



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2007/06/07  
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2007/12/27  
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2008/12/11  
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: EP 2007/055614  
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2007/147739  
(30) Priorités/Priorities: 2006/06/22 (FR0605610);  
2007/03/22 (US60/907,142)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61L 27/24* (2006.01),  
*A61L 27/00* (2006.01)  
(71) Demandeur/Applicant:  
ORTHOMED, FR  
(72) Inventeurs/Inventors:  
GAGNIEU, CHRISTIAN, FR;  
GUYOT, VINCENT, FR  
(74) Agent: LESPERANCE & MARTINEAU S.E.N.C.

(54) Titre : TUBES DE COLLAGENE  
(54) Title: COLLAGEN TUBES

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention concerne des tubes de collagène caractérisés en ce qu'ils comprennent une paroi constituée par une succession de films de collagène continus, cylindriques et coaxiaux. L'invention se rapporte également à des tubules, des faisceaux de tubules ainsi qu'à des associations de tubes, tubules et faisceaux. Ces tubes sont destinés à être utilisés en chirurgie, en particulier pour favoriser la régénération nerveuse.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
27 décembre 2007 (27.12.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2007/147739 A3**(51) Classification internationale des brevets :  
A61L 27/24 (2006.01) A61L 27/00 (2006.01)(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/EP2007/055614

(22) Date de dépôt international : 7 juin 2007 (07.06.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0605610 22 juin 2006 (22.06.2006) FR  
60/907,142 22 mars 2007 (22.03.2007) US(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **ORTHOMED** [FR/FR]; ZAC de Saint Estève, F-06640 Saint Jeannet (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **GAGNIEU, Christian** [FR/FR]; 19 Rue Pierre et Marie Curie, F-69680 Chassieu (FR). **GUYOT, Vincent** [FR/FR]; 12 rue des Capucins, F-69001 Lyon (FR).(74) Mandataire : **DECOBERT, Jean-Pascal**; Office Méditerranéen De Brevets, D'invention Et De Marques, Cabinet Hautier, 20 Rue De La Liberté, F-06000 Nice (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 21 février 2008

(54) Title: COLLAGEN TUBES

(54) Titre : TUBES DE COLLAGÈNE

(57) Abstract: The invention relates to collagen tubes, characterized in that they comprise a wall formed by a succession of continuous, cylindrical and coaxial collagen films. The invention also relates to tubules, bundles of tubules and combinations of tubes, tubules and bundles. These tubes are designed to be used in surgery, particularly in order to promote nerve regeneration.

(57) Abrégé : L'invention concerne des tubes de collagène caractérisés en ce qu'ils comprennent une paroi constituée par une succession de films de collagène continus, cylindriques et coaxiaux. L'invention se rapporte également à des tubules, des faisceaux de tubules ainsi qu'à des associations de tubes, tubules et faisceaux. Ces tubes sont destinés à être utilisés en chirurgie, en particulier pour favoriser la régénération nerveuse.



WO 2007/147739 A3

5

10

15

## TUBES DE COLLAGENE

20

La présente invention concerne des tubes, faisceaux de tubes et associations de tubes et de faisceaux, composés de collagène, destinés à être utilisés en biologie et médecine comme support de croissance et/ou de différenciation de structures cellulaires, et en particulier en chirurgie pour favoriser la repousse de nerfs sectionnés.

25

L'invention concerne également un procédé de fabrication de films de collagène continus, cylindriques et coaxiaux, dont la succession constitue les parois desdits tubes.

30

Plusieurs techniques ont été développées pour réparer les lésions nerveuses et en particulier les nerfs sectionnés. Une technique courante consiste à poser chirurgicalement un tube reliant les deux extrémités du nerf sectionné, pour guider la repousse de la partie proximale du nerf vers la partie distale afin de permettre leur jonction.

35

Pour créer un tube destiné à favoriser la repousse nerveuse, de nombreux polymères ont été testés comme par exemple les silicones, l'acide polyglycolique, ou les polymères d'acide lactique, mais aucun de ces composés ne répond aux exigences complexes de la repousse d'un nerf. En particulier il est préférable que le tube soit composé d'une matière résorbable.

Les praticiens ont défini des critères auxquels les tubes doivent répondre pour permettre une repousse optimale des nerfs sectionnés, en particulier:

- Les tubes doivent être constitués d'un matériel biocompatible et résorbable après un temps nécessaire à la mise en place et au développement des processus de croissance et de maturation des axones.
- 5 - Les tubes doivent présenter une résistance mécanique suffisante pour s'opposer aux pressions externes, mais être assez souples pour ne pas rentrer en conflit avec le nerf.
- L'extérieur et l'intérieur du tube doivent être lisses pour ne pas blesser les tissus environnants, ni les extrémités du nerf.
- La paroi du tube doit avoir une porosité faible, permettant uniquement la  
10 circulation des facteurs trophiques mais non celle des cellules.
- Les tubes doivent pouvoir être stérilisés

Le collagène est un matériel particulièrement bien adapté pour les implants chirurgicaux ; il présente des propriétés physico-chimiques et biologiques variées qui font de lui un matériau de premier choix pour la confection de tubes répondant aux  
15 caractéristiques listées ci-dessus. Le collagène est biocompatible et résorbable. Il est possible de moduler finement sa vitesse de résorption, ainsi que de lui associer des facteurs favorisant la repousse nerveuse. De plus, il présente une faible antigénicité, un rôle dans la croissance et la différenciation cellulaires, ainsi qu'un fort pouvoir hémostatique.

20 Les molécules de collagène sont des protéines animales situées dans la matrice extracellulaire qui possèdent dans leur structure un ou plusieurs domaines en triple hélice. La triple hélice est obtenue par association de trois chaînes alpha composées chacune de 1050 acides aminés. A l'extrémité des chaînes, des zones non hélicoïdales d'une quarantaine d'acides aminés, les télépeptides permettent l'association des  
25 molécules de collagène entre elles. Cet arrangement ordonné des macromolécules entre elles permet la formation de fibres.

Le collagène est extrait des tissus sources par des procédés bien connus de l'homme du métier. Il existe des collagènes de plusieurs types et de différents niveaux de structuration.

- 30 • Le collagène est dit natif lorsque l'ensemble de la structure qu'il adopte dans les tissus (triple hélice et télépeptides) est conservé à l'extraction.
- Le collagène peut être clivé de façon enzymatique ou chimique au niveau des télépeptides : le collagène est alors appelé atelocollagène.
- Lorsque les trois chaînes alpha de la triple hélice sont séparées par  
35 dénaturation (chauffage par exemple), le collagène est dit dénaturé.

Différents types de collagène ont été mis en évidence et certains ont été isolés et produits industriellement, essentiellement le type I, II, et le type IV.

Suivant le type de collagène utilisé, les techniques de préparation de la solution de collagène et de fabrication du tube, on obtiendra des produits présentant des caractéristiques physiques, physicochimiques et métaboliques différentes.

De nombreux documents décrivent des tubes de collagène destinés à favoriser et  
5 guider la repousse d'un nerf.

Le brevet EP 0 156 740 (US 4,814,120) décrit un procédé de fabrication de tubes de collagène pouvant être utilisés dans le domaine des prothèses vasculaires et des sutures nerveuses. Ces tubes sont constitués d'une seule couche de collagène.

Les brevets US 4,963,146 et US 5,026,381 décrivent un tube pour la  
10 régénération de nerfs sectionnés, constitué d'au moins deux couches de collagène I, présentant des perméabilités différentes, dont une couche extérieure poreuse.

Le brevet US 6,090,117 revendique un tube permettant de régénérer une portion de nerf manquante. La membrane de ce tube est recouverte de deux couches intérieure et extérieure, composées de gélatine ou de collagène. Ce tube favorise l'infiltration des  
15 capillaires sanguins. Le tube est rempli d'un « corps » de collagène, comprenant des cavités, elles-mêmes remplies de gel-matrice composé de collagène, laminine, proteoglycans et facteurs de croissance.

Le brevet US 6,716,225 (demande WO 2003/011149) décrit une matrice tubulaire composée de collagène. La matrice a un diamètre intérieur compris entre 0,1 et  
20 10 mm. La paroi extérieure de cette matrice est caractérisée par sa rugosité.

Le brevet US 6,953,482 décrit un instrument utilisé pour favoriser la régénération nerveuse, composé d'un support en forme de tube, d'une matrice sous forme d'éponge remplissant le tube, et d'une structure tubulaire constituée de fibres de collagène, permettant de guider la repousse du nerf.

La demande de brevet US 2004/0170664 décrit un tube destiné à être utilisé en  
25 régénération neuronale, composé d'une paroi externe résorbable, lisse et non-poreuse. Cette paroi est composée d'un unique film de collagène replié sur lui-même, les deux extrémités étant soudées ou collées. Le tube peut être rempli d'une matrice de collagène.

Le document US 3.562.820 décrit une succession de couches de muqueuses collées les unes aux autres par une colle de collagène fibreux. Les couches sont un mélange composite non homogène.

L'invention décrite dans le document WO82/03764 est constituée d'une pluralité de couches contenant du collagène en association avec des cellules vivantes  
35 responsables de l'arrangement moléculaire au collagène.

Le document EP 0943345 décrit une succession de couches de collagène non tissé formées aléatoirement au moment de la congélation et de la déshydratation sous vide.

Le document US 5.207.705 décrit une succession de couches constituées d'un mélange de mousse de polyuréthane auquel on a ajouté du collagène au moment de la réticulation du polyuréthane.

Les tubes décrits dans les documents de l'état de la technique présentent divers inconvénients.

Si la porosité de la membrane externe du tube est trop grande, des cellules telles que les fibroblastes peuvent pénétrer à l'intérieur du tube, selon un phénomène « d'envahissement cicatriciel ». Cet envahissement est néfaste à la repousse du nerf.

Si les tubes présentent une paroi rugueuse, celle-ci peut blesser les tissus environnants. De même la présence de zones de soudure ou collage sur la membrane externe est un inconvénient car ces aspérités sont irritantes.

D'une manière générale, la présence de matrice dans les tubes ne permet pas de guider efficacement le nerf en repousse.

Enfin, du fait de leur mode de préparation, ces tubes sont dans la plupart des cas très onéreux.

La présente invention propose donc un nouveau type de tube de collagène, destiné à être utilisé pour la régénération d'un nerf, dans lequel est inséré un faisceau de tubules, soudés entre eux, permettant de guider individuellement la progression des fascicules d'axones, composants du nerf. Chaque tube et tubule est constitué d'une succession de films de collagène continus, cylindriques et coaxiaux, et de préférence présentant sensiblement la même porosité.

## DESCRIPTION DE L'INVENTION

La présente invention concerne un tube de collagène caractérisé en ce qu'il comprend une paroi constituée par une succession de films de collagène continus, cylindriques et coaxiaux.

Par film continu on entend que le film est d'une seule pièce et ne contient pas de zone de soudure ou de collage. Ces films sont en forme de tube sensiblement cylindrique. Le terme « tube cylindrique » désigne tous cylindres issus d'une directrice, avantageusement d'une directrice circulaire. Le qualificatif coaxial indique que tous les films assemblés partagent un même axe, qui est l'axe du tube. Ces films sont avantageusement transparents, homogènes et ne contiennent peu ou pas d'agrégats. Ces films sont préférentiellement non poreux, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de porosité supérieure à 1  $\mu\text{m}$ . La diffusion de molécules de poids moléculaire d'environ 70 kDa à

travers la paroi du tube est possible. Le temps moyen de résorption du tube est contrôlable et variable selon les traitements.

Avantageusement, chaque film de collagène constituant la paroi présente une épaisseur comprise entre 0,5 et 4 $\mu$ m.

5 L'invention se rapporte plus particulièrement à un tube de collagène, dont la paroi est constituée par une succession d'au moins 5 films de collagène continus, cylindriques et coaxiaux. De préférence la paroi est constituée par une succession de 5 à 30 films, et en particulier de 10 à 15 films.

10 L'homme du métier saura adapter le nombre de films constituant la paroi du tube en fonction des propriétés qu'il entend lui donner : résistance à la traction, souplesse, épaisseur, ces caractéristiques étant choisies selon l'utilisation envisagée.

15 Les films assemblés pour constituer la paroi d'un tube peuvent être tous de la même composition. Selon un autre aspect de l'invention, les films constituant une même paroi peuvent présenter des compositions différentes, c'est-à-dire être composés de différents types ou mélanges de collagènes. En particulier les films constituant les couches intérieures et extérieures peuvent être composés de différents mélanges de collagène.

20 Les films constituant les parois peuvent contenir du collagène I, du collagène III, ou un mélange des deux. Le mélange peut comprendre toutes les proportions relatives possibles de collagènes I et III. La composition préférée est un mélange comprenant 85 à 100% de collagène I et 0 à 15% de collagène III.

25 Selon un autre mode de réalisation de l'invention, les films peuvent comprendre du collagène IV, soit pur, soit associé à d'autres types de collagène, dans toutes les proportions relatives possibles. La composition préférée est un mélange comprenant de 1 à 100% en poids de collagène IV et de 0 à 99% en poids de collagène I, ou d'un mélange de collagène I + III dans les proportions décrites ci-dessus.

De manière avantageuse, les films constituant la partie la plus interne de la paroi comprennent du collagène IV, les autres films plus externes étant constitués de collagène I ou d'un mélange de collagènes I et III.

30 Les collagènes utilisés peuvent être issus de plusieurs espèces, en particulier provenir de l'espèce bovine ou porcine.

Selon un mode préféré de réalisation, le collagène utilisé est de l'atelocollagène, c'est-à-dire un collagène qui a subi un clivage au niveau des télopeptides (Rousseau & Gagnieu, Biomaterials, 2002).

35 Selon un autre aspect de l'invention, le collagène constituant les parois des tubes est réticulé. La réticulation se fait par les techniques classiques connues de l'homme du métier. Elle peut s'effectuer par exemple sous l'action de radiations. Préférentiellement

la réaction de réticulation sera effectuée par trempage du tube de collagène dans une solution de formaldéhyde, à une concentration comprise entre 0,01 et 2%, pendant un temps compris entre 1 minute et 72 heures, à un pH compris entre 3 et 9,5, ces facteurs étant adaptés selon le taux de réticulation désiré.

5 Le tube de collagène selon l'invention peut être utilisé pour toutes sortes d'application. Il est en particulier destiné à être utilisé dans la chirurgie neuronale, pour guider et protéger un nerf sectionné pendant sa repousse.

Pour cette application particulière, la section du tube de collagène est adaptée à la section du nerf qui doit être guidé dans sa repousse : idéalement le diamètre intérieur  
10 du tube doit être égal à la section du nerf à régénérer.

De façon générale, le diamètre intérieur du tube de collagène selon l'invention est compris entre 50  $\mu\text{m}$  et 10 mm. Préférentiellement il est compris entre 1 et 7 mm.

L'invention concerne également des tubes de faible diamètre, ci-après nommés tubules, qui présentent un diamètre intérieur inférieur ou égal à 500  $\mu\text{m}$ , et qui est  
15 préférentiellement compris entre 50 et 200  $\mu\text{m}$ , et de préférence de 100  $\mu\text{m}$ .

L'invention se rapporte également à un faisceau de tubes de collagène caractérisé en ce qu'il comprend au moins deux tubes selon l'invention, alignés en parallèle et soudés les uns aux autres.

De manière préférée, les tubes composant le faisceau sont tous de la même  
20 longueur et ont le même diamètre interne.

Selon un aspect préféré de l'invention, les tubes composant le faisceau présentent un diamètre intérieur inférieur à 500 $\mu\text{m}$ , et plus préférentiellement un diamètre intérieur compris entre 50 et 200  $\mu\text{m}$ . Ils sont alors nommés « tubules ».

Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, la soudure des tubes ou  
25 tubules est réalisée par fusion partielle des membranes externes desdits tubes. L'homme du métier saura déterminer les paramètres optimaux de la réaction de fusion pour obtenir une fusion partielle des membranes externes.

Le faisceau peut être composé d'un nombre de tubes ou tubules compris entre 2 et 60, et en particulier être composé de 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 ou 60 tubules, en  
30 fonction du diamètre du faisceau que l'on désire obtenir.

Ce faisceau est également caractérisé en ce qu'il est enveloppé d'une gaine de collagène. Cette gaine a une épaisseur comprise entre 1 et 3  $\mu\text{m}$ . Cet enrobage du faisceau permet de lui donner une surface lisse et homogène, ce qui facilite l'insertion du faisceau dans un tube, le cas échéant. Cette gaine est préférentiellement composée  
35 majoritairement de collagène de type I.

Le faisceau ainsi constitué est avantageusement soumis à une réaction de réticulation, après assemblage et soudure des tubules entre eux, puis gainage par un film

de collagène. La réticulation peut être effectuée selon toutes les techniques classiques connues de l'homme du métier, et sera en particulier réalisée au moyen d'une solution de formaldéhyde tel que décrit précédemment.

La présente invention concerne également une association de tubes caractérisée en ce qu'elle comprend un tube selon l'invention, dans lequel est inséré  
5 longitudinalement au moins un faisceau de tubes selon l'invention.

Les diamètres respectifs du faisceau et du tube sont adaptés pour pouvoir être combinés. Le ou les faisceaux sont insérés dans le tube à l'état sec.

Les tubes et tubules selon l'invention peuvent présenter toutes les longueurs  
10 possibles ; en général on prépare un tube de longueur appropriée que l'on découpe ensuite à la longueur désirée, par des techniques classiques connues de l'homme du métier.

Dans le cas où l'association selon l'invention est destinée à être utilisée en régénération neuronale, la longueur du tube et du faisceau sera adaptée à la longueur de  
15 la section de nerf manquante.

En général les nerfs sectionnés présentent un manque de substance nerveuse de l'ordre de quelques centimètres, qui peut atteindre 15 cm. En ce qui concerne les nerfs collatéraux des doigts, la longueur de la substance manquante est de 2.5 à 3 cm. Pour les reconstructions de nerfs de plus gros diamètre, comme le nerf médian ou lors d'atteintes  
20 du plexus brachial, les pertes de substance peuvent être de 10 à 15 cm.

De manière préférée, la longueur du tube est comprise entre 5 mm et 10 cm.

Pour que le tube ou l'association de tubes selon l'invention protège efficacement la zone à régénérer ainsi que les deux extrémités du nerf à réparer, il est préférable que le tube soit plus long que la zone à régénérer. Idéalement la longueur du tube utilisé est  
25 supérieure à la longueur de la perte de substance nerveuse pour permettre, en particulier, la suture des terminaisons nerveuses sectionnées dans le tube. Cette longueur supplémentaire est avantageusement d'environ 6 mm, ce qui laisse 3 mm de chaque côté pour permettre la suture et assurer une bonne protection des extrémités.

Selon un aspect préféré de l'invention, l'association tube / faisceau selon  
30 l'invention est caractérisée en ce que la longueur du tube est supérieure à la longueur du faisceau; en particulier, le faisceau aura la longueur de la perte de substance nerveuse, et le tube aura une longueur supérieure pour assurer la protection de la suture et des extrémités, préférentiellement 6 mm de plus, soit 3 mm de chaque côté de la zone à régénérer.

35 Lors de la pose chirurgicale de l'association selon l'invention au niveau de la section manquante de nerf, le tube contenant le faisceau de tubules sera suturé aux

extrémités du nerf par le praticien. Quel que soit le nerf à reconstruire, celui-ci est d'abord disséqué à l'oeil nu puis sous microscope, les extrémités sont recoupées jusqu'à retrouver une zone "saine" au niveau des deux moignons, puis le tuteur est mis en place à l'aide de plusieurs points de fil de suture microscopique. Les sutures proximales et distales peuvent être "renforcées" à l'aide de colle biologique.

La présente invention concerne aussi un procédé de fabrication d'un tube de collagène tel que défini précédemment, dans lequel le collagène est solubilisé dans un solvant approprié, la solution obtenue est déposée sur un support de forme cylindrique puis séchée, ces deux étapes étant répétées pour obtenir une succession de films de collagène continus, concentriques et coaxiaux.

L'homme du métier choisira le solvant adéquat pour dissoudre le collagène, dans le but d'obtenir un film de collagène le plus homogène possible, en particulier ne comprenant peu ou pas d'agrégat. Pour éviter la formation d'agrégat, il est important que le séchage de la solution de collagène après coulage, c'est-à-dire l'évaporation du solvant, s'effectue le plus rapidement possible.

Les solvants aqueux traditionnellement utilisés pour dissoudre le collagène ont une évaporation assez lente, ce qui favorise la formation d'agrégat. Au contraire, lorsqu'on dissout le collagène dans un solvant organique approprié, celui-ci peut être évaporé à une vitesse suffisante pour éviter la formation d'agrégats.

Selon un mode préféré de mise en oeuvre du procédé de l'invention, le solvant est un solvant polaire. Avantageusement, le solvant contient du glycérol. La dissolution du collagène dans cette solution s'effectue sous agitation pendant quelques heures.

De manière avantageuse, le solvant contient du méthanol, et est préférentiellement un mélange de méthanol et d'eau (méthanol 30-100%, eau 0-70% en volume) ou encore du méthanol pur à 98-100%. Toutes les formes de collagène peuvent être utilisées : collagène acido-soluble, collagène fibreux, atélocollagène ou collagène dénaturé. La forme préférée est l'atélocollagène à un taux de pureté élevé (environ 99%).

Ce procédé présente l'avantage que le temps de séchage est de 5 minutes pour un tube de diamètre intérieur de 1,5 mm ; cette valeur peut augmenter en fonction du diamètre du tube, mais l'incrémentement du temps de séchage sera de l'ordre de la minute. Pour un procédé équivalent utilisant une solution aqueuse, le temps de séchage serait supérieur à une heure.

Pour la fabrication de tubules, la solution de collagène dilué contient avantageusement un composé tensioactif, qui sera éliminé par le lavage ultérieur du tubule. Préférentiellement, on s'assure que la solution de collagène dissous ne présente pas d'agrégats de taille supérieure à 50  $\mu\text{m}$ , par extrusion à travers un filtre.

Selon un mode préféré de mise en œuvre du procédé, le support de forme cylindrique est un tube en polymère synthétique à surface lisse présentant un diamètre égal au diamètre intérieur souhaité pour le tube. Préférentiellement le support est en PTFE.

5 Le dépôt de la solution de collagène dissous s'effectue par immersion du support dans la solution. Entre chaque trempage, le tube est séché sous flux d'air dépoussiéré. Les étapes d'immersion du support et de séchage seront répétées autant de fois que l'on désire assembler de films ; en particulier les étapes seront répétées entre 5 et 30 fois pour obtenir un tube dont la paroi est constituée d'une succession de 5 à 30 films.

10 Le collagène des tubes sera ensuite préférentiellement soumis à une étape de réticulation. Le support cylindrique ne sera retiré qu'après cette étape de réticulation.

De manière préférée, le tube de collagène formé par la succession d'étapes trempage / séchage est ensuite immergé dans une solution de formol à pH contrôlé, puis dans de l'eau, puis dans une solution de glycine, puis dans l'eau, et enfin dans l'acétone,  
15 avant le démoulage des tubes.

L'invention se rapporte également à tout film de collagène susceptible d'être obtenu selon le procédé tel que précédemment décrit. Avantageusement, ce film présente les caractéristiques d'être transparent, parfaitement homogène et ne contenant pas ou peu d'agrégats.

20 Pour préparer un faisceau de tubules, ces derniers contenant toujours le support sont assemblés longitudinalement. Le faisceau de tubules ainsi obtenu est plongé dans un solvant adéquat permettant le gonflement et la dissolution partielle des couches les plus extérieures de chaque tubule. Le faisceau ainsi traité est soumis à une faible force longitudinale permettant un rapprochement des tubules et une fusion des couches en  
25 cours de solubilisation. Le séchage rapide sous flux d'air du faisceau assure la solidification des zones fusionnées et donc la soudure des tubules entre eux.

Après séchage, le faisceau est entouré d'un film de collagène, puis soumis à une étape de réticulation du collagène. Les moules sont retirés après la réticulation.

De façon avantageuse, la réticulation du collagène est effectuée de la manière  
30 suivante : immersion du faisceau dans une solution de formol à pH contrôlé comme préalablement décrit, puis immersion successive dans eau, glycine 0,1M, eau et acétone.

La présente invention concerne un tube de collagène ou un faisceau de tubes ou une association de tubes de collagène selon l'invention, pour son utilisation en chirurgie.

35 L'invention se rapporte également à l'utilisation d'un tube ou d'un faisceau de tubes ou d'une association de tubes, pour la préparation d'un dispositif chirurgical destiné à favoriser et guider la repousse d'un nerf sectionné.

Les tubes selon l'invention sont particulièrement adaptés à la neurochirurgie, car ils peuvent être utilisés pour la préparation d'un dispositif chirurgical permettant de favoriser et guider la repousse d'un nerf qui a été sectionné.

Le tube de collagène ou l'association de tubes selon l'invention pourront servir de « tuteurs » permettant à deux extrémités de nerf sectionné ou endommagé d'une  
5 quelconque façon de se rejoindre et se reconnecter. Cette technique peut être appliquée aussi bien à des nerfs moteurs qu'à des fibres sensibles.

### EXEMPLES

10

#### **Fabrication du tube entourant les faisceaux de tubules :**

Une solution de collagène est préparée par dissolution sous agitation de 0,25g de collagène dans 50 ml de méthanol contenant du glycérol à une concentration correspondant à 50-100% de la concentration finale en collagène. La solution obtenue  
15 est homogénéisée par extrusions successives à travers des tamis de mailles 150 et 50 $\mu$ m.

Un moule cylindrique et rectiligne en PTFE de diamètre compris entre 500 $\mu$ m et 10 mm est plongé dans la solution de collagène et retiré après 2-15 secondes d'attente à une vitesse comprise entre 0,5 et 2 cm par seconde. Le moule enduit de solution de collagène est alors soumis à un mouvement de rotation dans un flux d'air filtré pendant  
20 2 à 15 mn pour obtenir une évaporation homogène du solvant. Les opérations de trempage et séchage sont réalisées de 2 à 30 fois en fonction du nombre de couches de collagène désirées. Après le dernier trempage, le séchage final est effectué pendant 15 mn.

La réticulation du collagène est obtenue par immersion du moule supportant les  
25 couches de collagène dans un bain de formaldéhyde à 0.01-0.5% pendant un temps variant entre 5 minutes et 24h. Il est ensuite immergé successivement 5 minutes dans un bain d'eau, 5-60 minutes dans un bain de glycine 0.1M, 30 minutes dans un bain d'eau puis 5-15 minutes dans de l'acétone . Après évaporation de l'acétone 5-15 minutes dans un flux d'air filtré, le moule en PTFE est retiré pour donner un tube en  
30 collagène multicouches réticulé qui est placé au moins 16h dans une enceinte à dessiccation pour le séchage final jusqu'à un taux d'humidité inférieur ou égal à 15%. Selon ce procédé, des tubes de 3 à 25cm sont obtenus.

#### **Fabrication des tubules :**

La solution de collagène est préparée comme précédemment mais contient en plus 0.5% (v/v) d'un produit tensioactif tel que le Tween 20. Cette solution est filtrée 3  
35 fois sur tamis 50 $\mu$ m. les moules en PTFE de diamètre 50-200 $\mu$ m sont immergés en 1-5

secondes dans cette solution et le retrait est effectué à une vitesse comprise entre 3 et 10 centimètres par seconde. L'évaporation du solvant est réalisée par exposition du moule enduit de collagène 5 minutes sous flux d'air. L'opération peut est réalisée de 2 à 30 fois.

5

**Fabrication des faisceaux de tubules :**

Les tubules supportés par leurs moules en PTFE sont réunis en faisceaux de 3 à 60 unités parallèles et les faisceaux sont ligaturés aux extrémités. Ces faisceaux sont alors immergés sans traction pendant 2 à 20 secondes dans un bain de méthanol, puis ils sont soumis à une faible traction longitudinale pour amener les tubules en contact étroit les uns avec les autres, cette opération étant suivie d'un séchage de 5 à 15 minutes sous flux d'air. Le faisceau obtenu est enduit de collagène par des cycles d'immersion/séchage (1 à 5) dans une solution méthanolique de collagène à la concentration de 0,1-0,5% contenant 0,25% de glycérol.

Les faisceaux obtenus sont réticulés, démoulés et séchés selon le procédé décrit dans la fabrication des tubes / enveloppes extérieures. Selon ce procédé, des faisceaux de 3 à 60 tubules sont obtenus.

**Association des tubes et faisceaux de tubules :**

L'assemblage des deux éléments est réalisé à l'état sec. Le diamètre du tube/enveloppe est supérieur au diamètre du faisceau qui est lié au nombre et au diamètre des tubules qu'il contient. Le faisceau est inséré longitudinalement dans l'enveloppe. Sa longueur peut être égale ou inférieure à celle de l'enveloppe.

25

**DESCRIPTION DES FIGURES**

Figure 1 : Combinaison d'un tube de 500 $\mu$ m de diamètre et d'un faisceau de 2 tubes de 200 $\mu$ m de diamètre. Observation au microscope électronique à balayage.

Figure 2 : Faisceau de quatre tubes de 200 $\mu$ m de diamètre. Observation au microscope électronique à balayage.

Figure 3 : Combinaison d'un tube de 500 $\mu$ m de diamètre et d'un faisceau de 10 tubes de 100 $\mu$ m de diamètre. Observation au microscope électronique à balayage.

30

**REVENDICATIONS**

- 1- Tube de collagène caractérisé en ce qu'il comprend une paroi constituée par une succession de films de collagène continus, cylindriques et coaxiaux.
- 5 2- Tube selon la revendication 1, caractérisé en ce que chaque film constituant la paroi a une épaisseur comprise entre 0,5 et 4  $\mu\text{m}$ .
- 3- Tube selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la paroi est constituée par un assemblage d'au moins 5 films.
- 10 4- Tube selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la paroi est constituée par un assemblage comprenant entre 5 et 30 films, de préférence de 10 à 15 films.
- 5- Tube selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que les films constituant la paroi comprennent du collagène I, du collagène III ou un mélange des deux.
- 15 6- Tube selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que les films constituant la couche intérieure de la paroi comprennent du collagène IV.
- 7- Tube selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le collagène est de l'atelocollagène.
- 8- Tube selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le collagène est réticulé.
- 20 9- Tube selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le diamètre intérieur du tube est compris entre 50  $\mu\text{m}$  et 10 mm
- 10-Faisceau de tubes de collagène caractérisé en ce qu'il comprend au moins deux tubes selon l'une des revendications 1 à 9, alignés en parallèle et soudés les uns aux autres.
- 25 11-Faisceau selon la revendication 10, caractérisé en ce que les tubes sont des tubules dont le diamètre intérieur est compris entre 50 et 200  $\mu\text{m}$ .
- 12- Faisceau selon l'une des revendications 10 ou 11, caractérisé en ce que la soudure des tubes est réalisée par fusion partielle des membranes externes desdits tubes.
- 13-Faisceau selon l'une des revendications 10 à 12, caractérisé en ce qu'il est  
30 enveloppé d'une gaine composée de collagène.

- 14- Association de tubes de collagène caractérisée en ce qu'elle comprend un tube selon l'une des revendications 1 à 9, dans lequel est inséré longitudinalement au moins un faisceau de tubes selon l'une des revendications 10 à 13.
- 15- Association selon la revendication 14 caractérisée en ce que la longueur du tube est comprise entre 5 mm et 10 cm.
- 16- Association selon la revendication 15, caractérisée en ce que la longueur du tube est supérieure à la longueur du faisceau de tubes.
- 17- Procédé de fabrication d'un tube de collagène selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le collagène est solubilisé dans un solvant approprié, la solution obtenue est déposée sur un support de forme cylindrique puis séchée sous flux d'air, ces deux étapes étant répétées pour obtenir une succession de films de collagène.
- 18- Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que le solvant contient du méthanol.
- 19- Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que le solvant est un mélange de méthanol et d'eau.
- 20- Procédé selon l'une des revendications 17 à 19, caractérisé en ce qu'il comprend une étape de réticulation du collagène avant de retirer le support.
- 21- Tube selon l'une des revendications 1 à 9, ou faisceau de tubes selon l'une des revendications 10 à 13, ou association de tubes selon l'une des revendications 14 à 16, pour leur utilisation en chirurgie.
- 22- Utilisation d'un tube selon l'une des revendications 1 à 9, ou d'un faisceau de tubes selon l'une des revendications 10 à 13, ou d'une association de tubes selon l'une des revendications 14 à 16, pour la préparation d'un dispositif chirurgical pour favoriser et guider la repousse d'un nerf sectionné.

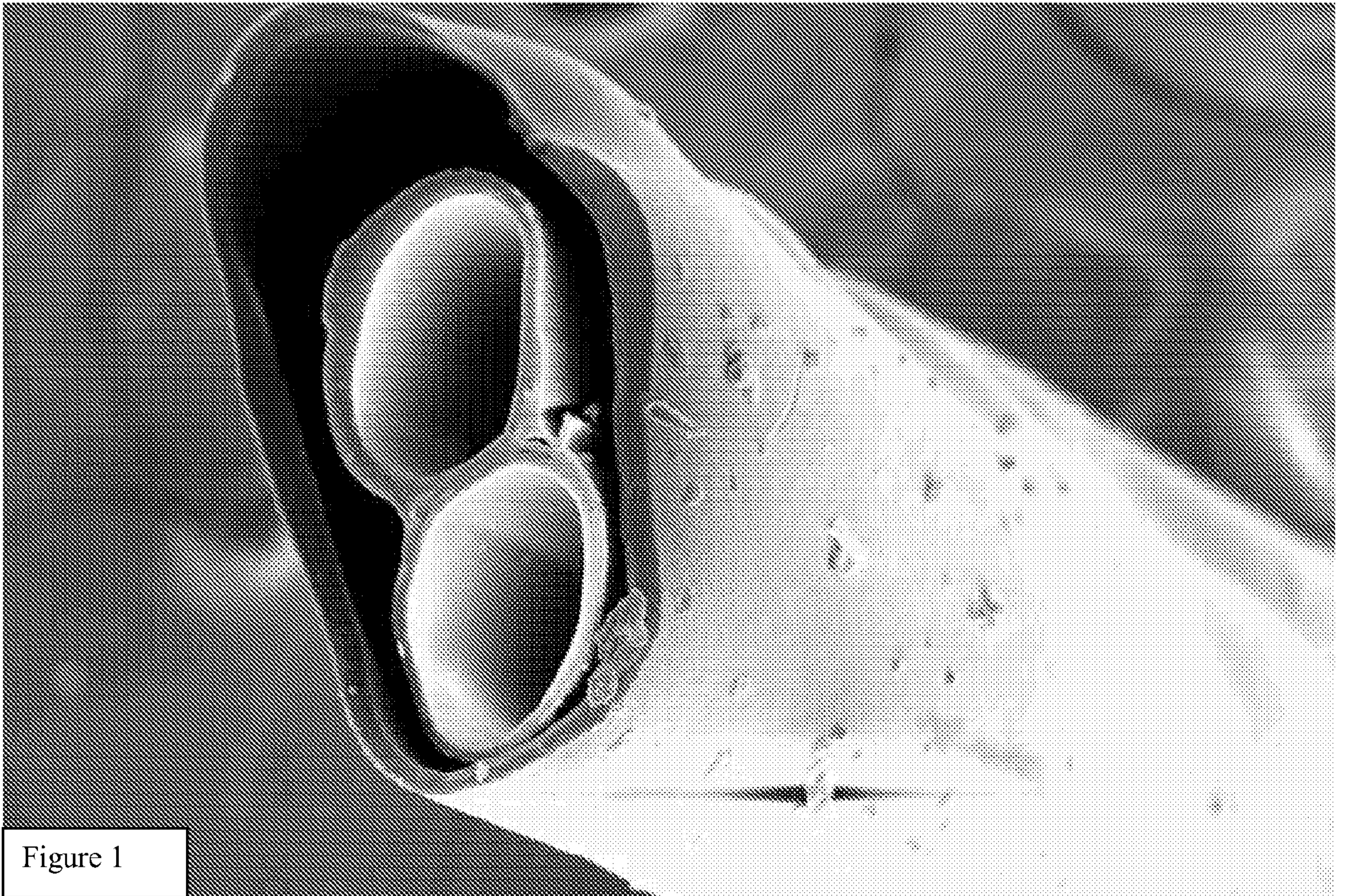


Figure 1

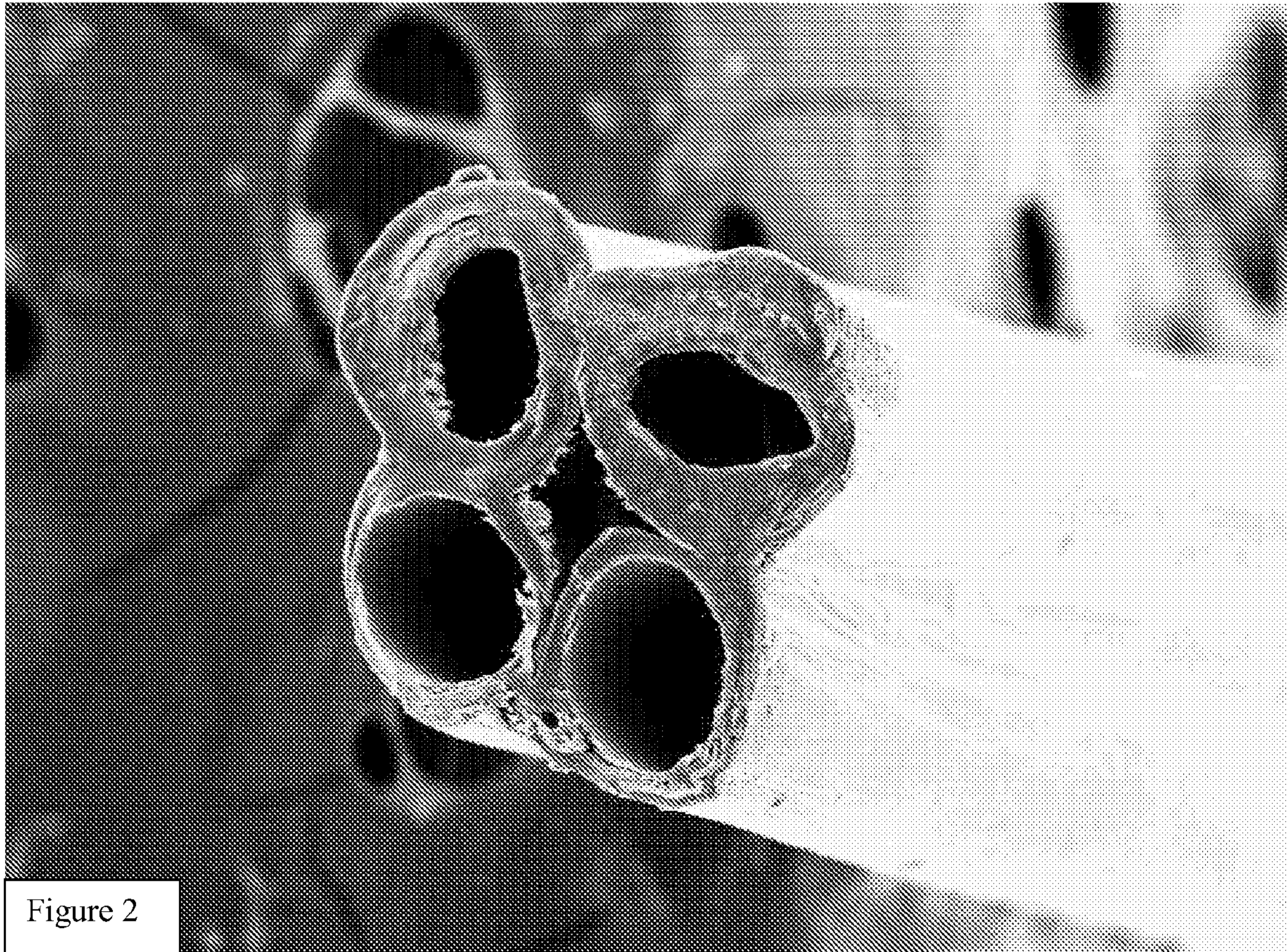


Figure 2

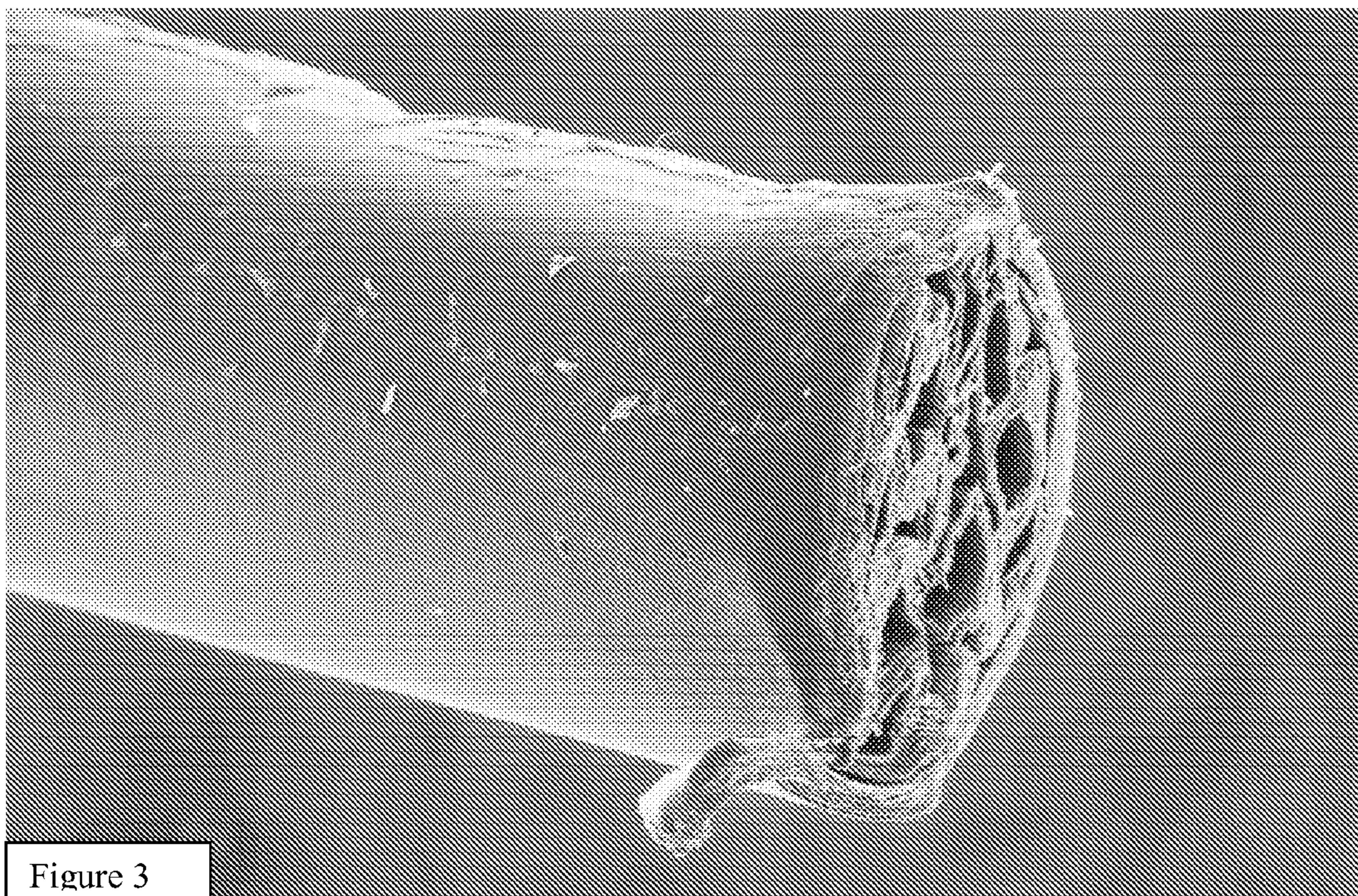


Figure 3