de dispositif implantable, encore de préférence inférieure ou égale à 5 g/mètre ou à 3 g/mètre ou à 2 g/mètre ou à 1 g/mètre.

[0037] De préférence, le dispositif implantable a une structure globale longiligne et a une longueur déterminée (cm).

Agent(s) fonctionnel(s)

[0038] Avantagement, on comprend dans le présent texte par agent fonctionnel, tout agent ayant une fonction d'intégration osseuse, en particulier ostéo-conducteur et/ou ostéo-inducteur, et/ou tout agent ayant une fonction prophylactique et/ou une fonction curative d'une pathologie donnée.

[0039] On comprend dans le présent texte par agent fonctionnel ostéo-inducteur, tout agent permettant d'induire la différenciation des cellules souches en cellules osseuses, en particulier sans réaction immunitaire.

[0040] On comprend dans le présent texte par agent fonctionnel ostéo-conducteur, tout agent fonctionnel favorisant la formation d'os.

Âme longiligne

[0041] On comprend avantagement dans le présent texte par âme longiligne, tout élément ayant une longueur nettement supérieure à son épaisseur ou à sa largeur, par exemple une longueur supérieure d'au moins 5 ou 8 ou 10 ou 15 ou 20 ou 30 fois la largeur ou l'épaisseur de ladite âme longiligne.

[0042] L'âme longiligne est de préférence une âme longiligne textile.

[0043] L'âme longiligne peut comprendre (ou peut être) un ou plusieurs fil(s) retordu(s), guipé(s) ou tressé(s), par exemple il s'agit d'une tresse, en particulier pleine; une bande tricotée étroite ou tissée étroite, par exemple il peut s'agir d'un tube tricoté ; ou une bande dans un ou plusieurs non-tissés, notamment thermo-soudés.

[0044] De préférence, l'âme longiligne textile comprend un ou des fil(s) et/ou des fibres.

[0045] De préférence, l'âme longiligne est non-résorbable.

[0046] On comprend dans le présent texte par non-résorbable, tout matériau ou structure qui implanté dans un organisme vivant ne se résorbera pas, c'est-à-dire restera pendant plusieurs années sans dégradation de sa structure significative.

[0047] L'âme longiligne textile est de préférence une tresse, notamment pleine (c'est-à-dire non creuse).

[0048] L'âme longiligne a de préférence un diamètre inférieur ou égal à 20 mm ou 15 mm ou 10 mm ou 8 mm ou 5 mm.

- [0049] L'âme longiligne a de préférence un diamètre supérieur ou égal à 1 mm ou 2 mm ou 3 mm.
- [0050] L'âme longiligne a de préférence une longueur supérieure ou égale à 10 mm ou 20 mm ou 30 mm ou 40 mm ou 50 mm ou 80 mm.
- [0051] L'âme longiligne a de préférence une longueur inférieure ou égale à 150 mm ou 130 mm ou 110 mm ou 90 mm ou 70 mm ou 50 mm ou 40 mm ou 30 mm.
- [0052] Avantageusement, l'âme longiligne a une surface extérieure orientée directement en regard de la surface intérieure du membre longiligne creux.
- [0053] Avantageusement, l'âme longiligne a une masse linéique supérieure à 0 g/mètre linéaire et inférieure ou égale à 10 g/mètre linéaire ou 8 g/mètre linéaire ou 5 g/mètre linéaire ou 4 g/mètre linéaire ou 3 g/mètre linéaire ou 2 g/mètre linéaire ou 1 g/mètre linéaire, par exemple est comprise entre 0,50 g/mètre linéaire et 0,80 g/mètre linéaire.
- [0054] Avantageusement, l'âme longiligne a une surface poreuse, c'est-à-dire comprenant des ouvertures, éventuellement traversantes. Les pores sont avantageusement formés par les interstices entre le ou les fils et/ou les fibres.
- [0055] Dans un mode de réalisation, l'âme longiligne comprend entre 8 et 20 mèches textiles, notamment tressées, en particulier chaque mèche textile comprend un ou plusieurs fil(s).
- [0056] De préférence, l'âme longiligne textile comprend plusieurs fils multi-filamentaires, encore de préférence ayant chacun un titre supérieur ou égal à 50 dtex et inférieur ou égal à 500 dtex ou à 350 dtex ou à 300 dtex.
- [0057] De préférence, l'âme longiligne textile, notamment tressée, comprend un premier fil multi-filaire ayant un titre T1 (dtex), et un second fil multi-filaire ayant un titre T2 (dtex), le ratio T2/T1 étant supérieur ou égal à 1,5 ; notamment supérieur ou égal à 2.
- [0058] De préférence, l'âme longiligne textile comprend :
- une âme auxiliaire comprenant un ou plusieurs fil(s) (notamment deux ou trois fils), en particulier multi-filamentaires, plus particulièrement dont au moins l'un desdits fils (notamment les trois) a un titre (dtex) allant de 100 dtex ou 150 dtex à 300 dtex ou 250 dtex ; et
 - une couverture auxiliaire textile, notamment tressée, autour de ladite âme auxiliaire, en particulier comprenant un ou plusieurs fil(s) multi-filaire(s), plus particulièrement comprend lesdits premier et second fils multi-filamentaires décrits au paragraphe précédent.
- [0059] Avantageusement, l'âme auxiliaire comprend un ou plusieurs fil(s) multi-filaire(s) non retordu(s) ou disposé(s) sensiblement parallèlement les uns aux autres.

Membre de couverture longiligne creux

- [0060] On comprend avantageusement dans le présent texte par membre de couverture

longiligne creux, un membre de couverture ayant une longueur nettement supérieure à son épaisseur ou à sa largeur, par exemple une longueur supérieure d'au moins 5 ou 8 ou 10 ou 15 ou 20 ou 30 fois la largeur ou l'épaisseur dudit membre de couverture.

[0061] Le membre longiligne creux est de préférence un membre longiligne creux textile.

[0062] De préférence, le membre de couverture longiligne creux et l'âme longiligne sont disposés coaxialement, en particulier leurs axes longitudinaux centraux respectifs sont sensiblement confondus.

[0063] De manière générale, on comprend par textile dans le présent texte, tout élément (âme, membre creux,...) obtenu par la manipulation d'un ou plusieurs fil(s) et/ou de fibre(s).

[0064] De préférence, le membre de couverture longiligne creux est un membre longiligne textile, et peut comprendre (ou peut être) un tube tricoté ; une tresse creuse ; ou un tube dans un ou plusieurs non-tissés, notamment thermo-soudés.

[0065] De préférence, le membre longiligne creux textile comprend un ou des fil(s) et/ou des fibres.

[0066] De préférence, le membre longiligne creux est non-résorbable.

[0067] Le membre longiligne textile est de préférence une tresse creuse.

[0068] Le membre longiligne creux a de préférence un diamètre extérieur inférieur ou égal à 20 mm ou 15 mm ou 10 mm ou 8 mm ou 5 mm.

[0069] Le membre longiligne creux a de préférence un diamètre extérieur supérieur ou égal à 1 mm ou 2 mm ou 3 mm.

[0070] Le membre longiligne creux a de préférence une longueur supérieure ou égale à 10 mm ou 20 mm ou 30 mm ou 40 mm ou 50 mm ou 80 mm.

[0071] Le membre longiligne creux a de préférence une longueur inférieure ou égale à 150 mm ou 130 mm ou 110 mm ou 90 mm ou 70 mm ou 50 mm ou 40 mm ou 30 mm.

[0072] Avantageusement, le membre de couverture longiligne creux a une surface intérieure orientée directement en regard de la surface extérieure de l'âme longiligne.

[0073] Avantageusement, le membre de couverture longiligne creux a une surface extérieure sensiblement opposée à sa surface intérieure.

[0074] De préférence, l'épaisseur de la paroi du membre longiligne creux s'étend entre sa surface intérieure et sa surface extérieure.

[0075] Avantageusement, le membre de couverture longiligne creux a une masse linéique supérieure à 0 g/m² et inférieure ou égale à 10 g/mètre linéaire ou 8 g/mètre linéaire ou 5 g/mètre linéaire ou 4 g/mètre linéaire ou 3 g/mètre linéaire ou 2 g/mètre linéaire ou 1 g /mètre linéaire, par exemple est comprise entre 0,50 g/mètre linéaire et 0,90 g/mètre linéaire.

[0076] Avantageusement, le membre de couverture longiligne creux comprend des orifices traversants, en particulier s'étendant entre sa surface intérieure et sa surface extérieure,

notamment débouchant sur lesdites surfaces intérieure et extérieure. Les pores sont avantageusement formés par les interstices entre le ou les fil(s) et/ou les fibres. Ces orifices permettent de mettre en communication fluide le volume intérieur du membre longiligne avec l'extérieur et donc sa surface extérieure. Ainsi, le ou les agent(s) fonctionnel(s) contenu(s) dans la matrice polymère bio-érodable est/sont libéré(s) au fur et à mesure de sa dégradation dans le volume intérieur puis selon la surface extérieure du membre longiligne. La surface extérieure du membre longiligne permet ainsi avantageusement de former une surface extérieure d'ostéo-intégration.

[0077] De préférence, le membre longiligne creux est surtricoté ou surtressé, de préférence surtressé, autour de l'âme longiligne.

[0078] Dans un mode de réalisation, le membre longiligne comprend entre 8 et 20 mèches textiles, notamment tressées, en particulier chaque mèche textile comprend un ou plusieurs fil(s).

[0079] De préférence, le membre longiligne creux, notamment tressé, comprend plusieurs fils multi-filamentaires, encore de préférence entre 30 et 70 fils multi-filamentaires, notamment entre 50 et 70 fils multi-filamentaires ou entre 55 et 70 fils multi-filamentaires, chaque fil ayant un titre supérieur ou égal à 50 dtex ou à 80 dtex ou à 100 dtex et inférieur ou égal à 300 dtex ou à 250 dtex ou 200 dtex ou à 150 dtex.

Orifices traversants

[0080] Les orifices traversants peuvent avoir n'importe quelle forme, ils peuvent être de forme ovoïde ou polygonale notamment.

[0081] Lorsque les orifices sont ovoïdes, les orifices sont de préférence circonscrits dans un cercle de diamètre de 20 μm à 5000 μm , encore de préférence de diamètre de 20 μm à 500 μm .

[0082] Lorsque les orifices sont des polygones, les longueurs des côtés des polygones sont de préférence supérieures ou égales à 20 μm et inférieures ou égales à 5000 μm , encore de préférence supérieures ou égales à 20 μm et inférieures ou égales à 500 μm .

Fil(s)/Fibre(s)

[0083] Le ou les fil(s) (en particulier de l'âme longiligne et/ou du membre de couverture et/ou de l'âme longiligne auxiliaire et/ou du membre de couverture auxiliaire) peut/peuvent être un fil mono-filamentaire, un fil filé de fibres, ou un fil multi-filamentaire.

[0084] Le ou les fil(s) et/ou les fibres peut/peuvent comprendre un matériau (ou être dans un matériau) choisi parmi : les polyesters, notamment le polyéthylène téréphtalate (PET), par exemple le Dacron®, et le poly butylène téréphtalate (PBT) ; les polyamides, tels que le PA 6-6, le PA 6, le PA 4-6 ; les polyoléfinés, tels que le polypropylène, le polyéthylène (notamment de basse densité ou de haute ou très haute densité) ; les polymères d'acide lactique et éventuellement d'acide glycolique, tels que le PLLA, le

PLDA, et le PLGA.

- [0085] Le ou les fil(s) et/ou les fibres peut/peuvent être biorésorbable(s), non-biorésorbable(s), ou semi-biorésorbable(s), de préférence non-biorésorbable(s).
- [0086] Dans une variante, le ou les agent(s) fonctionnel(s) comprend/comprennent un ou plusieurs agent(s) ostéo-inducteur(s) et/ou ostéo-conducteur(s).
- [0087] Dans une variante, le ou les agent(s) ostéo-inducteur(s) et/ou ostéo-conducteur(s) est/sont choisi(s) parmi : les bioverres ; les biocéramiques à base de phosphate de calcium, notamment les hydroxyapatites, et le phosphate tricalcique, et un mélange de ces derniers.
- [0088] De préférence, l'hydroxyapatite est un phosphate de calcium qui appartient à la famille des apatites, il s'agit d'un nom générique désignant des phosphates de composition variable.
- [0089] De préférence, le bioverre est le bioverre 45S5. Avantageusement, ce bioverre est ostéo-conducteur et ostéo-inducteur.
- [0090] De préférence, les bioverres sont des biocéramiques comprenant de la silice, du sodium, du calcium et du phosphate, en particulier selon des quantités variables, plus particulièrement la fraction massique en silice (notamment en SiO_2) est majoritaire par rapport aux autres composants.
- [0091] Le ou les agent(s) ostéo-inducteur(s) et/ou ostéo-conducteur(s) est/sont hydrosoluble(s) ou non hydrosoluble(s), de préférence hydrosoluble(s).
- [0092] De préférence, le ou les agent(s) ostéo-inducteur(s) et/ou ostéo-conducteur(s) est/sont poreux.
- [0093] De préférence, le bioverre comprend :
 - de 30% en masse à 55% en masse de SiO_2 , en particulier de 40% en masse à 50% en masse de SiO_2 ; et/ou
 - de 15% en masse à 35% en masse de Na_2O , en particulier de 20% en masse à 30% en masse de Na_2O ; et/ou
 - de 15% en masse à 35% en masse de CaO , en particulier de 20% en masse à 30% en masse de CaO ; et/ou
 - de 2% en masse à 15% en masse de P_2O_5 , en particulier de 4% en masse à 10% en masse de P_2O_5 .
- [0094] Dans une variante, le ou les agent(s) fonctionnel(s) est/sont choisi(s) parmi : les anti-inflammatoires, les antibiotiques, les antibactériens, les antalgiques, et un mélange de ces derniers.
- [0095] Dans une variante, la matrice polymère bio-érodable comprend un ou plusieurs agent(s) fonctionnel(s) qui est/sont un ou des agent(s) ostéo-inducteur(s) et/ou ostéo-conducteur(s), et éventuellement un ou plusieurs autres agent(s) fonctionnel(s) choisi(s) parmi : les anti-inflammatoires, les antibiotiques, les antibactériens, les an-

taligues, et un mélange de ces derniers.

- [0096] Dans une variante, l'âme longiligne comprend une âme longiligne textile, en particulier une tresse.
- [0097] Dans une variante, l'âme longiligne textile est revêtue au moins en partie de la matrice polymère bio-érodable dans laquelle le ou les agent(s) fonctionnel(s) est/sont dispersé(s).
- [0098] Le revêtement dans la matrice polymère bio-érodable peut être continu, par exemple sous forme de film, ou discontinu, par exemple disposé sous forme de points, de bandes, de motifs variés ou une combinaison de ces derniers.
- [0099] Avantageusement, l'âme longiligne est revêtue selon sa surface extérieure de la matrice bio-érodable comprenant un ou plusieurs agent(s) fonctionnel(s), totalement ou en partie.
- [0100] Dans une variante, le membre de couverture longiligne creux comprend un membre de couverture longiligne textile, en particulier comprend une tresse creuse.
- [0101] Avantageusement, le membre de couverture est surtressé autour de l'âme longiligne de sorte que l'ensemble est parfaitement homogène et a une bonne cohésion.
- [0102] Dans une variante, la matrice polymère bio-érodable comprend un polymère, ou plusieurs polymères mélangé(s), déshydraté(s) et apte(s) à former un gel soluble en milieu aqueux.
- [0103] Avantageusement, le ou lesdits polymère(s) déshydraté(s) est/sont un ou des polymère(s) bio-érodable(s), en particulier bio-résorbable(s).
- [0104] Avantageusement, la matrice polymère est solide à la température ambiante, c'est-à-dire à une température supérieure ou égale à 0°C et inférieure ou égale à 40°C ou 37°C ou 30°C, la matrice polymère comprenant au plus 10% ou 5% en masse d'eau par rapport à sa masse totale (comprenant le ou les agent(s) fonctionnel(s)).
- [0105] Lorsque la matrice polymère est en contact avec un milieu aqueux, la matrice absorbe l'eau, peut éventuellement gonfler selon le polymère utilisé, puis se dissout progressivement en libérant le ou les agent(s) fonctionnel(s) dispersé(s) qu'elle renferme.
- [0106] On comprend dans le présent texte par un polymère déshydraté tout polymère apte à former un gel en milieu aqueux puis à se solubiliser au fur et à mesure. Le polymère n'est pas sous la forme d'un gel avant implantation. Il est donc déshydraté.
- [0107] Dans une variante, la matrice polymère bio-érodable comprend un ou plusieurs polymère(s) bio-résorbable(s) choisi(s) parmi les polymères suivants : des (co)polymères de cyclodextrine(s) et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s) et/ou de complexe(s) d'inclusion de cyclodextrine(s) et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s) solubles ; un dérivé de polysaccharide réticulé ou non tels que les polymères de collagène ; les polymères dérivés de l'acide hyaluronique ; les polymères de carboxy-

méthylcellulose ou dérivés de la carboxyméthylcellulose ; les polymères vinyliques tels que les polymères de polyvinylpyrrolidone (PVP) ou les polymères de polyvinylpolypyrrolidone (crospovidone) ; les polymères de polyéthylène glycol ; les polymères d'acide lactique ; les copolymères d'acide lactique, et de polyéthylèneglycol (PLLA/PEG) ; les copolymères d'acide lactique, d'acide glycolique et de polyéthylèneglycol (PLGA/PEG) ; les polymères d'alcools polyvinyliques (PVA) ; et les polymères de polyacrylates tel que le polyhydroxyéthylméthacrylate (PHEM) ; et un mélange de ces derniers.

- [0108] Le ou les polymère(s) bio-résorbable(s) de la matrice polymère bio-érodable est/sont de préférence hydrosoluble(s).
- [0109] Les (co)polymères de cyclodextrine(s) et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s) et/ou de complexe(s) d'inclusion de cyclodextrine(s) sont de préférence hydrosolubles.
- [0110] Ces (co)polymères peuvent être obtenus en 1/ préparant à l'état solide un mélange de cyclodextrine(s) et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s) et/ou de complexe(s) d'inclusion de cyclodextrine(s) et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s), et d'un acide poly(carboxylique) ou d'un anhydride d'acide poly(carboxylique) ou d'un mélange d'acides poly(carboxyliques) et/ou d'anhydrides d'acides poly(carboxyliques) et, éventuellement, d'un catalyseur ; puis en 2/ chauffant ledit mélange solide, à une température comprise entre 100°C et 200°C, pendant une durée comprise entre 1 min et 60 min, de préférence égale à 30 min.
- [0111] De préférence, pour préparer le mélange à l'état solide, on prépare une solution aqueuse de cyclodextrine(s) et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s) et/ou de complexe(s) d'inclusion de cyclodextrine et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine et d'un acide poly(carboxylique) et/ou d'un anhydride d'acide polycarboxylique et/ou d'un mélange d'acides poly(carboxyliques) et/ou d'anhydrides d'acides poly(carboxyliques) et, éventuellement, d'un catalyseur et on évapore l'eau de ladite solution à une température comprise entre 40°C et 100°C, de préférence sous vide à 90°C.
- [0112] De préférence, le catalyseur est choisi parmi les dihydrogénophosphates, les hydrogénophosphates, les phosphates, les hypophosphites, les phosphites de métaux alcalins, les sels de métaux alcalins des acides polyphosphoriques, les carbonates, les bicarbonates, les acétates, les borates, les hydroxydes de métaux alcalins, les amines aliphatiques et l'ammoniaque, et de préférence, parmi l'hydrogénophosphate de sodium, le dihydrogénophosphate de sodium et l'hypophosphite de sodium.
- [0113] De préférence, la cyclodextrine est choisie parmi l' α -cyclodextrine, la β -cyclodextrine et la γ -cyclodextrine et les dérivés de cyclodextrine sont choisis parmi les dérivés hydroxypropyl méthylés ou acétylés de l' α -cyclodextrine, de la β -cyclodextrine et de la γ -cyclodextrine et les complexes d'inclusion desdites cyclodextrines et desdits dérivés de cyclodextrine(s).

- [0114] De préférence, l'acide poly(carboxylique) et l'anhydride d'acide polycarboxylique sont choisis parmi les acides polycarboxyliques et les anhydrides des acides poly(carboxyliques) suivants: les acides poly(carboxyliques) acycliques saturés et insaturés, les acides poly(carboxyliques) cycliques saturés et insaturés, les acides poly(carboxyliques) aromatiques, les acides hydroxypoly(carboxyliques), de préférence, parmi l'acide citrique, l'acide poly(acrylique), l'acide poly(méthacrylique), l'acide 1, 2, 3, 4-butane tétracarboxylique, l'acide maléique, l'acide citraconique, l'acide itaconique, l'acide 1, 2, 3-propane tricarboxylique, l'acide aconitique, l'acide all-cis-1, 2, 3, 4-cyclopentanetétracarboxylique, l'acide méllitique, l'acide oxydisuccinique, l'acide thiodisuccinique.
- [0115] De préférence, l'acide poly(carboxylique) est choisi parmi les acides poly(carboxyliques) acycliques saturés ou insaturés, les acides poly(carboxyliques) cycliques saturés et insaturés, les acides poly(carboxyliques) aromatiques, les acides hydroxypoly(carboxyliques), de préférence, parmi l'acide citrique, l'acide poly(acrylique), l'acide poly(méthacrylique), l'acide 1, 2, 3, 4-butanetétracarboxylique, l'acide 1, 2, 3-propane tricarboxylique, l'acide aconitique, l'acide all-cis-1, 2, 3, 4-cyclopentanetétracarboxylique, l'acide méllitique, l'acide oxydisuccinique, l'acide thiodisuccinique.
- [0116] Dans une variante, la matrice polymère bio-érodable comprend un polymère choisi parmi : les polymères de polyvinylpyrrolidone (PVP) ; les polymères d'alcool polyvinyle ; les (co)polymères de cyclodextrine(s) et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s) et/ou de complexe(s) d'inclusion de cyclodextrine(s), en particulier hydrosolubles.
- [0117] Dans une variante, la matrice polymère bio-érodable comprend un ou plusieurs polymère(s) bio-érodable(s), et le ratio massique (agent(s) fonctionnel(s) / polymère(s) bio-érodable(s)) dans la matrice polymère, en particulier le ratio massique (agent(s) ostéo-inducteur(s) et/ou ostéo-inducteur(s) / polymère(s) bio-érodable(s)) dans la matrice polymère, est supérieur ou égal à 0,20 et inférieur ou égal à 1,8 ; de préférence supérieur ou égal à 0,20 et inférieur ou égal à 1 ; encore de préférence supérieur ou égal à 0,40 et inférieur ou égal à 0,80 ; préférentiellement supérieur ou égal à 0,50 et inférieur ou égal à 0,70.
- [0118] Dans une variante, le membre de couverture longiligne creux comprend une tresse comprenant de 12 à 30 mèches tressées, et chaque mèche tressée comprend de 2 à 8 fils, de préférence lesdits fils ont chacun un titrage s'étendant de 80 dtex à 200 dtex.
- [0119] De préférence, chaque mèche tressée comprend de 5 à 7 fils.
- [0120] De préférence, le membre de couverture comprend de 20 à 28 mèches tressées.
- [0121] Cette structure particulière permet d'obtenir des orifices traversants dont les dimensions sont optimisées pour la migration progressive du ou des agent(s) fonctionnel(s) selon la surface extérieure du membre de couverture, et notamment la

formation d'une surface extérieure d'ostéo-intégration lorsqu'il y a un ou des agent(s) ostéo-inducteur(s) et/ou ostéo-conducteur(s).

- [0122] Dans une variante, le membre de couverture longiligne creux comprend entre 30 et 120 fils, de préférence entre 30 fils et 80 fils, notamment lesdits fils ne sont pas biorésorbables.
- [0123] Le membre de couverture offre de bonnes performances mécaniques tout en offrant une déformabilité du fait de nombre important de fils multi-filamentaires.
- [0124] Dans une variante, la fraction massique de la matrice polymère bio-érodable comprenant le ou les agent(s) fonctionnel(s) dans ledit dispositif implantable est supérieure ou égale à 5% et inférieure ou égale à 25%, de préférence supérieure ou égale à 10% et inférieure ou égale à 20%.
- [0125] Avantageusement, la fraction massique de la matrice polymère bio-érodable et en agent(s) fonctionnel(s) est mesurée par rapport à la masse totale du dispositif implantable, en particulier comprenant la matrice polymère, le ou les agent(s) fonctionnel(s), l'âme longiligne et le membre de couverture longiligne creux.
- [0126] Dans une variante, la fraction massique de l'âme longiligne (en particulier de l'âme longiligne nue), exempte de la matrice polymère et en agent(s) fonctionnel(s), et du membre de couverture longiligne creux (en particulier du membre de couverture longiligne creux nu) mesurée par rapport à la masse totale du dispositif implantable est supérieure ou égale à 50% ou à 60% ou à 70%, de préférence supérieure ou égale à 75%.
- [0127] La présente invention a pour objet, selon un second aspect, un procédé de fabrication d'un dispositif implantable, notamment selon l'une quelconque des variantes de réalisation en référence au premier aspect de l'invention, comprenant avantageusement :
 - a) une étape d'application d'un revêtement polymérique bio-érodable comprenant un ou plusieurs agent(s) fonctionnel(s) sur une âme longiligne, notamment textile,
 - b) une étape de disposition, notamment de surtressage, d'un membre de couverture longiligne creux, notamment textile, autour au moins en partie de ladite âme longiligne, notamment textile, revêtue au moins en partie ;
 - c) une étape de récupération d'un dispositif implantable comprenant une âme longiligne et un membre de couverture longiligne creux comprenant un volume intérieur recevant au moins en partie ladite âme longiligne, ladite âme longiligne comprend une matrice polymère bio-érodable en milieu aqueux, et un ou plusieurs agent(s) fonctionnel(s), et le membre de couverture comprend des orifices traversants en communication fluide avec ledit volume intérieur.
- [0128] Dans un mode de réalisation, l'étape d'application a) comprend une étape d'application (a1) d'une préparation liquide comprenant un ou plusieurs (co)polymère(s) bio-érodable(s), ou un ou plusieurs monomère(s) et/ou oligomère(s)

précurseur(s) du ou desdits (co)polymère(s) bio-érodable(s), en milieu aqueux, et comprenant en outre un ou plusieurs agent(s) fonctionnel(s), sur une âme longiligne, notamment textile, et une étape de séchage (a2), suivie éventuellement d'une étape de polymérisation (a3).

- [0129] L'étape d'application a) peut comprendre une étape d'imprégnation (a1) ou une étape de pulvérisation (a1) ou une étape de trempage (a1), au moyen d'une solution/dispersion comprenant le ou les (co)polymère(s) et/ou le ou les monomère(s) et/ou le ou les oligomère(s) précurseur(s) du ou desdits polymère(s), et éventuellement une étape d'exprimage (a11), par exemple une étape de calandrage (a11). L'étape (a1) et/ou l'étape (a11) peut/peuvent être effectuée(s) plusieurs fois, par exemple au moins 4 fois ou 8 fois selon le taux d'emport désiré.
- [0130] La préparation liquide peut être une solution/dispersion aqueuse, ou une solution/dispersion solvantée (différente de l'eau) ou encore une solution/dispersion à base d'au moins un alcool, par exemple à base d'éthanol.
- [0131] De préférence, la fraction massique en (co)polymère(s) bio-érodable(s), ou en monomère(s) ou oligomère(s) précurseur(s) desdits (co)polymère(s) bio-érodable(s), dans la préparation liquide (masse/volume) est supérieure ou égale à 5% et inférieure ou égale à 30%, en particulier supérieure ou égale à 10% et inférieure ou égale à 25%.
- [0132] L'étape de séchage (a2) comprend de préférence le chauffage de l'âme longiligne revêtue au moins partiellement de la préparation liquide en sorte d'évaporer l'eau et/ou un ou plusieurs solvant(s), par exemple la température de chauffage est comprise entre 70°C et 100°C ou 90°C ou 80°C, pendant 30 minutes ou davantage jusqu'à formation d'une matrice polymère bio-érodable solide.
- [0133] L'âme longiligne partiellement revêtue peut être chauffée ensuite dans étape de polymérisation (a3) au-cours de laquelle l'âme longiligne partiellement revêtue est chauffée en sorte de polymériser, éventuellement réticuler, le ou les monomère(s) ou oligomère(s) précurseur(s) desdits (co)polymère(s) bio-érodable(s), par exemple à une température de 150°C pendant au moins 30 minutes s'agissant des (co)polymères de cyclodextrines.
- [0134] Dans une variante, l'étape c) est une étape de tressage d'une tresse creuse sur un dispositif de tressage (par exemple une tresseuse) comprenant un nombre total de fuseaux supérieur ou égal à 12 et inférieur ou égal à 30, et le nombre de fuseaux vides est supérieur ou égal à 10% et inférieur ou égal à 60% du nombre total de fuseaux, en particulier supérieur ou égal à 20% et inférieur ou égal à 60% du nombre total de fuseaux, en particulier le nombre de fuseaux pleins est supérieur ou égal à 40% et inférieur ou égal à 90% du nombre total de fuseaux du dispositif de tressage.
- [0135] Avantagusement, le nombre de fuseaux pleins est supérieur ou égal à 40% et inférieur ou égal à 90% du nombre total de fuseaux du métier à tresser.

- [0136] Cette disposition permet d'écarter les mèches tressées, et de former des orifices traversants favorisant la migration graduelle et la fixation d'agent(s) fonctionnel(s) sur la surface extérieure du membre de couverture longiligne creux.
- [0137] De préférence, le nombre de fuseaux (pleins et/ou vides) est un nombre entier.
- [0138] Dans une variante, l'étape c) est une étape de tressage d'une tresse creuse sur un dispositif de tressage comprenant des fuseaux pleins et des fuseaux vides, et les fuseaux pleins sont répartis dans au moins trois groupes de fuseaux pleins (notamment dans quatre groupes de fuseaux pleins), dont chaque groupe comprend plusieurs fuseaux pleins voisins (notamment deux ou trois ou quatre fuseaux pleins voisins), et un groupe de fuseaux pleins est séparé d'un autre groupe de fuseaux pleins par au moins un fuseau vide, de préférence par au moins deux ou trois fuseaux vides.
- [0139] Avantageusement, un groupe de fuseaux pleins comprend au moins trois ou quatre fuseaux pleins voisins.
- [0140] De préférence, le dispositif de tressage comprend de 10 à 30 fuseaux, encore de préférence de 14 à 28 fuseaux, en particulier de 20 à 28 fuseaux, notamment de 22 à 26 fuseaux.
- [0141] Dans un mode de réalisation, le dispositif de tressage comprend 4 groupes de trois ou quatre fuseaux pleins voisins ou adjacents, et 4 groupes de 3 ou 4 fuseaux vides voisins ou adjacents, un groupe de fuseaux pleins voisins ou adjacents étant disposé entre deux groupes de fuseaux vides.
- [0142] Dans une variante, l'étape c) est une étape de tressage d'une tresse creuse avec un angle de tressage sensiblement constant supérieur ou égal à 2 mm et inférieur ou égal à 15 mm, de préférence supérieur ou égal à 4 mm et inférieur ou égal à 10 mm.
- [0143] Avantageusement, l'angle de tressage peut être mesuré au microscope.
- [0144] La présente invention a également pour objet, selon un troisième aspect, un dispositif implantable susceptible d'être obtenu par le procédé de fabrication selon un second aspect de l'invention.
- [0145] En particulier, les variantes/modes de réalisation/définitions selon un premier aspect de l'invention s'appliquent indépendamment les uns des autres au dispositif implantable selon un troisième aspect et au procédé de fabrication selon un second aspect de l'invention.

Description des dessins

- [0146] La présente invention sera mieux comprise à la lecture des modes de réalisation suivants, cités à titre non limitatif, et illustrés par les figures dans lesquelles :
- [0147] [Fig.1] la [Fig.1] représente schématiquement un premier exemple d'agencement des fuseaux pleins avec des fuseaux vides d'un métier à tresser comprenant 16 fuseaux au total pour le tressage d'un premier exemple de membre de couverture longiligne creux

selon l'invention ;

- [0148] [Fig.2] la [Fig.2] représente schématiquement un second exemple d'agencement des fuseaux pleins avec des fuseaux vides d'un métier à tresser comprenant 16 fuseaux au total pour le tressage d'un second exemple de membre de couverture longiligne creux selon l'invention ;
- [0149] [Fig.3] la [Fig.3] représente schématiquement un troisième exemple d'agencement des fuseaux pleins avec des fuseaux vides d'un métier à tresser comprenant 24 fuseaux au total pour le tressage d'un troisième exemple de membre de couverture longiligne creux selon l'invention ;
- [0150] [Fig.4] la [Fig.4] représente schématiquement un quatrième exemple d'agencement des fuseaux pleins avec des fuseaux vides d'un métier à tresser comprenant 24 fuseaux au total pour le tressage d'un quatrième exemple de membre de couverture longiligne creux selon l'invention ;
- [0151] [Fig.5] la [Fig.5] est une photographique obtenue par microscopie à balayage électronique de la surface extérieure d'un premier exemple d'âme longiligne selon l'invention revêtue au moins partiellement d'une matrice bio-érodable comprenant au moins un agent fonctionnel ostéo-inducteur et/ou ostéo-conducteur après 7 jours d'immersion dans un fluide corporel de simulation pour étudier la bio-minéralisation ;
- [0152] [Fig.6] la [Fig.6] est une photographique obtenue par microscopie à balayage électronique de la surface extérieure du troisième exemple de membre de couverture selon l'invention après 7 jours d'immersion dans un fluide corporel de simulation pour étudier la bio-minéralisation ;
- [0153] [Fig.7] la [Fig.7] est un graphique représentant la proportion massique en calcium (Ca) et en phosphore (P) en ordonnées mesurées par spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie sur la surface extérieure d'un exemple d'âme longiligne selon l'invention, référencée (IB) en abscisse, selon la surface intérieure du troisième exemple de membre de couverture selon l'invention, référencée (IF) en abscisse, et selon la surface extérieure du troisième exemple de couverture selon l'invention, référencée (EF), et ce après 7 jours d'immersion dans un fluide corporel de simulation pour étudier la bio-minéralisation ;
- [0154] [Fig.8] la [Fig.8] est une photographique obtenue par microscopie à balayage électronique de la surface extérieure du quatrième exemple de membre de couverture selon l'invention après 7 jours d'immersion dans un fluide corporel de simulation pour étudier la bio-minéralisation.

Description des modes de réalisation

A- Préparation d'une solution polymérique

- [0155] Environ 4,82g de poly(vinyl pyrrolidone) (PVP) (de la marque Kollidone® de grade

médicale, disponible en poudre, commercialisée par BASF, avec Mw de 900 000 à 1 200 000 g/mol) est dissoute dans 60 ml d'éthanol concentré à 96% (dans de l'eau osmosée, soit 96% masse/volume) à température ambiante graduellement pour éviter une précipitation du polymère, le mélange est agité doucement à 150 rpm pendant au moins 30 minutes.

[0156] Puis, environ 3g de bioverre 45S5 sont ajoutés à la solution comprenant la PVP et dispersés dans cette dernière. La concentration en bioverre est ici de 10% en masse/volume de solution.

[0157] Les solutions sont laissées sous agitation pendant 8h.

B- Imprégnation d'une âme longiligne textile

[0158] Avantageusement, l'âme longiligne textile comprend une âme auxiliaire comprenant 3 fils multi-filamentaires en polyester (en particulier en polyéthylène téréphtalate) chacun de 190 dtex, et une couverture auxiliaire surtressée autour de ladite âme auxiliaire, ladite couverture auxiliaire comprenant 16 mèches tressées (soit tricotée sur un métier à 16 fuseaux tous pleins), chaque mèche tressée comprend un fil multi-filamentaire en polyester (en particulier en polyéthylène téréphtalate) de 90 dtex et un fil multi-filamentaire en polyester (en particulier en polyéthylène téréphtalate) de 230 dtex. Avantageusement, l'âme longiligne textile a une masse linéique comprise entre 0,50 g/mètre et 1 g/mètre, par exemple de l'ordre de 0,60 g/mètre.

[0159] L'âme longiligne est passée dans la solution puis à travers un dispositif d'exprimage, dans cet exemple précis entre deux rouleaux tournant à environ 2 mètre/min et appliquant une pression d'exprimage de 3 bars. Le nombre de passes d'imprégnation en plein bain et d'exprimage est d'environ 10.

[0160] L'âme longiligne est séchée à l'air libre pendant 24h. On obtient ainsi un premier exemple d'âme longiligne.

C- Surtressage d'un membre de couverture longiligne

[0162] De manière générale dans les exemples 1 à 4 ci-dessous, un fuseau vide est représenté sur les figures 1 à 4 par un rond blanc, et un fuseau plein est représenté par un fuseau rempli avec des points.

Exemple 1 de dispositif implantable

[0163] Un premier exemple de membre de couverture est surtressé, selon le premier exemple d'agencement 10 représenté à la [Fig.1] autour de l'âme longiligne 20 revêtue obtenue au point 2. La [Fig.1] représente la disposition des fuseaux d'un métier à tresser de 16 fuseaux. Dans cet exemple précis, un premier groupe de 6 fuseaux pleins voisins 32 (ou adjacents) est espacé d'un second groupe de 6 fuseaux pleins voisins (ou adjacents) par des premier et second groupes de chacun deux fuseaux vides 36 et 38. Chaque fuseau plein supporte 6 fils multi-filamentaires en polyéthylène téréphtalate de

138 dtex chacun. On obtient ainsi le premier exemple de dispositif implantable selon l'invention (EX1).

Exemple 2 de dispositif implantable

[0164] Un second exemple de membre de couverture est surtressé, selon le deuxième exemple d'agencement 100 représenté à la [Fig.2] autour de l'âme longiligne 20 revêtue obtenue au point 2. La [Fig.2] représente la disposition des fuseaux d'un métier à tresser de 16 fuseaux. Dans cet exemple précis, un premier groupe de 4 fuseaux pleins voisins (ou adjacents) 42 est espacé d'un second groupe de 4 fuseaux pleins voisins (ou adjacents) 44 par des premier et second groupes de chacun 4 fuseaux vides 46 et 48. Chaque fuseau plein supporte 6 fils multi-filamentaires en polyéthylène téréphtalate de 138 dtex chacun. On obtient ainsi le second exemple de dispositif implantable selon l'invention (EX2).

Exemple 3 de dispositif implantable

[0165] Un troisième exemple de membre de couverture est surtressé, selon le troisième exemple d'agencement 200 représenté à la [Fig.3] autour de l'âme longiligne 20 revêtue obtenue au point 2. La [Fig.3] représente la disposition des fuseaux d'un métier à tresser de 24 fuseaux. Dans cet exemple précis, quatre groupes de chacun 3 fuseaux pleins voisins (adjacents) 52, 54, 56 et 58 sont espacés entre eux à chaque fois par un groupe de 3 fuseaux vides 62, 64, 66 et 68. Ainsi, un groupe de 3 fuseaux pleins est entouré de deux groupes de chacun 3 fuseaux vides. Chaque fuseau plein supporte 4 fils multi-filamentaires en polyéthylène téréphtalate de 138 dtex chacun. On obtient ainsi le troisième exemple de dispositif implantable selon l'invention (EX3).

Exemple 4 de dispositif implantable

[0166] Un quatrième exemple de membre de couverture est surtressé, selon le quatrième exemple d'agencement 300 représenté à la [Fig.4] autour de l'âme longiligne revêtue obtenue au point 2. La [Fig.4] représente la disposition des fuseaux d'un métier à tresser de 24 fuseaux. Dans cet exemple précis, quatre groupes de chacun 4 fuseaux pleins voisins (ou adjacents) 72, 74, 76 et 78 sont espacés entre eux à chaque fois par un groupe de 2 fuseaux vides 82, 84, 86 et 88. Ainsi, un groupe de 4 fuseaux pleins 72, 74, 76 ou 78 est entouré de deux groupes de 2 fuseaux vides (82, 84, 86, 88). Chaque fuseau plein supporte 4 fils multi-filamentaires en polyéthylène téréphtalate de 138 dtex chacun. On obtient ainsi le quatrième exemple de dispositif implantable selon l'invention (EX4).

D- Etude de la bio-minéralisation

[0167] 7500 ml d'un fluide corporel de simulation (SBF) est préparé selon le protocole de Tadashi Kokubo et Takadama, Biomaterials, 1^{er} mai 2006, 27(15) : 2907-15. Les réactifs sont introduits dans de l'eau ultrapure dans cet ordre : NaCl (60,2625g),

NaHCO₃ (2,6625g), KCl (1,6875g), K₂HPO₄, 3H₂O (1,7325g), MgCl₂, 6H₂O (2,3325g), 1Mol/L de HCl, CaCl₂ (2,19g), Na₂SO₄ (0,54g), 293 ml de HCl à 1Mol/l est introduit pour ajuster le pH à 7.40.

- [0168] Au moins 3 échantillons de 3 cm de longueur chacun pour les exemples EX1, EX2, EX3 et EX4 sont immergés dans 120ml de la solution de SBF selon l'équation $V_s = S_a/10$, V_s étant le volume de SBF et S_a étant la surface de l'échantillon (mm²).
- [0169] Les temps d'incubation sont de 1 jour (D1), 3 jours (D3) et de 7 jours (D7).
- [0170] Des échantillons correspondant à l'EX4 sans bioverre sont également mis en œuvre comme échantillons tests.
- [0171] Les paramètres d'incubation sont de 80 tours/min, et la température de la solution de SBF est conservée à 37°C dans l'agitateur. La solution de SBF est renouvelée tous les 48 heures.
- [0172] **E- Caractérisation des échantillons des exemples 1 à 4 (EX1 à EX4) testés**
- [0173] L'analyse morphologique et structurale des échantillons et la caractérisation de surface sont effectuées par microscope à balayage électronique (SEM, Hitachi flex 1000) opérant à un voltage de 5 kV. Les échantillons testés (EX1 à EX4) sont rincés à l'eau distillée, et séchés. Tous les échantillons sont ensuite pulvérisés d'une enduction fine de chrome (5nm d'épaisseur) sur leurs surfaces extérieures. La méthodologie d'évaluation consiste à analyser 3 sites différents de la surface extérieure du membre de couverture et de la surface intérieure du membre de couverture, ainsi que la surface extérieure de l'âme longiligne.
- [0174] La caractérisation chimique des échantillons en surface est réalisée par spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie (EDS). L'acquisition des motifs de diffraction est réalisée sur le diffractomètre PANalytical X'Pert Pro MRD, avec une anode (Cu) en tant que source de rayon X (longueur d'onde caractéristique de 1,5418 angström). Les diffractogrammes ont été obtenus dans l'intervalle de 5 à 70° (theta) avec un détecteur (X'Celerator®, PANalytical) fourni avec une fente anti-divergence de 0,5° et 1° et masque de 10 mm.

F- Etude de cytotoxicité in vitro

- [0175] Une étude de cytotoxicité a été effectuée sur les exemples EX1 à EX4 selon la norme ISO 10993-5, datant de 2009. Cette dernière s'est avérée positive, c'est-à-dire que le taux de survie des cellules vivantes est satisfaisant.

G- Commentaires

- [0176] La [Fig.5] représente une photographie par SEM de la surface extérieure de l'âme longiligne 20 obtenue au point 2. Les flèches F1 et F2 pointent la formation de cristaux de bioverre au terme de 7 jours d'incubation dans le SBF.
- [0177] On remarque aux termes de 1 jour et de 3 jours d'incubation, l'absence de bio-

minéralisation selon la surface extérieure de l'âme longiligne 20, selon la surface intérieure ou encore la surface extérieure du membre de couverture des exemples 1 à 4.

- [0178] Après 7 jours d'incubation, on remarque une légère bio-minéralisation sur la surface extérieure des membres de couverture des exemples 3 et 4 à proximité des orifices traversants.
- [0179] On remarque une bio-minéralisation importante sur toutes les surfaces intérieures des membres de couverture des exemples 1 à 4 au terme de 7 jours d'incubation.
- [0180] En particulier, on remarque que de plus nombreux cristaux de bioverre sont présents sur la surface extérieure du membre de couverture de l'exemple 4 représenté à la [Fig.8] que selon la surface extérieure du membre de couverture de l'exemple 3 représenté à la [Fig.6]. Cependant, les orifices traversants des exemples 3 et 4 ont permis avantageusement la bio-minéralisation de la surface extérieure du membre de couverture.
- [0181] Tel que cela est visible sur la [Fig.7], le calcium et le phosphore sont présents abondamment sur la surface extérieure de l'âme longiligne (IB) et sur la surface intérieure du membre de couverture (IF) de l'exemple 3. On retrouve également encore la présence de calcium et de phosphore selon la surface extérieure du membre de couverture (EF) de l'exemple 3.
- [0182] En calculant le ratio molaire entre le calcium et le phosphore, on retrouve un ratio Ca/P au terme de 7 jours d'incubation de 1,125 selon la surface extérieure du membre de couverture de l'exemple 3, et de 1,75 selon la surface extérieure du membre de couverture de l'exemple 4.
- [0183] Le ratio molaire de l'hydroxyapatite est estimé comme étant de 1,67.
- [0184] Enfin, davantage de bio-minéralisation est observé au terme de 14 jours ou 21 jours d'incubation pour les exemples 1 à 4.
- [0185] Avantageusement, le dispositif implantable selon l'invention assure la fonction mécanique de tendon ou de ligament mais permet également la libération progressive d'agent(s) fonctionnel(s), en particulier permet la formation d'hydroxyapatite sur la surface extérieure du membre de couverture, en particulier dès 7 jours pour les exemples 3 et 4.

Revendications

- [Revendication 1] Dispositif implantable, en particulier pour la reconstruction d'un ligament croisé antérieur ou d'un tendon, caractérisé en ce qu'il comprend une âme longiligne (20) et un membre de couverture longiligne creux comprenant un volume intérieur recevant au moins en partie ladite âme longiligne, en ce que ladite âme longiligne comprend une matrice polymère bio-érodable en milieu aqueux et un ou plusieurs agent(s) fonctionnel(s), en ce que le membre de couverture comprend des orifices traversants en communication fluïdique avec ledit volume intérieur, en ce que l'âme longiligne (20) comprend une âme longiligne textile (20) revêtue au moins en partie de la matrice polymère bio-érodable dans laquelle le ou les agent(s) fonctionnel(s) est/sont dispersé(s), et en ce que le membre de couverture longiligne creux comprend une tresse creuse.
- [Revendication 2] Dispositif implantable selon la revendication 1, caractérisé en ce que le ou les agent(s) fonctionnel(s) comprend/comprennent un ou plusieurs agent(s) ostéo-inducteur(s) et/ou ostéo-conducteur(s).
- [Revendication 3] Dispositif implantable selon la revendication 2, caractérisé en ce que le ou les agent(s) ostéo-inducteur(s) et/ou ostéo-conducteur(s) est/sont choisi(s) parmi : les bioverres, les biocéramiques à base de phosphate de calcium, notamment les hydroxyapatites, et le phosphate tricalcique, et un mélange de ces derniers.
- [Revendication 4] Dispositif implantable selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le ou les agent(s) fonctionnel(s) est/sont choisi(s) parmi : les anti-inflammatoires, les antibiotiques, les antibactériens, les antalgiques, et un mélange de ces derniers.
- [Revendication 5] Dispositif implantable selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'âme longiligne textile (20) est une tresse.
- [Revendication 6] Dispositif implantable selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la matrice polymère bio-érodable comprend un polymère, ou plusieurs polymères mélangé(s), déshydraté(s) et apte(s) à former un gel soluble en milieu aqueux, en particulier bio-érodable(s).
- [Revendication 7] Dispositif implantable selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la matrice polymère bio-érodable comprend un ou plusieurs polymère(s) bio-érodable(s) choisi(s) parmi les polymères suivants : des (co)polymères de cyclodextrine(s) et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s) et/ou de complexe(s) d'inclusion de cyclodextrine(s) et/

ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s) solubles ; les polymères de collagène ; les polymères dérivés de l'acide hyaluronique ; les polymères de carboxyméthylcellulose ou dérivés de la carboxyméthylcellulose ; les polymères vinyliques tels que les polymères de polyvinylpyrrolidone (PVP) ou les polymères de polyvinylpolypyrrolidone (crospovidone) ; les polymères de polyéthylène glycol ; les polymères d'acide lactique ; les copolymères d'acide lactique, et de polyéthylène glycol (PLLA/PEG) ; les copolymères d'acide lactique, d'acide glycolique et de polyéthylène glycol (PLGA/PEG) ; les polymères d'alcools polyvinyliques (PVA) ; et les polymères de polyacrylates tel que le polyhydroxyéthylméthacrylate (PHEM) ; et un mélange de ces derniers.

- [Revendication 8] Dispositif implantable selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la matrice polymère bio-érodable comprend un polymère choisi parmi : les polymères de polyvinylpyrrolidone (PVP) ; les polymères d'alcool polyvinylique ; les (co)polymères de cyclodextrine(s) et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s) et/ou de complexe(s) d'inclusion de cyclodextrine(s) et/ou de dérivé(s) de cyclodextrine(s) solubles.
- [Revendication 9] Dispositif implantable selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la matrice polymère bio-érodable comprend un ou plusieurs polymère(s) bio-érodable(s), et en ce que le ratio massique agent(s) fonctionnel(s) / polymère(s) bio-érodable(s) dans la matrice polymère, en particulier le ratio massique charge(s) ostéo-inductrice(s) et/ou ostéo-inducteur(s) / polymère(s) bio-érodable(s) dans la matrice polymère, est supérieur ou égal à 0,2 et inférieur ou égal à 1,8 ; de préférence supérieur ou égal à 0,2 et inférieur ou égal à 1.
- [Revendication 10] Dispositif implantable selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le membre de couverture longiligne creux comprend une tresse comprenant entre 12 et 30 mèches tressées, et en ce que chaque mèche tressée comprend entre 2 et 8 fils, de préférence lesdits fils ont chacun un titrage compris entre 80 dtex et 200 dtex.
- [Revendication 11] Dispositif implantable selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que le membre de couverture longiligne creux comprend entre 30 et 120 fils, de préférence entre 30 fils et 80 fils, notamment lesdits fils ne sont pas biorésorbables.
- [Revendication 12] Dispositif implantable selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que la fraction massique de la matrice polymère bio-

érodable comprenant le ou les agent(s) fonctionnel(s) dans ledit dispositif implantable est supérieure ou égale à 5% et inférieure ou égale à 25%, de préférence supérieure ou égale à 10% et inférieure ou égale à 20%.

[Revendication 13] Dispositif implantable selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que la fraction massique de l'âme longiligne, exempte de la matrice polymère et dudit ou desdits agent(s) fonctionnel(s), et du membre de couverture longiligne creux mesurée par rapport à la masse totale du dispositif implantable est supérieure ou égale à 50%, de préférence supérieure ou égale à 75%.

[Revendication 14] Procédé de fabrication d'un dispositif implantable, notamment selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'il comprend :

- a) une étape d'application d'un revêtement polymérique bio-érodable, comprenant un ou plusieurs agent(s) fonctionnel(s), au moins en partie sur une âme longiligne textile,
- b) une étape de surtressage d'un membre de couverture longiligne creux autour au moins en partie de ladite âme longiligne textile revêtue au moins en partie ;
- c) une étape de récupération d'un dispositif implantable comprenant une âme longiligne textile et un membre de couverture longiligne creux comprenant un volume intérieur recevant au moins en partie ladite âme longiligne textile, ladite âme longiligne textile comprend une matrice polymère bio-érodable en milieu aqueux, et un ou plusieurs agent(s) fonctionnel(s) dispersé(s) dans ladite matrice polymère bio-érodable, et le membre de couverture longiligne comprend des orifices traversants en communication fluide avec ledit volume intérieur.

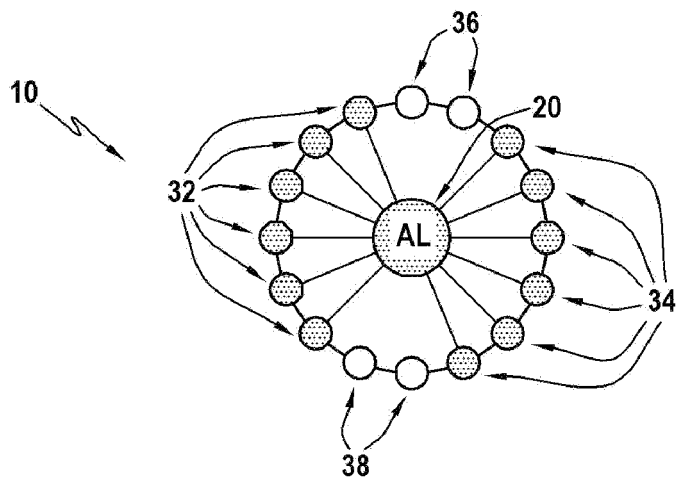
[Revendication 15] Procédé de fabrication selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'étape c) est une étape de tressage d'une tresse creuse sur un dispositif de tressage comprenant un nombre total de fuseaux supérieur ou égal à 12 et inférieur ou égal à 30, et en ce que le nombre de fuseaux vides (36,38,46,48,62,64,66,68,82,84,86,88) est supérieur ou égal à 10% et inférieur ou égal à 60% du nombre total de fuseaux, en particulier supérieur ou égal à 20% et inférieur ou égal à 60% du nombre total de fuseaux.

[Revendication 16] Procédé de fabrication selon l'une ou l'autre des revendications 14 et 15, caractérisé en ce que l'étape c) est une étape de tressage d'une tresse creuse sur un dispositif de tressage comprenant des fuseaux pleins

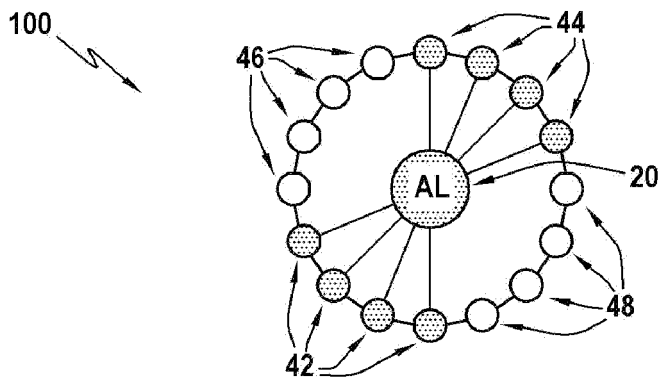
(32,34,42,44,52,54,56,58,72,74,76,78) et des fuseaux vides (36,38,46,48,62,64,66,68,82,84,86,88), et en ce que les fuseaux pleins (52,54,56,58,72,74, 76,78) sont répartis dans au moins trois groupes de fuseaux pleins dont chaque groupe comprend des fuseaux pleins voisins, et en ce qu'un groupe de fuseaux pleins est séparé d'un autre groupe de fuseaux pleins par au moins un fuseau vide (62,64,66,68,82,84,86,88), de préférence par au moins deux ou trois fuseaux vides.

[Revendication 17] Procédé de fabrication selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, caractérisé en ce que l'étape c) est une étape de tressage d'une tresse creuse avec un angle de tressage sensiblement constant supérieur ou égal à 2 mm et inférieur ou égal à 15 mm, de préférence supérieur ou égal à 4 mm et inférieur ou égal à 10 mm.

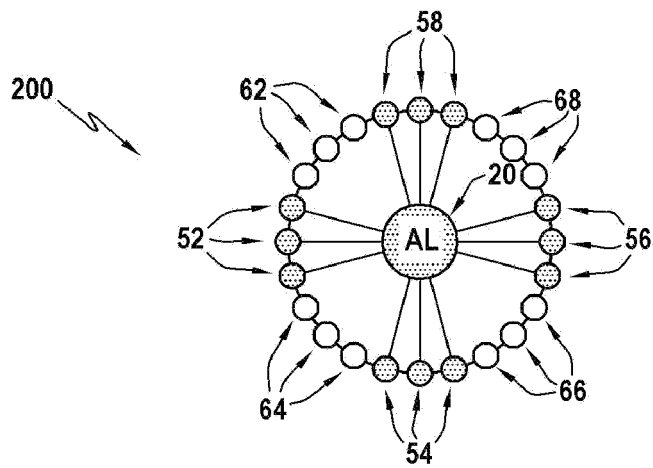
[Fig. 1]



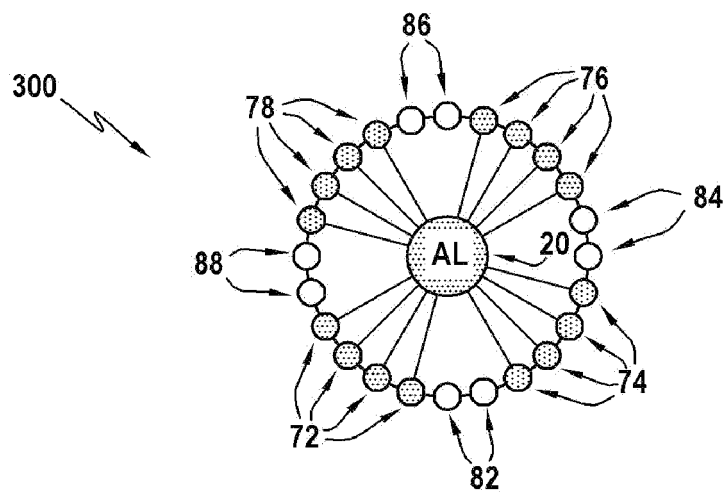
[Fig. 2]



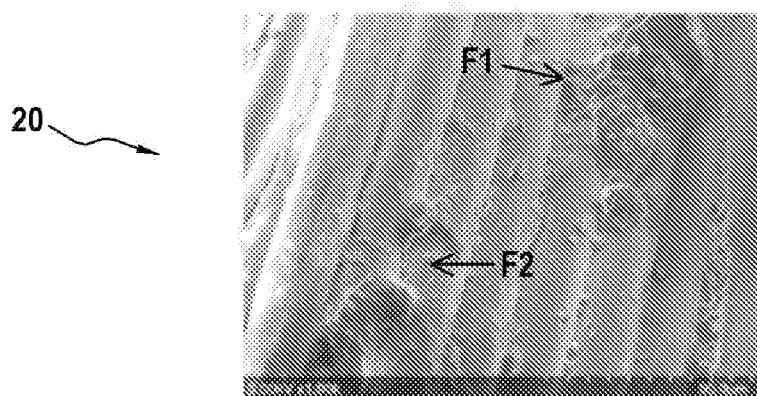
[Fig. 3]



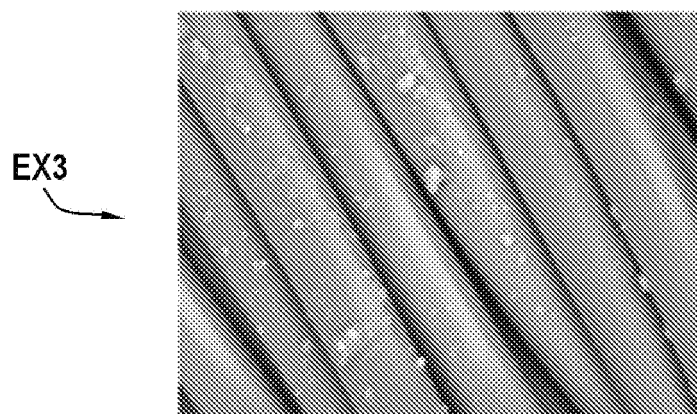
[Fig. 4]



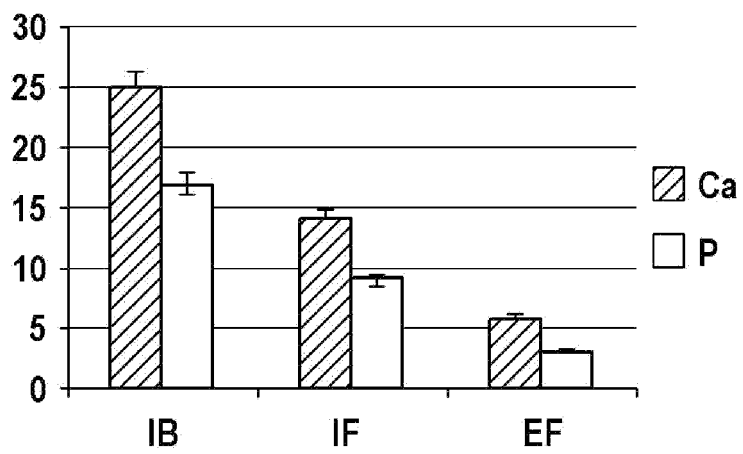
[Fig. 5]



[Fig. 6]

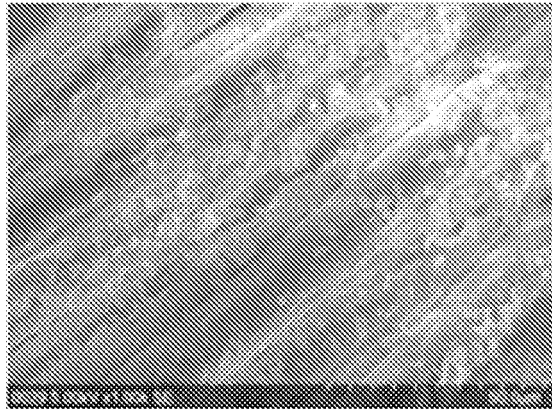


[Fig. 7]



[Fig. 8]

EX4



RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

☒ Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

☐ Le demandeur a maintenu les revendications.

☒ Le demandeur a modifié les revendications.

☐ Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

☐ Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

☐ Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

☒ Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

☐ Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

☐ Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

☐ Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION

IT 2018 0000 2536 A1 (SAMBUSSETI ANTONIO
[IT]) 9 août 2019 (2019-08-09)

EP 0 452 807 A2 (ETHICON INC [US])
23 octobre 1991 (1991-10-23)

WO 2020/194280 A1 (UNIV DO PORTO [PT];
UNIV DO MINHO [PT])
1 octobre 2020 (2020-10-01)

US 3 987 497 A (STOY ARTUR ET AL)
26 octobre 1976 (1976-10-26)

US 10 653 819 B2 (UNIV ZUERICH [CH]; ETH
ZUERICH [CH]) 19 mai 2020 (2020-05-19)

US 5 217 495 A (KAPLAN DONALD S [US] ET
AL) 8 juin 1993 (1993-06-08)

US 2013/183352 A1 (XIE JINGWEI [US])
18 juillet 2013 (2013-07-18)

2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL

NEANT

3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES

NEANT