



HAL
open science

Dopages de phosphate tricalcique beta et mise en forme de macroporeux par robocasting

Nicolas Somers

► **To cite this version:**

Nicolas Somers. Dopages de phosphate tricalcique beta et mise en forme de macroporeux par robocasting. Biomatériaux. Université Polytechnique Hauts-de-France, 2021. Français. NNT : 2021UPHF0046 . tel-03550098

HAL Id: tel-03550098

<https://theses.hal.science/tel-03550098v1>

Submitted on 31 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse de doctorat

Pour obtenir le grade de Docteur de

L'UNIVERSITÉ POLYTECHNIQUE HAUTS-DE-FRANCE – INSA HAUTS-DE-FRANCE

Discipline, spécialité selon la liste des spécialités pour lesquelles l'École Doctorale est accréditée :

Chimie des matériaux

Présentée et soutenue par Nicolas SOMERS.

Le 02/12/2021, à Maubeuge

École doctorale :

Ecole Doctorale Polytechnique Hauts-de-France (ED PHF n°635)

Équipe de recherche, Laboratoire :

Laboratoire de Matériaux Céramiques et de Mathématiques (CERAMATHS)

Ex-Laboratoire des Matériaux Céramiques et Procédés Associés (LMCPA – EA 2443)

Dopages de phosphate tricalcique beta et mise en forme de macroporeux par robocasting

JURY

Président du jury

- Laurent GREMILLARD, Directeur de Recherche, CNRS, INSA Lyon, MATEIS. Lyon.

Rapporteurs

- Paola PALMERO, Professeur des Universités, Politecnico di Torino, DISAT. Torino.
- Eric CHAMPION, Professeur des Universités, Université de Limoges, IRCER. Limoges.

Examineurs

- Fernando-Jorge MONTEIRO, Professeur des Universités, Instituto de Engenharia Biomédica, Porto.
- Laurent GREMILLARD, Directeur de Recherche, CNRS, INSA Lyon, MATEIS. Lyon.
- Anne LERICHE, Professeur des Universités, Université Polytechnique Hauts-de-France, LMCPA. Maubeuge. (directeur de thèse)
- Marie LASGORCEIX, Maître de Conférences, Université Polytechnique Hauts-de-France, LMCPA. Maubeuge. (co-encadrant)
- Florian JEAN, Ingénieur de Recherche, Université Polytechnique Hauts-de-France, LMCPA. Maubeuge. (co-encadrant)
- Fabrice PETIT, Dr, Chercheur, Belgian Ceramic Research Centre. Mons. (co-encadrant)

Invités

- Claire GAILLARD, Maître de Conférences, Université Claude Bernard Lyon 1, MATEIS. Lyon.
- Maja Sikiric-Dutour, Dr, Ruder Boskovic Institute, Zagreb.
- Nicolas PREUX, Dr, Chercheur, Belgian Ceramic Research Centre. Mons.



Thèse de doctorat

Pour obtenir le grade de Docteur de

L'UNIVERSITÉ POLYTECHNIQUE HAUTS-DE-FRANCE – INSA HAUTS-DE-FRANCE

Discipline, spécialité selon la liste des spécialités pour lesquelles l'École Doctorale est accréditée :

Chimie des matériaux

Présentée et soutenue par Nicolas SOMERS.

Le 02/12/2021, à Maubeuge

École doctorale :

Ecole Doctorale Polytechnique Hauts-de-France (ED PHF n°635)

Équipe de recherche, Laboratoire :

Laboratoire de Matériaux Céramiques et de Mathématiques (CERAMATHS)

Ex-Laboratoire des Matériaux Céramiques et Procédés Associés (LMCPA – EA 2443)

Dopages de phosphate tricalcique beta et mise en forme de macroporeux par robocasting

JURY

Président du jury

- Laurent GREMILLARD, Directeur de Recherche, CNRS, INSA Lyon, MATEIS. Lyon.

Rapporteurs

- Paola PALMERO, Professeur des Universités, Politecnico di Torino, DISAT. Torino.
- Eric CHAMPION, Professeur des Universités, Université de Limoges, IRCER. Limoges.

Examineurs

- Fernando-Jorge MONTEIRO, Professeur des Universités, Instituto de Engenharia Biomédica, Porto.
- Laurent GREMILLARD, Directeur de Recherche, CNRS, INSA Lyon, MATEIS. Lyon.
- Anne LERICHE, Professeur des Universités, Université Polytechnique Hauts-de-France, LMCPA. Maubeuge. (directeur de thèse)
- Marie LASGORCEIX, Maître de Conférences, Université Polytechnique Hauts-de-France, LMCPA. Maubeuge. (co-encadrant)
- Florian JEAN, Ingénieur de Recherche, Université Polytechnique Hauts-de-France, LMCPA. Maubeuge. (co-encadrant)
- Fabrice PETIT, Dr, Chercheur, Belgian Ceramic Research Centre. Mons. (co-encadrant)

Invités

- Claire GAILLARD, Maître de Conférences, Université Claude Bernard Lyon 1, MATEIS. Lyon.
- Maja Sikiric-Dutour, Dr, Ruder Boskovic Institute, Zagreb.
- Nicolas PREUX, Dr, Chercheur, Belgian Ceramic Research Centre. Mons.



Remerciements

*« Which is more important, » asked Big Panda,
« the journey or the destination ?”
“The company.” said Tiny Dragon.
(tiré de « Big Panda and Tiny Dragon » de James Norbury)*

Etant donné que la compagnie est ce qui est le plus important lors d'un voyage, il convient donc de remercier toutes les personnes que j'ai pu côtoyer tout au long de ce voyage de trois années.

Je souhaite dans un premier temps remercier l'ensemble des membres du jury qui a évalué ce travail. Madame Paola Palmero, Professeur à l'Université Politecnico di Torino (Turin, Italie) et Monsieur Eric Champion, Professeur à l'Université de Limoges (France) pour avoir rapporté ce travail et qui, par leurs questions et remarques, ont significativement amélioré son contenu. Merci pour vos remarques judicieuses et vos rapports exhaustifs. Je tiens à remercier Monsieur Laurent Gremillard, Directeur de Recherche à l'INSA de Lyon pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Mes remerciements vont à Monsieur Fernando-Jorge Monteiro, Professeur à l'Université de Porto (Portugal), à Madame Claire Gaillard, Maître de Conférences à l'Université Claude Bernard Lyon 1, à Madame Maja Sikiric-Dutour, Maître de Conférences au Ruder Boskovic Institute (Zagreb, Croatie) à Monsieur Fabrice Petit, chercheur au Belgian Ceramic Research Centre, BCRC (Belgique) et à Monsieur Nicolas Preux, chercheur au Belgian Ceramic Research Centre, BCRC (Belgique) pour avoir examiné ce travail.

Ces travaux de thèse ont été réalisés majoritairement au sein du Laboratoire des Matériaux Céramiques et Procédés Associés (**LMCPA** – EA 2443), maintenant CERAMATH, de l'Université Polytechnique Hauts-de-France dans le cadre du projet européen DOC 3D Printing. Ce projet a reçu un financement du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne dans le cadre de la convention de subvention Marie Skłodowska-Curie no 764935. Je tiens donc à remercier Monsieur Christian Courtois, Professeur des Universités à l'Université Polytechnique Hauts-de-France et Directeur du LMCPA au cours de mes travaux pour son accueil au sein du laboratoire. Malgré nos petites piques Franco-Belges, j'ai vraiment apprécié nos échanges. Je tiens également à remercier, du fond du cœur, tous les membres du laboratoire d'avoir accueilli un petit Belge, d'avoir toujours montré leur bonne humeur et leur humanité ainsi que pour leur aide précieuse tant scientifiquement que socialement. Même si mon arrivée coïncidait avec la triste défaite de la Belgique face à la France à la Coupe du Monde 2018, vous avez été plutôt cléments envers moi. De plus, je tiens à dire un grand merci à l'ensemble du personnel du Campus Universitaire de Maubeuge pour leur accueil, leur bonne humeur et leur professionnalisme. Un campus petit par la taille mais grand par leur cœur.

J'aimerais remercier surtout trois personnes, ma directrice de thèse Madame Anne LERICHE, Professeur des Universités à l'Université Polytechnique Hauts-de-France et mes deux encadrants Madame Marie Lasgorceix, Maître de Conférences à l'Université Polytechnique Hauts-de-France et Monsieur Florian Jean, Ingénieur de Recherche à l'Université Polytechnique Hauts-de-France. Anne, vous m'avez fait confiance dès le début et vous avez

pu faire grandir et voyager un petit Liégeois qui n'avait presque pas quitté sa ville natale. Avec vous et votre grand cœur, j'ai appris que la Recherche n'est rien sans collaborations et que le networking ainsi que les relations sociales sont peut-être plus importants que le travail en laboratoire. Vous m'avez toujours poussé à me dépasser tant scientifiquement (projets, collaborations, étudiants, congrès/écoles, postdoc aux USA...) que socialement (Young Ceramists Network, PCSA,...). Je vous serai éternellement reconnaissant d'avoir changé ma vie. Merci pour tout Anne.

Marie et Florian, votre petit Junior a eu bien de la chance de grandir à vos côtés. Ces quelques lignes ne suffiront pas à vous remercier pour l'encadrement de cette thèse. Votre perpétuelle bonne humeur, votre humour, votre gentillesse, votre disponibilité et votre soutien sans faille m'ont permis de me forger une confiance en moi et d'être plus sûr de mes capacités. Vous êtes de très belles personnes et je vous souhaite une toute bonne continuation avec vos deux petites filles. Je reviens dès que possible vous dire bonjour dans le Nord.

Je remercie les collègues du **BCRC** pour leur accueil, leurs conseils, leur aide et pour le fait d'avoir pu revenir de temps en temps au pays pour travailler. Merci à Monsieur Jacques Jacques Rennotte, directeur du BCRC, pour son accueil durant ces trois années. Merci également à Francis Cambier, Stéphane Hocquet, Florimond Delobel, Laurent Boilet, Enrique Juste ainsi que l'ensemble du personnel technique et administratif. Un merci particulier à Fabrice Petit, Nicolas Preux et Cathy Delmotte pour m'avoir fait découvrir le robocasting et pour vos nombreux conseils avisés.

Merci à tous les collègues du projet **DOC 3D Printing**, surtout la « dream team » de Birmingham (Qirong, Chloé, Giovanni, Alex, Pedro, Ambra et Eren). Je remercie aussi l'ensemble des superviseurs comme David Grossin et Guillaume Gentils qui ont accordé beaucoup de temps et d'énergie à notre réussite.

A great thank you to my colleagues from the **Young Ceramists Network** committee (Maria, Antonia, Véro, Dona, Erkka, Sona, Andraz and Alex). Our meetings always bring me joy, laughs and an envy of networking. Another thought for conferences buddies and young colleagues I met "in real" or online during these 3 amazing years. We were, are and will be stronger than the Covid-19 and we will see each other very soon !

J'ai pu réaliser plusieurs détachements au cours de ma thèse. Tout d'abord, j'ai pu découvrir le monde du traitement laser au sein des laboratoires *Non-Linear Optics and Solid State Lasers Laboratory* et *Femto Science Application Group* de l'Université Saint-Clément-d'Ohrid de Sofia (Bulgarie). Thank you Albena, Liliya, Luben and Professor Buchvarov for your welcome and your help. J'ai pu ensuite passer un mois au sein du laboratoire CIRIMAT de l'INP Toulouse pour réaliser des caractérisations de micro-Raman. Un grand merci à David Grossin et à Olivier Marsan pour le temps qu'ils m'ont accordé et leur aide précieuse. Finalement, j'ai eu la chance de passer un mois au sein de l'unité I2B du laboratoire MATEIS de l'INSA Lyon afin de réaliser des tests biologiques sur mes échantillons de β -TCP dopé. Je remercie infiniment toute l'équipe (Sandra, Claire, Christelle, Laurence, Dalila et Laurent) pour leur accueil si chaleureux et professionnel.

J'ai eu plaisir à encadrer Guillaume lors de son stage de Licence 3 au sein du laboratoire, il a pu faire avancer notre travail de recherche commun avec Qirong Chen, sur l'infiltration de pièces imprimées par *Binder Jetting*. Je lui souhaite la meilleure des réussites.

Je terminerai par remercier ma famille, mes parents, ma sœur, mon beau-père, mon parrain et tous les autres membres de ma tribu pour leur amour et soutien. Je ne serais jamais arrivé là où je suis sans eux. Merci pour tout.

À mes amis, ils sauront se reconnaître, pour tous les moments de rire et de joie que l'on partage. Comme dirait Serge Gainsbourg, la connerie est la décontraction de l'intelligence. Une mention spéciale à mes Chimiss et aux membres du CB Sciences de Liège qui ont une place particulière dans mon cœur.

A toi Grand-papa qui continue de veiller sur moi

Droits d'auteurs

Cette création est soumise au contrat :

Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 3.0 France

(CC BY-NC-ND 3.0 FR)

Disponible en ligne : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Remerciements	2
Droits d’auteurs.....	3
Table des matières	5
Liste des abréviations.....	11
Table des figures.....	15
Table des tableaux.....	29
Introduction générale.....	31
Chapitre 1 : Etude bibliographique	35
1.1. Introduction.....	35
1.2. Les phosphates de calcium.....	39
1.2.1. Caractéristiques et intérêts	39
1.2.2. Interactions biocéramiques bioactives - tissu osseux	39
1.2.3. Types de phosphates de calcium.....	41
Le phosphate tricalcique, β -TCP	43
Usages médicaux du β -TCP.....	44
Synthèse du β -TCP	46
Limitations du β -TCP.....	50
Dopage du β -TCP	53
Types de dopage.....	55
Dopants reportés.....	55
Dopants monovalents	59
Dopants divalents	63
Un cation tétravalent : le silicium.....	70
Récapitulatif du dopage	71
Co-dopage	72
1.3. Conception des substituts osseux en céramique	74
1.3.1. Procédés conventionnels	76
A partir de poudre	77
Formation de la pièce crue.....	77
Voie sèche	77
Voie liquide.....	78
Sol-gel	79
1.3.2. Procédés de fabrication additive.....	79
1.3.3. Post-traitement thermique : déliantage et frittage	84
Frittage conventionnel	85
Sans contrainte.....	85

Avec contrainte	85
Frittage rapide	86
Frittage micro-ondes	86
Frittage alternatif : adaptation du procédé de frittage pour améliorer la densification du β -TCP	88
1.4. Objectif de la thèse.....	89
Chapitre 2 : Synthèse de β -TCP dopé	91
2.1. Introduction.....	91
2.2. Synthèse du β -TCP non dopé de référence.....	92
2.3. Synthèse des poudres de β -TCP dopées	98
Dopage au magnésium.....	98
Dopage au strontium.....	104
Dopage à l'argent	108
Dopage au cuivre.....	114
Dopages avec plusieurs éléments	120
Système Mg^{2+} - Sr^{2+}	120
Système Mg^{2+} - Sr^{2+} avec ajout de cations antibactériens, Ag^+ et Cu^{2+}	125
Système Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+	127
Système Mg^{2+} - Sr^{2+} - Cu^{2+}	130
Système Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ - Cu^{2+}	133
2.4. Conclusion	135
Chapitre 3 : Etude de l'effet des dopants sur la stabilité thermique, la densification et les propriétés mécaniques du β -TCP	137
3.1. Etude de la stabilité thermique : analyse thermique atd.....	137
β -TCP non dopé de référence.....	137
Dopages et co-dopages au Mg^{2+} et Sr^{2+}	138
Dopages et co-dopages à l' Ag^+ et Cu^{2+}	141
3.2. Etude de la densification et du frittage	144
Mise en forme par coulage.....	144
Dilatométrie	152
Dopages et co-dopages avec Mg^{2+} et Sr^{2+}	154
Dopages et co-dopages avec Ag^+ et Cu^{2+}	155
Frittage	159
Frittage conventionnel	161
Frittage micro-ondes	162
Dopages et co-dopages avec Mg^{2+} et Sr^{2+}	164
Frittage conventionnel	164
Frittage micro-ondes	168

Dopages et co-dopages avec Ag ⁺ et Cu ²⁺	175
Frittage conventionnel	175
Frittage micro-ondes	183
3.3. Etude des propriétés mécaniques : dureté et module d'élasticité	195
Conclusion	202
Chapitre 4 : Mise en forme de macroporeux de β-TCP dopé par robocasting	205
4.1. Introduction : robocasting de phosphate tricalcique dans la littérature	205
4.2. Formulation d'une pâte de robocasting.....	208
4.2.1. Préparation d'une suspension céramique chargée.....	208
4.2.1.1. Dispersant et charge solide	210
4.2.1.2. Epaississant/liant.....	214
4.2.2. Transformation de la suspension chargée en un système pâteux viscoélastique : floculation	217
4.2.3. Essais d'extrusion et d'impression à partir d'un dispositif de <i>laser cladding</i> modifiée	222
4.2.4. Etude des traitements thermiques	226
Séchage.....	226
4.3. Impression par robocasting à partir du dispositif Delta Wasp 2040 Clay	230
4.3.1. Ajustement de la composition pour optimiser l'impression et le post traitement	232
4.3.2. Méthode de séchage alternative : séchage osmotique	239
4.3.3. Robocasting de poudres de β-TCP dopé	248
4.4. Caractérisations des pièces mises en forme par robocasting	254
4.4.1. Micro-tomographie x.....	255
4.4.2. Tests de compression	259
4.5. Couplage du robocasting et du frittage par micro-ondes	263
Conclusion	267
Chapitre 5 : Evaluations biologiques	269
5.1 Introduction.....	269
5.2. Préparation des échantillons pour les évaluations biologiques et microbiologiques.....	270
5.3. Evaluation de la cytotoxicité et de la prolifération cellulaire.....	274
5.3.1. Préparation des cellules pour les tests de cytotoxicité et de prolifération cellulaire	276
5.3.2. Test de cytotoxicité (J0 -> J1)	277
5.3.3. Test de prolifération cellulaire (J3-J6-J10).....	284
5.4. Evaluations des propriétés antibactériennes.....	292
5.5. Modification de l'interaction entre la surface de β-TCP et des cellules osseuses : traitement laser femtoseconde.....	297
Conclusion	312
Conclusion générale et perspectives.....	315
Références bibliographiques	319

Références web	341
Annexes	343
Annexe 1 : Le tissu osseux	343
A.1.1. Classification du tissu osseux	343
A.1.2. Structure du tissu osseux	344
A.1.3. Composition du tissu osseux.....	345
A.1.3.1. La matrice extracellulaire.....	345
A.1.3.2. Les cellules osseuses	346
La lignée ostéoblastique.....	346
La lignée ostéoclastique	347
A.1.4. Le remodelage osseux.....	347
A.1.4.1. Activation	348
A.1.4.2. Résorption.....	348
A.1.4.3. Inversion.....	349
A.1.4.4. Formation.....	349
Annexe 2 : Les greffes osseuses	351
A.2.1. Autogreffe	351
A.2.2. Allogreffe.....	351
A.2.3. Xénogreffe.....	352
A.2.4. Greffe alloplastique.....	352
A.2.5. Greffes osseuses et risques d'infections.....	352
Annexe 3 : Applications du β -TCP.....	357
A.3.1. Infections : transporteurs de médicaments.....	357
A.3.2. Applications dentaires.....	357
A.3.3. Applications orthopédiques	358
Fusion spinale	358
Ostéotomie tibiale à coin ouvert.....	360
Annexe 4 : Théorie sur la rhéologie pour le robocasting	363
Annexe 5 : Communications scientifiques	372
Articles dans un journal international avec comité de relecture	372
Chapitres d'encyclopédie	372
Conférences internationales	372
Communications par affiches.....	372
Communications orales.....	372
Conférences nationales	372
Communications par affiches.....	372
Communications orales.....	373
Annexe 6 : Liste des collaborations scientifiques.....	374

Résumé / abstract 375

Liste des abréviations

A-TCP : phosphate tricalcique amorphe

ATD : analyse thermique différentielle

ATG : analyse thermique gravimétrique

α' -TCP : phosphate tricalcique α'

α -TCP : phosphate tricalcique α

BCP : phosphate de calcium biphasique, mélange d'HA et β -TCP

BET : théorie Brunauer, Emmett et Teller (Surface spécifique)

BJ : *Binder Jetting*

β -TCP : phosphate tricalcique β

CaP : phosphate de calcium

CCD : *Charge-Coupled Device*

CPP : pyrophosphate de calcium ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$)

CMC : carboxyméthylcellulose

DCPA : phosphate dicalcique anhydre

DCPD : phosphate dicalcique dihydraté

DCP : phosphate dicalcique (CaHPO_4)

DIW : *Direct Ink Writing*

DLP : *Digital Light Processing*

DMEM : *Dulbecco's Modified Eagle Medium*, un milieu de culture cellulaire

DO : densité optique

DRX : diffraction des rayons X

DVC : Darvan® C, dispersant à base de polyméthacrylate d'ammonium

E. Coli : cellules d'*Escherichia Coli* (bactérie)

FDC : *Fused deposition of ceramics*

FDM : *Fused Deposition Modeling*

GFC : Groupement Français de la Céramique

GPC : *gel permeation chromatography*

HA : hydroxyapatite

HAZ : *heat affected zone*

HIP : *Hot Isostatic Pressing*

HPMC : hydroxypropyl methylcellulose

HP : *Hot Pressing*

ICP-AES : spectrométrie à plasma à couplage inductif couplée à un spectromètre à émission atomique

IJP : *Ink Jet printing*

IRTF : spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

JCPDS-ICDD : *Joint Committee on Powder Diffraction-International Center for Diffraction Data*

LSD : *Layerwise Slurry Deposition*

LS : *light scattering spectrometer*

LOM : *Laminated Object Manufacturing*

LVER : région viscoélastique linéaire

MCP : phosphate monocalcique ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$)

MEB : microscopie électronique à balayage

MG63 : ostéoblastes MG63

Mol% : pourcentage molaire

MTT : sel de tetrazolium

MW : Masse molaire moyenne

PBS : *Phosphate Buffered Saline*

PCA : *Plate Count Agar*

PEG : poly (éthylène glycol)

PEHD : polyéthylène haute densité

PEI : polyéthylèneimine

PEO : poly(oxyde) d'éthylène

PLA : poly (acide lactique)

PMMA : poly (méthacrylate de méthyle)

PPG : polypropylène glycol

PPO : poly(oxyde) de propylène

PVB : polybutyral de vinyle

SLA : *Stereolithography Apparatus*

SLM : *Selective Laser Melting*

SLS : *Selective Laser Sintering*

SPS : *Spark Plasma Sintering*

STL : pour *STereo-Lithography*, un format de fichier utilisé pour la fabrication additive

SVF : sérum de veau foetal

TEOS : tétraethyl orthosilicate

TCP : phosphate tricalcique

TPP : *Two-Photon Polymerization*

TTCP : phosphate de tetracalcium ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$)

UFC : unité formant colonie

Vol%.: pourcentage volumique

Table des figures

Figure 1 : Exemple de fixation en titane pour les os. Repris de [WEB02].	37
Figure 2 : Les trois exemples de substituts osseux généralement employés : (a) ciment osseux (b) granules (c) blocs poreux. Repris de [bohn10] et [msgt06].	37
Figure 3 : Schématisation des phénomènes se déroulant à l'interface entre une céramique bioactive implantée et l'environnement biologique environnant. Repris de [duqi99].	40
Figure 4 : Diagramme de phase du système CaO-P ₂ O ₇ à hautes températures (C=CaO, P=P ₂ O ₅ et les abréviations sont faites pour que, par exemple, C7P5 signifie 7CaO • 5P ₂ O ₅). Repris de [krhu67].	42
Figure 5 : Diagramme de phase partiel du système CaO – P ₂ O ₅ mettant en évidence les différentes phases du phosphate tricalcique. Adapté de [cham18, dest05, germ17].	44
Figure 6 : Rapport molaire Ca / P de précipités de phosphate de calcium en fonction du temps de maturation pour différentes conditions de synthèse par co-précipitation. Repris de [decl03].	49
Figure 7 : Produits formés lors de la synthèse par co-précipitation du TCP en fonction du rapport Ca/P. adapté de [cham18].	49
Figure 8 : (1) Structures cristallines de (a) α-TCP and (b) β-TCP. Les groupements PO ₄ ³⁻ sont représentés par des tétraèdres [mktn15].	51
Figure 9 : Tableau périodique des rayons ioniques. Repris de [WEB03].	53
Figure 10 : Schématisation de la substitution au sein du β-TCP pour des ions monovalents, divalents et trivalents. Repris de [yhkk06].	54
Figure 11 : Diagramme d'équilibre de phase du phosphate tricalcique dans le système Mg ₃ (PO ₄) ₂ – Ca ₃ (PO ₄) ₂ issus de [catp08].	58
Figure 12 : Variation des paramètres de maille du β-TCP dopé au magnésium en fonction du pourcentage molaire en magnésium. Repris de [hams15] et [yhkk06].	58
Figure 13 : (1) Constante de transformation du β-TCP en α-TCP pour le β-TCP non dopé et (2) constante de transformation du β-TCP en α-TCP pour le β-TCP dopé avec différents pourcentages molaires de différents dopants. Repris de [myht09].	60
Figure 14 : Analyse in vitro des activités antibactériennes de biocéramiques de β-TCP dopées à l'argent sur une colonie de bactéries staphylococcus epidermidis. Extrait de [lfjz15].	61
Figure 15 : Evolution des paramètres de maille a et c du β-TCP dopé selon la teneur en argent : (a) [khas02] et (b) [gune15].	62
Figure 16 : Cartes de phases de β-TCP (Ca/P = 1,50) avec et sans addition d'Ag ⁺ avant et après frittage. Repris et modifié de [gune15].	62
Figure 17 : Variation des axes cristallographiques (a) a et (b) c du β-TCP en fonction du taux de dopage en zinc. Repris de [bfgg97].	63
Figure 18 : Diffractogrammes des pièces de (a) β-TCP non dopé et (b) β-TCP dopé avec 10 mol % de zinc frittés 5 h à (a) 1000 °C ; (b) 1100 °C ; (c) 1200 °C et (d) 1300 °C. Repris de [nhys16].	64
Figure 19 : Densité des pièces de β-TCP dopé et non dopé au zinc en fonction de la température de frittage. Repris de [nhys16].	64
Figure 20 : Variation des paramètres de maille a et c du Sr-β-TCP en fonction du taux de dopage en strontium. Repris de (a) Hashimoto et al. [hams15] et (b) Renaudin et al. [rejn09].	65
Figure 21 : Influence du taux de dopage du manganèse sur les axes cristallographiques a et c et sur le volume de maille du β-TCP. Repris de [tvcp14].	66
Figure 22 : Diffractogrammes de pièces de (a) Mn-β-TCP (5 wt%) et (b) β-TCP frittés 1 h à 1200, 1250 et 1300 °C. Repris de [acra08].	67

Figure 23 : Effet du dopage au manganèse sur la densité de pièces de TCP frittées. Repris de [acra08].	67
Figure 24 : (1) Diffractogrammes de poudre de TCP non dopé et dopé au cobalt après un frittage de 3 h à 1100 °C. α : α -TCP et β : β -TCP (2) densités de céramiques co-TCP à différents taux de dopage en cobalt frittées à différentes températures. Repris de [zwly12].	68
Figure 25 : (a) Diffractogrammes de poudres de TCP calcinées 2 h à 1150 °C et (b) tableau reprenant les pourcentages d'intensité de la phase α -TCP dans les échantillons après calcination. Repris de [cumm18].	70
Figure 26 : La composition de phase en fonction de la teneur en silicium pour du β -TCP dopé avec un rapport de Ca/(P+Si) de 1,50 après frittage pendant 2 h à 1250°C. Repris de [rtsf06].	71
Figure 27 : Schématisation de la structure du β -TCP. Reproduit à partir de [yhkk06].	73
Figure 28 : Les différentes étapes pour produire une pièce céramique poreuse à partir d'une poudre. Modifié à partir de [chli08].	77
Figure 29 : (a) Pressage uniaxial et (b) pressage isostatique de poudre (repris de [WEB05]).	78
Figure 30 : Photo et schéma d'une application de l'impression d'os en 3D : la fusion vertébrale. Repris de [WEB06] et [WEB17].	80
Figure 31: Classification des techniques de fabrication additive de céramique par type de matière première (inspiré de [zcgj15] et de [psps20]). SLS = Selective Laser Sintering; SLM = Selective Laser Melting; BJ = Binder Jetting; SLA = Stereolithography; DLP = Digital Light Processing; TPP = Two-Photon Polymerization; IJP = Ink Jet Printing; IOM = Laminated Object Manufacturing; LSD = Layerwise Slurry Deposition; FDM = Fused Deposition Modeling; FDC = Fused Deposition of Ceramics et DIW = Direct Ink Writing.	81
Figure 32 : Granule de bcp imprimée par robocasting. Issus de [hseg19].	83
Figure 33 : Validation de l'impression par robocasting d'un greffon d'ostéotomie radiale. Issus de [rmhv19].	83
Figure 34 : (a) Schéma du procédé d'impression 3D par robocasting de céramique et (b) grossissement de la buse d'extrusion. Repris et modifié de [pezd18].	84
Figure 35 : Frittage : transformation d'un compact pulvérulent en matériau cohérent par traitement thermique à une température inférieure à la température de fusion. Repris de [xbut18].	85
Figure 36 : Classement des différents types de matériaux selon leur interaction avec les micro-ondes. Repris et modifié de [croq15].	87
Figure 37 : Les trois modes de chauffage micro-ondes possibles. Repris et modifié de [xbut18] et [heug14].	88
Figure 38 : Représentation schématique de l'objectif de la thèse.	89
Figure 39: Représentation schématique et photographie du montage expérimental de synthèse de poudre de β -TCP. Un réacteur à double paroi d'un volume de 6 L est connecté à un thermocryostat (Julabo) pour le contrôle de la température ainsi qu'à un dispositif d'agitation (Heidolph RZR 2102 control) avec une pale recouverte de téflon. Un système de rétrocontrôle constitué d'une pompe doseuse (Black Stone BL 7916) couplée à une sonde de mesure de pH (Schott h8381 HD) permet de contrôler et/ou de maintenir le pH du milieu réactionnel par l'ajout d'ammoniaque. La solution de phosphate d'ammonium est ajoutée au milieu réactionnel (constitué de nitrate de calcium et de dopants) via une pompe péristaltique (Cole-Palmer Instrument Company, Masterflex l/s).	92
Figure 40: Cycle de calcination des poudres synthétisées par co-précipitation.	93
Figure 41: Analyse thermique par ATG-ATD de la poudre brute non calcinée de β -TCP non dopé.	93

Figure 42: Représentation de la démarche de détection des phases HA et CPP dans les poudres de TCP synthétisées après traitement thermique de 15h à 1000 °C. (a) Spectres infrarouges et (b) diffractogrammes issus de Descamps et al., 2007 [dehl07]..... 95

Figure 43: Diffractogrammes de la poudre de β -TCP non dopée synthétisée après optimisation du procédé. (a) 2 theta : 20-40° et (b) 2 theta : 30-33°. Les diffractogrammes ont été normalisés avec le pic le plus intense (31,027 ° (0210)) de la phase β -TCP fixé à 100..... 96

Figure 44: Spectre infrarouge de la poudre de β -TCP non dopé après optimisation du procédé de synthèse. 96

Figure 45 : Diffractogrammes de poudres de β -TCP dopé à 9 mol% en Mg^{2+} synthétisées à pH 6,7 et 8,0, respectivement..... 100

Figure 46 : Spectres infrarouges de poudres de β -TCP dopé à 9 mol% en Mg^{2+} synthétisées à pH 6,7 et 8,0, respectivement..... 101

Figure 47 : Diffractogrammes des trois compositions de β -TCP dopé au Mg^{2+} : 9,00 ; 4,50 et 2,25 mol%. 101

Figure 48 : Evolution des paramètres de maille a et c pour les différentes compositions dopées au magnésium. 102

Figure 49 : Représentation de la structure cristalline du β -TCP et ses différents sites cristallographiques. Inspiré de [ykkm05]. 102

Figure 50 : Spectre IRTF des poudres de β -TCP dopé au Mg^{2+} après calcination à 1000 °C pendant 15 h. 103

Figure 51: Diffractogrammes des trois compositions de β -TCP dopé au Sr^{2+} : 9,00 ; 4,50 et 2,25 mol%. 105

Figure 52 : Evolution des paramètres de maille a et c pour les différentes compositions dopées au strontium..... 106

Figure 53: Spectres IRTF des poudres de TCP dopé au Sr^{2+} après calcination à 1000 °C pendant 15 h. 107

Figure 54: Formation d' Ag_3PO_4 , de couleur jaune, lors d'une synthèse de β -TCP dopé à l'argent, à pH de 6,7 et à 31°C. 108

Figure 55 : Diffractogramme d'une poudre de β -TCP dopé à l' Ag^+ obtenue dans les mêmes conditions que le β -TCP non dopé (pH 6,7 ; 31°C). 109

Figure 56 : Spectre infrarouge d'une poudre de β -TCP dopé à l' Ag^+ obtenue dans les mêmes conditions que le β -TCP non dopé (pH 6,7, 31°C). 110

Figure 57: Formation de précipité d' Ag_2O en début de synthèse (t=1 minute) réalisée à pH 8,0 et à 31°C. 111

Figure 58: Diffractogramme de la poudre d' Ag -TCP (2,25 mol%) synthétisée à pH 8 et 31 °C après calcination à 1000 °C pendant 15 h..... 112

Figure 59 : Evolution des paramètres de maille a et c avec l'incorporation d'argent (2,25 mol%) au sein du β -TCP. 113

Figure 60: Spectre infrarouge de la poudre d' Ag -TCP (2,25 mol%) après calcination à 1000 °C pendant 15 h..... 113

Figure 61 : Réactions entre l'ion Cu^{2+} et l'ammoniaque. inspiré de [WEB07]. 115

Figure 62 : Diffractogramme d'une poudre de β -TCP dopé au Cu^{2+} synthétisée à pH 6,7 et 31°C. 115

Figure 63 : Spectre infrarouge d'une poudre de β -TCP dopé au Cu^{2+} synthétisée à pH 6,7 et 31°C. Poudre calcinée 15 h à 1000 °C..... 116

Figure 64 : Spectre infrarouge d'une poudre de β -TCP dopé au Cu^{2+} synthétisée à ph 6,7 et 31°C. Poudre non calcinée.....	117
Figure 65 : Photographies du réacteur lors de la synthèse de β -TCP dopé au Cu^{2+} (2,25 mol%) à ph 8,0 et 31°C.	117
Figure 66 : Diffractogramme de la poudre de β -TCP dopé au Cu^{2+} (2,25 mol%) synthétisée à ph 8,0 et 31°C. Poudre calcinée 15 h à 1000 °C.....	118
Figure 67 : Evolution des paramètres de maille a et c avec l'incorporation de cuivre (2,25 mol%) au sein du β -TCP.	119
Figure 68 : Spectre infrarouge de la poudre de β -TCP dopé au Cu^{2+} (2,25 mol%) synthétisée à ph 8,0 et 31°C. poudre calcinée 15 h à 1000 °C.....	119
Figure 69 : Diffractogrammes des poudres de β -TCP co-dopé à Mg^{2+} et Sr^{2+} , calcinées 15 h à 1000°C.	122
Figure 70 : Evolution des paramètres de maille a et c pour les co-dopages Mg^{2+} - Sr^{2+} (2 et 4 mol%) du β -TCP.	122
Figure 71 : Spectres infrarouges des poudres de β -TCP co-dopé à Mg^{2+} et Sr^{2+} , calcinées 15 h à 1000°C.	123
Figure 72 : Tests de cytotoxicité et antibactériens sur des apatites dopées au Cu^{2+} . Repris de [vand12].	126
Figure 73 : Tests de cytotoxicité et antibactériens sur des apatites dopées à l' Ag^+ . Repris de [vand12].	126
Figure 74 : Diffractogrammes des poudres de β -TCP co-dopé à Mg^{2+} , Sr^{2+} et Ag^+ (2,0-2,0-0,1 mol% et 2,0-2,0-0,2 mol%), calcinées 1000°C, 15h.	128
Figure 75 : Evolution des paramètres de maille a et c pour les co-dopages Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ du β -TCP.	128
Figure 76 : Spectres infrarouges des compositions de β -TCP co-dopé à Mg^{2+} , Sr^{2+} et Ag^+	129
Figure 77 : Diffractogrammes des compositions de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} , Sr^{2+} et Cu^{2+}	131
Figure 78 : Evolution des paramètres de maille a et c pour les co-dopages Mg^{2+} - Sr^{2+} - Cu^+ du β -TCP.	131
Figure 79 : Spectres infrarouges des poudres de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} , Sr^{2+} et Cu^{2+}	132
Figure 80 : Diffractogramme de la composition de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+}	133
Figure 81 : Evolution des paramètres de maille a et c pour les co-dopages Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ - Cu^{2+} du β -TCP.	134
Figure 82 : Spectre infrarouge de la composition de β -TCP co-dopé à Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+}	134
Figure 83 : Courbe ATD de 30 à 1500 °C de la poudre non calcinée de β -TCP non dopé.	138
Figure 84 : Courbes ATD de poudres de β -TCP dopé au Mg^{2+} et co-dopées au Mg^{2+} - Sr^{2+} (2-2 mol%). Les points noirs correspondent aux transitions de phase β -TCP en α -TCP identifiées pour chaque composition.	139
Figure 85 : Courbes ATD de poudres de β -TCP dopé au Sr^{2+} et co-dopées au Mg^{2+} - Sr^{2+} (4-4 mol%). les points noirs correspondent aux transitions de phase β -TCP en α -TCP identifiées pour chaque composition.	139
Figure 86 : Courbes atd des différentes poudres dopées impliquant l' Ag^+ (dopage à 2,25 mol% ainsi que les deux co-dopages Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+). Les points noirs correspondent aux transitions de phase β -TCP en α -TCP identifiées pour chaque composition.	142

Figure 87 : Courbes ATD des différents poudres dopées impliquant le Cu^{2+} (dopage à 2,25 mol% ainsi que les deux co-dopages Mg^{2+} - Sr^{2+} - Cu^{2+} et le co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ - Cu^{2+}). Les points noirs correspondent aux transitions de phase β -TCP en α -TCP identifiées pour chaque composition..... 143

Figure 88 : Procédé du coulage de barbotine céramique : (1) la barbotine est versée dans la cavité du moule ; (2) l'eau est absorbée par le moule en plâtre par capillarité pour former une couche ferme ; (3) l'excès de barbotine est déversé ; (4) la pièce est retirée du moule pour être séchée, retravaillée et frittée. Issus de [grou10]. 144

Figure 89: (a) Structure d'une poudre céramique avec la présence d'agrégats et d'agglomérats. (b) broyage à billes. Issus de [pube94]. 145

Figure 90 : (a) Distributions granulométriques et (b) $D_v(50)$ des poudres calcinées non broyées comparées lors de l'étude granulométrique du broyage. 146

Figure 91 : Evolution de la distribution granulométrique des poudres de β -TCP non dopé et dopé en fonction du temps de broyage (de 30 à 240 minutes). 148

Figure 92 : Distributions granulométriques des poudres de β -TCP dopées et codopées à l' Ag^+ , Cu^{2+} , Mg^{2+} et Sr^{2+} (a) avant et (b) après 4 heures broyage. 149

Figure 93 : Micrographies MEB de différentes poudres après calcination et avant broyage. 150

Figure 94 : Représentation du procédé de production de pastilles de β -TCP par coulage en moule. 152

Figure 95 : Représentation schématique du fonctionnement du dilatomètre utilisé pour les analyses dilatométriques. Repris de [khal17]. 153

Figure 96: Courbe dilatométrique du β -TCP non dopé de référence. Le point noir représente la dilation associée à la transition de phase en α -TCP. 153

Figure 97 : Courbes dilatométriques des compositions dopées au Mg^{2+} (2,25 ; 4,50 et 9,00 mol%) ainsi que le co-dopage 2,0-2,0 mol%. Les points noirs représentent la dilation associée à la transition de phase en α -TCP. 155

Figure 98 : Courbes dilatométriques des compositions dopées au Sr^{2+} (2,25 ; 4,5 et 9 mol%) ainsi que le co-dopage 4-4 mol%. Les points noirs représentent la dilation associée à la transition de phase en α -TCP. 155

Figure 99 : Courbes dilatométriques des compositions dopées à l' Ag^+ . Les points noirs représentent la dilation associée à la transition de phase en α -TCP. 156

Figure 100 : Courbes dilatométriques des compositions dopées au Cu^{2+} . Les points noirs représentent la dilation associée à la transition de phase en α -TCP. 157

Figure 101 : Méthode d'obtention de la taille moyenne de grains avec Image J [abmr04]. 160

Figure 102 : (a) Photographie des pastilles dans le four de frittage conventionnel et (b) diffractogrammes des pastilles de β -TCP non dopé frittées à 1100, 1200 et 1300°C par frittage conventionnel. 161

Figure 103 : Schéma et photographie du dispositif de frittage par micro-ondes utilisé durant cette thèse. Issus et modifié de [curt20]. 163

Figure 104 : (a) Photographie d'une pastille dans la boîte d'isolant entourée du suscepteur en SiC avant le frittage micro-ondes et (b) diffractogrammes des pastilles de β -TCP non dopé frittées à 1100, 1200 et 1300 °C par frittage micro-ondes. 164

Figure 105 : Diffractogrammes des pastilles dopées au Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1100 °C par voie conventionnelle. 165

Figure 106 : Diffractogrammes des pastilles dopées au Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1200 °C par voie conventionnelle. 166

Figure 107 : Diffractogrammes des pastilles dopées au Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1300 °C par voie conventionnelle.....	166
Figure 108 : Densités relatives des pastilles de β -TCP non dopé et des dopages Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1100, 1200 et 1300 °C par voie conventionnelle.	167
Figure 109 : Diffractogrammes des pastilles dopées au Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1100 °C par voie micro-ondes.....	168
Figure 110 : Diffractogrammes des pastilles dopées au Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1200°C par voie micro-ondes.....	169
Figure 111 : Diffractogrammes des pastilles dopées au Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1300 °C par voie micro-ondes.....	169
Figure 112 : Densités relatives des pastilles de β -TCP non dopé et dopé au Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1100, 1200 et 1300 °C par frittage micro-ondes.....	170
Figure 113: Micrographies de pastilles de β -TCP non dopé, dopé et co-dopé au Mg^{2+} et Sr^{2+} après frittage conventionnel et frittage par micro-ondes (plan large).....	171
Figure 114 : Micrographies de pastilles de β -TCP non dopé, dopé et co-dopé au Mg^{2+} et Sr^{2+} après frittage conventionnel et frittage par micro-ondes (zoom).....	172
Figure 115 : Comparaison des cycles de frittage à 1200 °c des deux techniques employées : le frittage conventionnel et le frittage par micro-ondes.	175
Figure 116 : Photographie des pastilles des différentes compositions de TCP dopé et co-dopé à l' Ag^+ et au Cu^{2+} après frittage de trois heures à 1100 °C.	176
Figure 117 : Diagramme d'Ellingham. Repris et modifié de [bpgf16].	177
Figure 118 : Photographies de poudres de CuHAX (avec x variant de 0,1 à 1,5) issues de [bmmc21]. Les mélanges initiaux de poudres HA et CuO sont en haut et les poudres de CuHAX obtenues après broyage de pastilles frittées à 1100 °c pendant 1 h sont en bas. Les colorations obtenues sont proches des teintes observées pour les pastilles frittées de Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,2 mol%) et de 2,25 mol% Cu-TCP.	178
Figure 119 : Diffractogrammes des surfaces des pastilles frittées à 1100 °C durant trois heures des compositions dopées à l' Ag^+ et Cu^{2+} (2,25 mol%).....	179
Figure 120 : Diffractogrammes des surfaces des pastilles frittées à 1100 °C durant trois heures des compositions co-dopées impliquant Ag^+ et Cu^{2+}	179
Figure 121 : Densités relatives des pastilles de compositions dopées impliquant Ag^+ et Cu^{2+} après frittage conventionnel de trois heures à 1100 °C.	180
Figure 122 : Diffractogrammes des surfaces des pastilles frittées de manière conventionnelle à 1200 °C durant trois heures dopées à 2,25% en Cu^{2+} et Ag^+ ainsi que co-dopée au Mg-Sr-Ag-Cu.	181
Figure 123 : Diffractogrammes des surfaces des pastilles frittées à 1300 °c durant trois heures dopées à 2,25% en Cu^{2+} et Ag^+ ainsi que le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu.	182
Figure 124 : Densités relatives des pastilles des compositions dopées à 2,25 mol% en Cu^{2+} et Ag^+ ainsi que la composition co-dopée Mg-Sr-Ag-Cu, frittées à 1100, 1200 et 1300 °C par frittage conventionnel.	182
Figure 125 : : Diffractogrammes des surfaces des pastilles frittées par micro-ondes à 1100 °C durant dix minutes dopées à 2,25 mol% en Cu^{2+} et Ag^+ ainsi que le co-dopée Mg-Sr-Ag-Cu.	183
Figure 126 : Diffractogrammes des surfaces des pastilles frittées par micro-ondes à 1200 °c durant dix minutes dopées à 2,25 mol% en Cu^{2+} et Ag^+ ainsi que le co-dopée Mg-Sr-Ag-Cu.	184
Figure 127 : Diffractogrammes des surfaces des pastilles frittées par micro-ondes à 1300°C durant dix minutes des dopages à 2,25 mol% en Cu^{2+} et Ag^+ ainsi que le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu.	184

Figure 128 : Densités relatives des pastilles des compositions dopées à 2,25 mol% en Cu ²⁺ et Ag ⁺ ainsi que la composition co-dopée Mg-Sr-Ag-Cu frittées à 1100, 1200 et 1300 °C par frittage micro-ondes (10 min).	185
Figure 129 : Micrographies de pastilles des compositions dopées à 2,25 mol% en Cu ²⁺ et Ag ⁺ ainsi que la composition co-dopée Mg-Sr-Ag-Cu après frittage conventionnel et frittage par micro-ondes à 1100 °C (plan large).	187
Figure 130 : Micrographies de pastilles des compositions dopées à 2,25 mol% en Cu ²⁺ et Ag ⁺ ainsi que la composition co-dopée Mg-Sr-Ag-Cu après frittage conventionnel et frittage par micro-ondes à 1100 °C (zoom).	188
Figure 131 : Illustration du phénomène de grains clairs observé et caractérisé par Bazin et al. [bmmc21] sur la surface d'échantillons d'HA dopé au cuivre : a) micrographies MEB, b) cartographies par analyses EDS, c) portion de la surface couverte par les particules en fonction de la quantité de cuivre et d) analyse DRX.	189
Figure 132 : Analyse eds réalisée à la surface des échantillons de 2,25 mol% Cu-TCP après attaque thermique de 15 minutes à 950 °C.	190
Figure 133 : Micrographies de pastilles des compositions dopées à 2,25 mol% (taux de dopage théorique) en Mg ²⁺ , Sr ²⁺ , Ag ⁺ et Cu ²⁺ après frittage conventionnel et frittage par micro-ondes à 1100 °C (plan large).	192
Figure 134 : Micrographies de pastilles des compositions dopées à 2,25 mol% (taux de dopage théorique) en Mg ²⁺ , Sr ²⁺ , Ag ⁺ et Cu ²⁺ après frittage conventionnel et frittage par micro-ondes à 1100 °C (zoom).	193
Figure 135 : Schématisation du déroulement du test d'indentation Vickers et de la mesure des diagonales de l'indentation. Repris et modifié de [WEB09].	196
Figure 136 : Capture d'écran d'une mesure des diagonales d'une indentation par le logiciel Zwick Roell.	196
Figure 137 : Courbe typique charge-déplacement obtenue lors d'un essai d'indentation instrumentée. Repris de [curt20].	197
Figure 138 : Duretés vickers et modules d'élasticité de pastilles frittées par voie conventionnelle trois heures à 1100 °C de	200
Figure 139 : Duretés Vickers et modules d'élasticité de pastilles frittées dix minutes à 1100 °C par frittage micro-ondes de β-TCP non dopé, co-dopé au Mg-Sr (2-2%) et co-dopé Mg-Sr-Ag-Cu.	201
Figure 140 : Comportements rhéologiques requis pour du robocasting de pâtes céramiques. Repris et modifié de [pezd18].	205
Figure 141 : Micrographies MEB montrant les macroporeux de β-TCP imprimés par Miranda et al. [mpst08].	206
Figure 142 : Micrographies MEB de pièces de β-TCP frittées 2 h à 1300 °C : (a) pastille mise en forme par pressage isostatique et (b) scaffold imprimé par robocasting. Les microfissures étant indiquées par des flèches noires. Repris et modifié de [msgt06].	207
Figure 143 : Distributions granulométriques après quatre heures de broyage pour les compositions destinées à être mises en forme par robocasting.	209
Figure 144 : Mécanismes de stabilisation de particules céramiques en suspension.	210
Figure 145: Formule semi-développée du Darvan C-N (10000-16000 g.mol ⁻¹)	211
Figure 146 : Représentation schématique du potentiel zeta d'une particule. Issus de [siur16].	211
Figure 147: Représentation de la variation du potentiel zêta avec le pH et les zones de stabilité et d'instabilité. Issus de [pasa16].	212

Figure 148 : Potentiel zêta d'une poudre de β -TCP non dopé en fonction du pourcentage en DVC par rapport à la masse de poudre.	212
Figure 149 : Variation de la viscosité dynamique de suspensions de β -TCP non dopé en fonction du taux de cisaillement pour différents teneurs en dispersant (DVC).	214
Figure 150 : Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC).	215
Figure 151 : Viscosité dynamique en fonction du taux de cisaillement pour les différentes suspensions de HPMC.	216
Figure 152 : Viscosité dynamique en fonction du taux de cisaillement pour les différentes suspensions de β -TCP, DVC et HPMC.	217
Figure 153 : Représentation des interactions formées entre les groupes amines positifs du PEI et les groupes acides carboxyliques négatifs du DVC enrobant les particules de β -TCP. Repris et modifié de [tslq14].	218
Figure 154 : Formule topologique du polyéthylèneimine (PEI).	218
Figure 155 : Représentation de la structure branchée des PEI sélectionnés pour la réalisation des pâtes de robocasting.	219
Figure 156 : Schématisation de la réalisation des pâtes de robocasting à base de β -TCP non dopé, de DVC, de HPMC et de PEI.	219
Figure 157 : (a) Evolution du module de stockage g' en fonction de la contrainte de cisaillement pour différents pourcentages des deux PEI ; (b) exemple théorique de l'évolution du module de stockage G' en fonction de la contrainte de cisaillement pour définir la région viscoélastique linéaire (LVER) [WEB10].	220
Figure 158 : Tests de thixotropie pour les deux pâtes avec 0,2% massique en PEI (a) 2000 et (b) 800.	221
Figure 159 : (a) Schématisation du procédé et de l'équipement de laser cladding [WEB11] et (b) montage expérimental pour les essais d'impression.	222
Figure 160 : (a) Représentation de la structure woodpile [bepu20] ; (b) et (c) pièces imprimées avec (b) une buse de 2,0 mm de diamètre et (c) une buse de 1,2 mm de diamètre.	223
Figure 161 : Evolution du module G' en fonction de la contrainte de cisaillement pour les pâtes à base des suspensions de 0,5 et 1,0% en HPMC.	224
Figure 162 : Test de thixotropie pour la pâte à base de la suspension de 0,5% massique en HPMC.	225
Figure 163 : Impression et pièces imprimées de macroporeux de β -TCP non dopé à partir d'une pâte contenant 0,5% massique en HPMC.	226
Figure 164 : (a) Schéma illustrant le warping pendant le séchage dû à (1) un gradient de pression dans le liquide, (2) un gradient d'humidité dans le corps, et (3) la ségrégation des particules [raha03] ; (b) équation du séchage [raha03].	227
Figure 165 : Dispositif de séchage sous atmosphère contrôlée au sein d'un dessiccateur rempli d'eau.	228
Figure 166 : Analyse ATG-ATD d'une pièce séchée une semaine sous dessiccateur réalisée à partir de la pâte composée de 40 vol% en β -TCP avec DVC (2,0% massique par rapport à la masse de poudre), HPMC (0,5% massique) et PEI 800 (0,2% massique).	228
Figure 167 : Pièces de β -TCP réalisées avec le dispositif de laser cladding et frittées à 1100°C pendant trois heures, à partir d'une pâte à base de 40 vol% en β -TCP + DVC (2%) + HPMC (0,5%) + PEI (0,2%).	229
Figure 168 : Photographies de l'imprimante Delta Wasp 2040 Clay utilisée pour les essais de robocasting et schéma représentant le principe d'extrusion [rutr20].	230

Figure 169 : Capture d'écran de l'interface Ultimaker Cura utilisée pour préparer les fichiers STL d'impression. (a) vue 3D d'une pièce découpée pour l'impression ; (b) empilement de type « zig-zAg » et (b) empilement de type « grille ».....	231
Figure 170 : Photographies de (a) pièces (pièce pleine, pièce 2x2x2cm et pièce 2x2x1cm) après impression et (b) les mêmes pièces après séchage une semaine et frittage à 1100°C pendant trois heures.....	232
Figure 171 : Comparaison de l'évolution du module G' en fonction de la contrainte de cisaillement pour une pâte chargée à 40 vol% avec 2% et 3% massique en dispersant.	233
Figure 172 : Carboxyméthylcellulose (CMC).	234
Figure 173 : Viscosité dynamique en fonction du taux de cisaillement pour les solutions de CMC chargées à 0,5, 1,0 et 2,0 %massique.....	235
Figure 174 : Viscosité en fonction du taux de cisaillement pour les suspensions de cmc chargées à 0,5, 1,0 et 2,0 %massique en β -TCP.	236
Figure 175 : Viscosité dynamique et contrainte de cisaillement de la pâte à base de β -TCP (45 vol%), DVC (3%), CMC (2%) et PEI 800 (0,2%) en fonction du taux de cisaillement.	237
Figure 176 : Evolution des modules G' et G'' en fonction de la contrainte de cisaillement pour la pâte à base de β -TCP (45 vol%), DVC (3%), CMC (2%) et PEI 800 (0,2%).	237
Figure 177 : Test de thixotropie pour la pâte à base de β -TCP (45 vol%), DVC (3% massique par rapport à la masse de poudre), CMC (2% massique) et PEI 800 (0,2% massique).	238
Figure 178 : Photographies des deux types de pièces imprimées avec la pâte à base de β -TCP non dopé (45 vol%), DVC (3% massique par rapport à la masse de poudre), CMC (2% massique) et PEI 800 (0,2% massique) : (a) grille (1,5x1,5x1 cm, empilement « grille ») et (b) cube plein (2x2x2 cm, empilement « ligne »).	239
Figure 179 : Schématisation du séchage osmotique d'une pièce de β -TCP à l'aide d'une solution osmotique de polyéthylène glycol (PEG).	240
Figure 180 : Représentation schématique du réseau formé par les particules céramiques de β -TCP avec les additifs organiques employés dans la pâte de robocasting, de l'extraction du solvant par l'étape de séchage et de la pyrolyse des composés organiques par le traitement thermique. Repris et modifié de [apks20].	241
Figure 181 : (a) Quantité de PEG absorbée par les pièces d'alumine après 150 min d'immersion dans des solutions de PEG de différentes masses moléculaires avec des pressions osmotiques variables et (b) pertes d'eau pour les échantillons immergés pendant 150 min dans des solutions de PEG de différentes masses moléculaires avec des pressions osmotiques variables. Repris de [hcas17].	242
Figure 182: Photographies à différentes étapes du procédé de séchAge osmotique employé pour des pièces de β -TCP imprimées par robocasting avec la pâte de référence.	243
Figure 183 : Pertes de masse d'échantillons d'alumines obtenus par gel casting immergés dans des solutions aqueuses de PEG de poids moléculaires différents en fonction du temps de séchage. la pression osmotique maintenue (4,9 Mpa) est la même dans tous les cas. Repris de [trun11].	243
Figure 184 : Photographies de pièces de β -TCP non dopé obtenues avec la pâte de référence après séchage osmotique (12h) et frittage à 1100 °C pendant trois heures (a) différents types de pièces (grilles et cubes pleins) et (b) zoom sur une grille	244
Figure 185 : Micrographies d'une pièce de type grille obtenues avec la pâte de référence après séchage osmotique (12h) et frittage à 1100 °C pendant trois heures. Micrographies prises sur (a) le dessus et (b) sur une coupe transversale après cassure de la pièce.....	245
Figure 186 : Courbes ATG-ATD d'une pièce imprimée à l'aide de la pâte de référence.	246

Figure 187 : Photographie du logo imprimé, séché et fritté trois heures à 1100 °C (diamètre de buse de 1,2 mm) du groupement français de la céramique (GFC) à partir de la pâte de référence.....	247
Figure 188 : Photographie prise lors de l'impression d'une pièce de type grille avec une buse d'extrusion de 600 µm avec la pâte de référence.....	247
Figure 189 : Photographies d'une pièce de type grille avec une buse d'extrusion de 600 µm avec la pâte de référence après séchage osmotique (12h) et frittage à 1100 °C, trois heures.	248
Figure 190 : Photographies de pièces de β-TCP co-dopé avec Mg-Sr-Cu (2-2-0,1 mol%) obtenues après séchage osmotique (12h) et frittage à 1100°C pendant trois heures. (a) Trois pièces de type grille et (b) zoom sur une grille	249
Figure 191 : Photographies après séchage (PEG, 12h) et après frittage (1100°C, 3h) de pièces imprimées à partir de la pâte Mg-Sr 42%. (a) et (b) plusieurs pièces de type grille et (c) zoom sur une grille	250
Figure 192 : Photographies après séchage (PEG, 12h) et après frittage (1100°C, 3h) de pièces imprimées à partir de la pâte Mg-Sr-Ag-cu 42%. (a) et (b) plusieurs pièces de type grille et (c) zoom sur une grille	251
Figure 193 : Photographies après séchage (PEG, 12h) et après frittage (1100°C, 3h) d'une pièce de β-TCP imprimée à partir de la pâte Mg-Sr 42% mettant en évidence les fissures et cassures présentes sur certaines pièces.	252
Figure 194 : Micrographies des pièces macroporeuses imprimées à partir des pâtes à base des différentes compositions de β-TCP : β-TCP non dopé (pâte de référence) ainsi que les co-dopages Mg-Sr (2,0-2,0 mol%) (pâte Mg-Sr 42%), Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) (pâte de référence Mg-Sr-Cu) et Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%) (pâte Mg-Sr-Ag-Cu 42%). Les pièces sont séchées (PEG, 12h) et frittées (1200°C, 3h). Les images (b) et (c) pour chacune des compositions sont des zooms de l'intérieur des cordons visibles aux images (a).	253
Figure 195 : (a) Photographie d'un "tétrapode" imprimé, séché (PEG, 12 h) et fritté (1100 °C, 3 h) avec la pâte Mg-Sr 42% ; (b) granules de CaP produits par Hettich et al. [hseg19] pour des applications orthopédiques. Repris et modifié de [hseg19].....	254
Figure 196 : Tomographe RX Solutions Easytom nano avec une représentation schématique d'une mesure en micro-tomographie X. Repris de [WEB13].	256
Figure 197 : (a) Photographie, (b) scan de micro-tomographie X et (c)-(e) coupes transversales d'un scan de micro-tomographie X sur une pièce imprimée, séchée (séchage osmotique) et frittée (1100°C, 3h) de type grille à partir de la pâte de référence pour le β-TCP non dopé.....	257
Figure 198 : (a) Photographie, (b) scan de micro-tomographie X et (c)-(e) coupes transversales d'un scan de micro-tomographie X sur une pièce imprimée, séchée (séchage osmotique) et frittée (1100°C, 3h) de type cube plein à partir de la pâte de référence pour le β-TCP non dopé.	258
Figure 199 : (a) Photographie, (b) scan de micro-tomographie X et (c)-(e) coupes transversales d'un scan de micro-tomographie X sur une pièce imprimée, séchée (séchage osmotique) et frittée (1100°C, 3h) de type zig-zAg à partir de la pâte de référence Mg-Sr-Cu.....	259
Figure 200 : Schématisation d'un essai de compression. Repris de [grou10].....	260
Figure 201 : Photographies du protocole de polissage des échantillons destinés aux essais de compression.	260
Figure 202 : Photographies de la machine d'essai universelle Zwick Z100 équipée d'une cellule de charge calibrée d'une capacité de 100 kN lors d'un essai de compression avec un échantillon.....	261
Figure 203 : Courbes de la charge de compression en fonction du déplacement pour des pièces macroporeuses mises en forme à partir de β-TCP non dopé et co-dopé Mg-Sr (2,0-2,0 mol%) et Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%).....	262

Figure 204 : Photographies après essai de compression des pièces macroporeuses mises en forme à partir de β -TCP non dopé et co-dopé Mg-Sr (2,0-2,0 mol%) et Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%). 262

Figure 205 : Photographies illustrant le frittage micro-ondes de pièce mise en forme par robocasting : a) échantillon placé dans la boîte isolante ouvert, b) échantillon placé dans la boîte isolante fermées et c) boîte isolante placée dans la cavité micro-onde durant le frittage. 265

Figure 206 : Photographie de pièces de β -TCP non dopé mises en forme par robocasting à partir de la pâte de référence et frittées par voie micro-ondes sans déliantage préalable (montée en température d'approximativement 100 °C/min, palier de 10 minutes à 1100 °C et descente en température d'approximativement 50 °C/min)..... 265

Figure 207 : Photographie de la pièce de type grille de β -TCP co-dopé au Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%) mise en forme par robocasting (pâte Mg-Sr-Ag-Cu 42%), déliantée (600°C, 1h) et frittée par voie micro-ondes (montée en température d'approximativement 100 °C/min, palier de 10 minutes à 1100 °C et descente en température d'approximativement 50 °C/min)..... 266

Figure 208 : Photographie de la pièce β -TCP co-dopé au Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) imprimée à partir de la pâte de référence Mg-Sr-Cu, déliantée (600°C, 1h) et frittée par voie micro-ondes (montée en température d'approximativement 50 °C/min, palier de 15 minutes à 1100 °C et descente en température d'approximativement 50 °C/min). 266

Figure 209 : Photographies et dimensions d'une pastille produite pour les évaluations biologiques. 270

Figure 210 : Micrographies de la surface non polie des pastilles frittées pour les essais biologiques : (a) et (b) β -TCP non dopé ; (c) et (d) β -TCP + 3% d'HA ; (e) et (f) 2,25 mol% Ag-TCP ; (g) et (h) 2,25 mol% Cu-TCP ; (i) et (j) co-dopage Mg-Sr (2,00 mol%)..... 272

Figure 211 : Micrographies de la surface non polie des pastilles frittées pour les essais biologiques : co-dopages Mg-Sr-Ag (a) et (b) (2-2-0,2%) ; (c) et (d) (2-2-0,2%) ; co-dopages Mg-Sr-Cu (e) et (f) (2-2-0,2%) ; (g) et (h) (2-2-0,1%) ; (i) et (j) Mg-Sr-Ag-Cu. 273

Figure 212 : Photographies des étapes de stérilisation des pastilles, avec l'emballage dans le papier aluminium et le traitement thermique dans le stérilisateur de laboratoire..... 274

Figure 213: Schématisation du principe du test à base de résazurine. La résazurine de couleur bleue et non fluorescente est réduite par l'activité métabolique mitochondriale des cellules en résorufine, un produit rose et fluorescent. Repris de [WEB01]. 276

Figure 214 : (a) Compteur de cellules Scepter® utilisé pour vérifier le nombre de cellules [WEB02] ; (b) et (c) illustrations du principe Coulter de détection de particules basée sur l'impédance [WEB02] [WEB03]. 278

Figure 215: Procédure de mise en contact des cellules avec les échantillons pour les tests de cytotoxicité et de prolifération cellulaire. 279

Figure 216: Schématisation de la procédure du test à la résazurine. 280

Figure 217 : Résultats de lecture de la fluorescence pour les différents échantillons avec le test à la résazurine après 24 heures de contact avec les cellules (j1). 280

Figure 218 : Résultats de viabilité cellulaire pour les compositions testées après 24 heures de contact avec les cellules. 281

Figure 219 : Cinétique de variation du pH en milieu de culture DMEM (+ fbs + antibiotiques + glutamine) avec et sans pastille (80 Mpa) d'apatite nanocristalline de référence. Repris de [vand12]. 283

Figure 220: Résultats des mesures de fluorescence pour les trois temps de culture (J3, J6 et J10). . 285

Figure 221 : Résultats de viabilité cellulaire pour les compositions testées après 3, 6 et 10 jours de contact avec les cellules. 286

Figure 222 : Micrographies de la surface des pastilles testées lors des essais de prolifération cellulaire après 3 jours de culture cellulaire (J3).	287
Figure 223 : Micrographies de la surface des pastilles testées lors des essais de prolifération cellulaire après 3 jours de culture cellulaire (J3) (co-dopages impliquant Ag^+ et Cu^{2+}).	288
Figure 224 : Micrographies de la surface des pastilles testées lors des essais de prolifération cellulaire après 6 jours de culture cellulaire (J6).	289
Figure 225 : Micrographies de la surface des pastilles testées lors des essais de prolifération cellulaire après 6 jours de culture cellulaire (J6) (co-dopages impliquant Ag^+ et Cu^{2+})	290
Figure 226 : Micrographies de la surface d'une pastille de Mg-Sr-Ag (2,0-2,0-0,2 mol%) après 6 jours de culture cellulaire (J6). Ces micrographies mettent en évidence la prolifération des cellules MG63 à l'intérieur des pores de surface de l'échantillon.....	291
Figure 227 : Schématisation de la procédure de mise en contact des bactéries (inoculum) avec les échantillons pour le test d'évaluation des propriétés antibactériennes (E. Coli).	294
Figure 228 : Schématisation de la procédure de la réalisation du test de diffusion sur disque pour dénombrer les colonies bactériennes présentes.	294
Figure 229 : Résultats des tests antibactériens sur les différentes compositions de β -TCP testées ainsi que le témoin de verre évalués avec le test Agar sur les suspensions d'E. Coli.....	295
Figure 230 : Photographies des colonies bactériennes dans les boîtes de Petri à la dilution D4 : (a) témoin en verre ; (b) β -TCP non dopé et (c) co-dopage Mg-Sr-Ag-Ccu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%).	296
Figure 231 : Schématisation du principal mécanisme proposé de l'activité antibactérienne des ions Ag^+ . Repris de [kogk14].....	297
Figure 232 : Schématisation du traitement par laser femtoseconde de surface de β -TCP [lobh19]..	300
Figure 233 : Micrographies de cellules ostéoblastiques MG63 adhérant sur des substrats de β -TCP frittés, un jour après l'ensemencement : surfaces lisses (a–c) et surfaces à motifs (d–f) ; barre d'échelle : 200 μm (a, d), 100 μm (b, e) et 40 μm (c, f). Repris de [lgo18].....	301
Figure 234 : Photographie et schéma du dispositif expérimental utilisé pour les traitements laser de surface de β -TCP et β -TCP dopé [dbad19].	303
Figure 235 : (a) Analyse de surface et (b) photographie de la surface non traitée, frittée et polie d'une pastille de β -TCP non dopé, obtenues par microscopie confocale.	303
Figure 236 : Analyse des surfaces traitées par laser (fréquence de 500 Hz, une puissance de 154 mW et une vitesse de 1,25 mm/s) de pastilles de β -TCP non dopé et 9,00 mol% Mg-TCP obtenues par microscopie confocale.....	304
Figure 237 : Analyse des surfaces traitées par laser (fréquence de 500 Hz, une puissance de 154 mW et une vitesse de 1,25 mm/s) de pastilles de co-dopage Mg-Sr (4,0-4,0 mol%) et 9,00 mol% Sr-TCP obtenues par microscopie confocale.	305
Figure 238 : Analyse des surfaces traitées par laser (fréquence de 500 Hz, une puissance de 154 mW et une vitesse de 25 mm/s) de pastilles de β -TCP non dopé et 9,00 mol% Mg-TCP obtenues par microscopie confocale.....	306
Figure 239 : Analyse des surfaces traitées par laser (fréquence de 500 Hz, une puissance de 154 mW et une vitesse de 25 mm/s) de pastilles de co-dopage Mg-Sr (4,0-4,0 mol%) et 9,00 mol% Sr-TCP obtenues par microscopie confocale.	306
Figure 240 : Analyse des surfaces traitées par laser (fréquence de 500 Hz, une puissance de 255 mW et une vitesse de 1,25 mm/s) de pastilles de 4,5 mol% Sr-TCP et 9 mol% Sr-TCP obtenues par microscopie confocale.	308

Figure 241 : Diffractogrammes (21,0-23,5°) de la surface de pastilles de différentes compositions de β -TCP avant et après traitement laser.....	309
Figure 242 : Spectres micro-raman des surfaces β -TCP non traitées (courbe noire, symbole β) et des surfaces β -TCP traitées au laser femtoseconde (courbes colorées). Repris de [lgfo18].....	310
Figure 243 : Spectres micro-raman des surfaces de β -TCP non dopé avant/après traitement laser ainsi qu'une surface traitée à 1300°C durant 10 minutes et les spectres de référence pour β -TCP et α -TCP.	311
Figure 244 : Classification du tissu osseux selon leur forme. Repris de [WEB14].....	343
Figure 245 : Coupe d'un os avec les différents constituants comme l'os spongieux et l'os compact. A droite, un zoom sur l'architecture trabéculaire de l'os spongieux. Repris et modifiés de [germ17] et [WEB15].....	344
Figure 246 : Structure hiérarchique de l'os à différentes échelles. La microstructure de l'os se compose des canaux de havers, des ostéons et des lamelles. a l'échelle nanométrique, le tissu osseux est constitué de fibres de collAgène minéralisées. Repris de [skdj13].....	345
Figure 247 : Les quatre grands types de cellules osseuses présentes dans les os : les ostéoblastes, les ostéocytes, les cellules ostéogéniques et les ostéoclastes. Repris de [gdjk15].....	346
Figure 248 : Mécanisme de résorption osseuse par les ostéoclastes. les ostéoclastes s'attachent à la matrice osseuse via les protéines intégrines $\alpha\beta3$ (sealing zone). La résorption est initiée par l'enzyme anhydrase carbonique II qui génère des ions H^+ et HCO_3^- . Les ions H^+ sont transportés dans la fosse de résorption par la pompe à protons H^+ atpase située dans la bordure froissée (ruffled border). Tandis que les ions HCO_3^- sont échangés contre des ions Cl^- par un échangeur Cl^-/HCO_3^- . Cela va provoquer une diminution locale du pH ($\pm 4,5$) au niveau du site de résorption entraînant la dissolution de la partie minérale en phosphate de calcium. La matrice osseuse organique déminéralisée est ensuite dégradée par la cathepsine K, une protéase acide et la MMP-9 (matrice métalloprotéinase 9) sécrétées dans l'ostéoclaste. Repris de [dole15].	347
Figure 249 : Schémas de remodelage osseux. Le remodelage commence par l'apoptose des ostéocytes et par le recrutement pré-ostéoclastique (phase d'activation). Les ostéoclastes formés par les pré-ostéoclastes résorbent l'os (phase de résorption). L'apoptose des ostéoclastes permet la libération de facteurs de croissance qui recrutent les ostéoblastes dans la zone réabsorbée (phase d'inversion). Une fois recrutés, les ostéoblastes produisent la nouvelle matrice osseuse et favorisent sa minéralisation (phase de formation). Repris de [dole15].	350
Figure 250 : Compétition entre l'hôte et la bactérie pour la colonisation de surface d'un implant. (1) occupation de la surface de l'implant par les cellules et (2) colonisation de la surface par les bactéries. Repris de [vand12].	354
Figure 251: Les techniques de chargement de céramiques biomimétiques avec des agents thérapeutiques / médicaments. Inspiré de [sola21].....	357
Figure 252 : Placement d'un matériel de greffe dans une gencive avec perte osseuse importante afin de fournir une plate-forme pour la croissance de nouveaux os. Repris de [WEB16].	358
Figure 253 : Illustration montrant une procédure de fusion intercorps où le disque intervertébral affaibli est retiré et remplacé par un espaceur ou « cage » [WEB18].	359
Figure 254 : Macroporeux de BCP contenu dans une cage en polyétheréthercétone (PEEK) dans le cas d'une fusion spinale. Repris de [mocd12].	360
Figure 255: (a) Procédure de chirurgie d'ostéotomie du genou (repris de [WEB19]) et (b) représentation schématique de la correction proposée pour une ostéotomie médiale d'ouverture de coin pour guérir un mal alignement varus (repris de [cdmm16]).....	360

Figure 256 : Un poreux de β -TCP réalisé pour une opération d'OWTO (Chronostm, Synthes Biomaterials, Suisse). Repris de [gthb05].	362
Figure 257 : Macroporeux et granules de β -TCP (Chronos®) utilisés pour une OWTO. Repris de [hwah04].	362
Figure 258 : (a) Photographie du rhéomètre et (b) schématisation de la configuration ainsi que des rotations possibles du rhéomètre. Issus de [WEB10].	363
Figure 259 : Modèle à deux plaques pour les essais de cisaillement : le cisaillement est appliqué à l'échantillon pris en tenaille entre les deux plaques lorsque la plaque supérieure est mise en mouvement, tandis que la plaque inférieure est immobile. A = surface de cisaillement, h = intervalle de cisaillement, F = force de cisaillement, s = déplacement, φ = angle de déplacement et v = vitesse [WEB10].	364
Figure 260 : Evolution de la viscosité dynamique en fonction du taux de cisaillement pour (1) un fluide newtonien ; (2) un fluide rhéofluidifiant et (3) un fluide rhéoépaississant [WEB10].	365
Figure 261 : Test en oscillation illustré par le modèle des deux plaques avec des mouvements de la plaque supérieure oscillant à différentes positions angulaires comprises entre 0 et 360 °. La valeur de déformation en fonction du temps avec l'amplitude γ_a de la plaque supérieure forme une courbe sinusoïdale [WEB10].	366
Figure 262 : (a) Test en oscillation pour un comportement idéalement élastique où il n'y a pas de décalage entre les courbes sinusoïdales de la déformation de cisaillement γ et la contrainte de cisaillement résultante τ . (b) test en oscillation de comportement viscoélastique avec un déphasage entre les deux courbes sinusoïdales [WEB10].	366
Figure 263 : Développement d'un diagramme vectoriel en cinq étapes utilisant les paramètres suivants : (1) la longueur du vecteur comme quantité totale du module de cisaillement complexe G^* , (2) l'angle de déphasage δ définissant la position de l'axe x, (3) axe y perpendiculaire, (4) division de G^* en portions G' sur l'axe x et (5) G'' sur l'axe y [WEB10].	367
Figure 264 : (a) Représentation d'un solide viscoélastique qui est principalement constitué de molécules liées chimiquement ou de structures avec d'autres forces d'interaction fortes ; (b) représentation d'un liquide viscoélastique qui est généralement composé de molécules individuelles principalement non liées et qui peuvent présenter un certain enchevêtrement [WEB10].	368
Figure 265 : (a) Représentation schématique du fonctionnement d'un test oscillatoire en balayage d'amplitude et (b) résultats d'un balayage d'amplitude avec les logarithmes des modules G' et G'' en fonction de la déformation ou de la contrainte de cisaillement [WEB10].	369
Figure 266 : Représentation schématique de l'écoulement d'un matériau une fois la limite d'élasticité dépassée et effondrement du réseau tridimensionnel stable [WEB10].	370
Figure 267: (a) et (b) Illustrations schématiques du déroulement d'un test de thixotropie à trois intervalles pour un fluide rhéofluidifiant et (c) le comportement du matériau testé lors de type de test. Repris et modifié de [zhsm11] et [WEB10].	371

Table des tableaux

Tableau 1 : Exemples d'utilisation de substituts osseux en β -TCP. inspiré de [bogd20].	46
Tableau 2 : Paramètres cristallographiques et chimiques de l' α -TCP et du β -TCP [cham18],[caaz11].	51
Tableau 3 : Ions reportés utilisés pour dopage du β -TCP.	56
Tableau 4 : Influence sur la stabilisation thermique et les propriétés biologiques des différents cations mentionnés. L'angiogenèse étant le processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants et l'ostéogenèse le processus par lequel s'élabore le tissu osseux. Un seul + correspond à une stabilisation thermique modérée de la phase β -TCP et +++ correspond à une forte stabilisation thermique.	72
Tableau 5 : Co-dopages cationiques du β -TCP reportés dans la littérature.	74
Tableau 6 : Paramètres idéaux de conception de supports osseux. Repris et modifié de [chli08].	76
Tableau 7 : Comparatif des différentes méthodes de fabrication additives de céramiques selon différents critères. Inspiré de [zcgj15].	82
Tableau 8 : Paramètres d'affinement rietveld pour la poudre de β -TCP non dopé.	96
Tableau 9 : Attribution des principales bandes IRTF caractéristiques du β -TCP à partir d'une référence [cham18].	97
Tableau 10 : Proportions de réactifs pour les synthèses de β -TCP dopé au magnésium.	99
Tableau 11 : Acidité des cations utilisés comme dopants dans le cadre de cette thèse [24].	100
Tableau 12 : Résultats ICP-AES des poudres de β -TCP dopé au Mg^{2+} .	104
Tableau 13 : Proportions de réactifs pour les différentes synthèses de β -TCP dopé au strontium. ..	104
Tableau 14 : Résultats ICP-AES des poudres de TCP dopé au strontium après calcination à 1000 °C pendant 15 h.	107
Tableau 15 : Proportions de réactifs pour les synthèses de β -TCP dopé à l'argent et au cuivre.	108
Tableau 16 : Résultats ICP-AES de la poudre de β -TCP dopé à l' Ag^+ (2,25 mol%).	114
Tableau 17 : Résultats ICP-AES de la poudre de β -TCP dopé au Cu^{2+} (2,25 mol%) poudre de β -TCP dopé au Cu^{2+} (2,25 mol%) synthétisée à pH 8,0 et 31°C.	120
Tableau 18 : Proportions de réactifs pour les synthèses de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} et Sr^{2+} .	121
Tableau 19 : Résultats ICP-AES des compositions de β -TCP co-dopé à Mg^{2+} et Sr^{2+} .	123
Tableau 20 : Résultats ICP-AES de deux synthèses différentes d'une même composition de co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} de β -TCP.	124
Tableau 21 : Proportions de réactifs pour les synthèses de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} , Sr^{2+} et Ag^+ .	127
Tableau 22 : Résultats ICP-AES des compositions de β -TCP co-dopé à Mg^{2+} , Sr^{2+} et Ag^+ .	129
Tableau 23 : Proportions de réactifs pour les synthèses de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} , Sr^{2+} et Cu^{2+} .	130
Tableau 24 : Résultats ICP-AES des compositions de β -TCP co-dopé à Mg^{2+} , Sr^{2+} et Cu^{2+} .	132
Tableau 25 : Proportions de réactifs pour la synthèse de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} , Sr^{2+} , Cu^{2+} et Ag^+ .	133
Tableau 26 : Résultats ICP-AES du β -TCP co-dopé au Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+} .	135
Tableau 27 : Récapitulatif des différents dopages et co-dopages du β -TCP réalisés.	136
Tableau 28 : Valeurs de $Dv(50)$ des poudres calcinées avant et après broyage.	149
Tableau 29 : Valeurs de surface spécifique obtenues par la méthode BET pour les poudres non dopées, dopées et co-dopées.	151
Tableau 30 : Températures de transition observées avec les analyses dilatométriques et ATD pour les différentes poudres synthétisées. Ces valeurs sont comparées aux données de la littérature lorsque cela est possible. Les valeurs sont prises au sommet des différents pics. Les valeurs de température de la littérature avec une * ont été mesurées par DRX.	158

Tableau 31 : Densités relatives des pastilles de β -TCP non dopé et des dopages Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1100, 1200 et 1300 °C par voie conventionnelle.	168
Tableau 32 : Densités relatives des pastilles de β -TCP non dopé et dopé au Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1100, 1200 et 1300 °C par frittage micro-ondes.	170
Tableau 33 : Tailles de grain des pastilles de β -TCP non dopé, dopé et co-dopé au Mg^{2+} et Sr^{2+} après frittage conventionnel et frittage par micro-ondes.	173
Tableau 34 : Tailles de grain des pastilles de β -TCP dopé à 2,25 mol% en Mg^{2+} , Sr^{2+} , Cu^+ et Ag^+ ainsi que le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu après frittage conventionnel et frittage par micro-ondes. Concernant le 2,25 mol% Cu-tcp, la présence sur toute la surface de grains/cristaux blancs rend impossible la visualisation des joints de grain et donc la mesure de la taille des grains.	194
Tableau 35 : $Dv(50)$ après quatre heures de broyage pour les compositions destinées à être mises en forme par robocasting.	209
Tableau 36 : Comparaison entre les densités relatives des pièces (type grille et type cube plein) obtenues après séchage osmotique et conventionnel.	244
Tableau 37 : Valeurs de résistance à la rupture en compression correspondantes à la figure 203 et calculées à partir des sections des échantillons testés.	263
Tableau 38 : Liste des compositions de β -TCP étudiées lors des essais biologiques.	271
Tableau 39 : Récapitulatif des profondeurs obtenues avec les traitements lasers pour les différentes compositions (a) vitesse de 1,25 mm/s et (b) vitesse de 25 mm/s.	307
Tableau 40 : Liste des collaborations scientifiques réalisées durant la thèse.	374

Introduction générale

Le processus de renouvellement osseux, qui permet la croissance osseuse durant l'enfance mais aussi le maintien de la masse osseuse tout au long de la vie d'un adulte, n'est pas toujours suffisant pour réparer une éventuelle fracture ou les dégâts causés par une maladie ou une chirurgie. Des problèmes mécaniques ou biologiques ainsi que certaines pathologies, comme l'ostéonécrose ou le cancer des os, peuvent bloquer les mécanismes de régénération osseuse. Ces cas particuliers nécessitent des interventions chirurgicales qui impliquent généralement un retrait de l'os endommagé, provoquant ainsi d'importantes pertes de substance osseuse. La reconstruction de l'os doit alors être assistée à l'aide de ciments ou d'implants osseux qui fournissent un support permettant la régénération osseuse. Parmi les matériaux utilisés pour la réalisation de substituts osseux, les céramiques et, plus particulièrement, les phosphates de calcium (CaP) possèdent de nombreux avantages comme leur faible coût, leur facilité de préparation, leur non-toxicité, leur excellente bioactivité, leur biocompatibilité et leur ostéoconductivité.

Au sein des CaP, le β -TCP (phosphate tricalcique, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) est de plus en plus étudié afin d'améliorer ses propriétés biologiques et mécaniques et d'étendre son utilisation comme substitut osseux. Grâce à ses propriétés intéressantes d'ostéoconductivité et de résorption, le β -TCP est déjà utilisé dans des applications orthopédiques, dentaires et maxillo-faciales. Sa composition chimique proche de celle de la partie minérale du tissu osseux en fait un candidat de choix pour la réalisation de dispositifs médicaux comme des macroporeux et des ciments osseux biorésorbables. Néanmoins, le β -TCP possède une limitation majeure quant à son utilisation en tant que biomatériau : ses propriétés mécaniques. En effet, celles-ci sont la plupart du temps insuffisantes et inadéquates pour de nombreuses applications comme la réalisation d'implants ou de céramiques poreuses qui nécessitent de hautes résistances mécaniques. Pour cette raison, les substituts osseux en β -TCP sont généralement implantés dans des zones non-porteuses du corps humain, soumises à de faibles charges. Les propriétés mécaniques médiocres du β -TCP sont principalement dues à sa fragilité provoquée par une densification limitée voire incomplète des céramiques formées. La transformation allotropique de la phase bêta en phase alpha du TCP à partir de 1125 °C est la cause majoritaire de cette densification insuffisante. En effet, cette transition de phase a lieu avec une augmentation de volume de 7%, conduisant généralement à la formation de fissures. Il est dès lors impératif de densifier les pièces en-dessous de cette température de transition de phase, ce qui nuit à l'obtention de densités élevées.

Actuellement, deux solutions sont envisagées pour optimiser la densification du β -TCP en évitant la transition de phase problématique en α -TCP. La première solution consiste à ajouter

des additifs ou dopants au β -TCP, typiquement en substituant le calcium ou le phosphore au sein de la structure cristalline pour augmenter la température de transition de phase en α -TCP et fritter les échantillons à une température plus élevée. L'insertion de cations ou d'anions peut également améliorer les propriétés biologiques en fournissant des propriétés antibactériennes, par exemple.

La deuxième solution envisagée pour améliorer la densification du β -TCP est l'utilisation de méthodes de frittage non conventionnelles : le pressage isostatique à chaud (*Hot Isostatic Pressing*, HIP), le frittage par micro-ondes, le frittage flash (*flash sintering*) ou encore le frittage *Spark Plasma Sintering* (SPS). Ces procédés permettent la densification à plus basse température, empêchant donc la formation d' α -TCP. La plupart de ces techniques ont également l'avantage de réduire fortement les durées de frittage. Les deux types de solution peuvent être envisagés simultanément en frittant du β -TCP dopé par des méthodes de frittage non conventionnelles.

Afin de posséder des propriétés optimales pour la régénération osseuse, les substituts osseux synthétiques (en β -TCP ou à partir d'autres matériaux) doivent idéalement posséder une porosité interconnectée, afin de créer un microenvironnement propice à l'activité et à la reproduction cellulaires. De plus, il est préférable que la forme des implants soit adaptée au site d'implantation, limitant ainsi l'élimination excessive de tissu osseux. Il convient donc d'élaborer des macroporeux de formes complexes, parfois personnalisées, selon les patients et les sites d'implantation, et possédant une porosité contrôlée. Pour les matériaux céramiques, les méthodes conventionnelles de fabrication ne sont généralement pas adaptées pour réaliser des structures fines, de géométries complexes, avec une porosité interconnectée et contrôlée. En revanche, les techniques de fabrication additive sont particulièrement appropriées pour produire des pièces avec de telles exigences. C'est dans l'optique de développer la fabrication additive de céramiques que le projet européen DOC 3D Printing est né. Ce projet, bénéficiant d'un financement du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union Européenne dans le cadre de la convention de subvention Marie Skłodowska-Curie n° 764935, a pour objectif de développer la fabrication additive de différents matériaux céramiques à l'aide de nombreux procédés tels que la stéréolithographie, le SLS/SLM (*Selective Laser Sintering/Melting*) ou le robocasting. Pour ce faire, DOC 3D Printing regroupe 14 doctorants répartis au sein des différents partenaires du projet (académiques et industriels) travaillant sur des thématiques comme l'aérospatial ou le biomédical. Cette thèse s'inscrit dans le cadre de la thématique biomédicale du projet, ayant pour objectif d'optimiser l'impression 3D de substituts osseux en β -TCP par robocasting. Etant donné que ce projet promeut les interactions étroites entre les secteurs académiques et non académiques, ce travail de thèse a été réalisé à la fois au LMCPA (UPHF) pour la synthèse, la

caractérisation et le frittage des poudres de β -TCP ainsi qu'au *Belgian Ceramic Research Centre* (BCRC) de Mons pour la partie fabrication additive par robocasting. Cette thèse est dirigée par Madame Anne Leriche (UPHF) et co-encadrée par Madame Marie Lasgorceix (UPHF) et Messieurs Florian Jean (UPHF) et Fabrice Petit (BCRC).

L'objet de ce travail est de développer un procédé permettant de coupler le dopage du β -TCP avec l'élaboration rapide de macroporeux par fabrication additive et frittage micro-ondes. Ce travail de recherche intitulé "Dopages de phosphate tricalcique beta et mise en forme de macroporeux par robocasting" implique donc une étude des différentes étapes de la fabrication de pièces céramiques, de la synthèse des poudres au frittage des pièces mises en forme.

Le premier chapitre de ce mémoire de thèse constitue une mise au point bibliographique sur les différentes thématiques abordées afin de définir les orientations et les stratégies développées dans la partie expérimentale. Une première partie est consacrée à une introduction sur les matériaux de substitution osseuse en développant les propriétés particulières des CaP. Le matériau étudié dans ce travail, le β -TCP, est présenté en détails en explicitant ses propriétés, ses avantages et ses limitations. Une étude complète sur la substitution partielle du calcium par des cations dans la structure du β -TCP est ensuite réalisée en soulignant l'intérêt pour la stabilité thermique, la densification et les propriétés biologiques. Ensuite, sont présentées et comparées différentes techniques de fabrication additive permettant la mise en forme d'implants osseux poreux, avec une mise en évidence du robocasting, technique de mise en forme utilisée dans le cadre de ce travail. Finalement, les techniques de frittage non conventionnelles permettant d'optimiser la densification de céramiques (HIP, frittage flash, SPS...) sont présentées, avec une description détaillée du frittage par micro-ondes, étudié dans ce travail.

La synthèse de poudre de β -TCP dopé à partir de quatre cations/dopants (Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+}) fait l'objet du chapitre 2. Le magnésium, le strontium, le cuivre et l'argent ont été choisis pour les bienfaits qu'ils peuvent apporter au β -TCP. La synthèse par co-précipitation est utilisée pour produire du β -TCP non dopé de référence ainsi que différentes compositions de β -TCP en combinant les quatre cations sélectionnés. En plus de substituer des cations individuellement, des compositions co-dopées sont produites en combinant différents cations simultanément. Les caractérisations physico-chimiques ont été réalisées et la stœchiométrie a été évaluée sur l'ensemble des poudres synthétisées.

L'influence de la présence des dopants sur les propriétés du β -TCP, essentiellement la stabilité thermique, la densification et les propriétés mécaniques, est étudiée en détails dans le chapitre 3. Des techniques comme l'ATG-ATD et la dilatométrie permettent d'identifier la

température de transition en α -TCP correspondant à chaque composition dopée/co-dopée. L'étude de la densification est réalisée après une mise en forme des poudres par coulage en comparant le frittage conventionnel et frittage micro-ondes. La composition de phase, la densité, les microstructures ainsi que la dureté et le module d'élasticité des pièces frittées sont étudiés pour chaque composition.

Le chapitre 4 concerne le développement de pâtes de robocasting et l'optimisation de la fabrication additive de macroporeux. L'objectif principal de ce chapitre est de mettre au point une composition de pâte optimale pour imprimer des macroporeux à partir des poudres de β -TCP dopé synthétisées. Une étude des principales compositions de pâtes de β -TCP et de CaP au sein de la littérature est présentée afin de déterminer les additifs à utiliser dans cette étude. Ensuite, la réalisation et l'optimisation d'une composition de pâte est décrite, de la préparation d'une suspension chargée en β -TCP jusqu'à la pâte finale. Enfin, la fabrication de macroporeux par robocasting est présentée avec la description de chaque étape du procédé et les caractérisations des pièces finales obtenues. Des essais préliminaires du couplage de la mise en forme par robocasting de macroporeux avec le frittage micro-ondes sont également abordés.

Le cinquième et dernier chapitre a pour objectif l'évaluation biologique des compositions de β -TCP réalisées. Etant donné que le β -TCP est dopé avec des cations pouvant présenter une certaine toxicité (Ag^+ et Cu^{2+}), il convient d'évaluer leur cytocompatibilité. Pour cette raison, des tests de cytotoxicité, de prolifération cellulaire et des essais de bactériologies ont été réalisés avec l'équipe I2B du laboratoire MATEIS de l'INSA Lyon. Finalement, des résultats préliminaires concernant le traitement laser de surfaces de β -TCP, visant à améliorer la migration cellulaire et l'intégration tissulaire, sont présentés. Ces derniers ont été réalisés dans le cadre du programme RILA « *Ultra-short laser based functionalization of bioceramics and composites* » (code projet : 43192QK) qui est un Partenariat Hubert Curien (PHC) franco-bulgare, avec les laboratoires *Non-Linear Optics and Solid State Lasers Laboratory* et *Femto Science Application Group* de l'Université Saint-Clément-d'Ohrid de Sofia (Bulgarie).

La conclusion générale dresse un bilan des résultats expérimentaux obtenus dans les différentes parties de ce travail. Les perspectives les plus prometteuses et pertinentes sont également présentées.

Chapitre 1 : Etude bibliographique

1.1. Introduction

Le tissu osseux est en perpétuel renouvellement afin d'assurer ses propriétés mécaniques, s'adapter aux contraintes, répartir et réparer les fractures et dommages qu'il peut subir. Le remodelage osseux peut varier selon la période de vie des personnes et être plus rapide durant l'enfance pour ralentir fortement avec l'âge. Ainsi, selon Davies [Davi07], 3 à 5 % de la masse osseuse totale du corps est renouvelée à tout moment [Cham18, Doua10, Pala07], [LoLi05]. Des informations complémentaires sur le tissu osseux et le remodelage osseux sont disponibles en annexes (Annexe 1).

Le processus de renouvellement osseux permet donc la croissance osseuse durant l'enfance mais aussi le maintien de la masse osseuse, notamment lorsque cette dernière est endommagée. Cependant, une fois sur dix, ce mécanisme d'auto-réparation par le remodelage osseux n'est pas suffisant pour réparer une éventuelle fracture ou les dégâts causés par une maladie ou la chirurgie réparatrice. Cela peut être dû à des problèmes mécaniques ou biologiques bloquant l'auto-réparation mais aussi certaines pathologies comme l'ostéonécrose ou le cancer des os. Les interventions chirurgicales nécessaires dans ces cas-là impliquent généralement un retrait de l'os endommagé et provoquent ainsi d'importantes pertes de substance osseuse que le remodelage osseux n'arrive pas à combler. Dans ce cas, la reconstruction de l'os doit alors être assistée à l'aide de ciments ou d'implants osseux [BLAM19, SRGO15]. Ces dispositifs de greffe osseuse sont utilisés pour combler le vide formé ou pour fournir un support sur lequel le corps peut générer un nouveau tissu osseux permettant la réparation du système squelettique. Idéalement, les greffons utilisés doivent posséder trois propriétés essentielles : l'ostéoconduction, l'ostéoinduction et l'ostéogénicité. L'ostéoconduction désigne la capacité du matériau à servir de support passif à la repousse osseuse tandis que l'ostéoinduction est la propriété d'un matériau pouvant induire la cascade biologique nécessaire à la formation osseuse. Finalement, l'ostéogénicité est la propriété d'un matériau contenant des cellules capables de synthétiser un tissu osseux. Cependant, des matériaux ne possédant pas chacune de ces trois propriétés peuvent également être utilisés [WEB01] [BLAM19, SoOh19, SRGO15].

Actuellement, la solution la plus commune et efficace reste l'autogreffe qui consiste à prélever une fraction osseuse dans le corps du patient, de la travailler puis de la greffer au niveau du site endommagé. L'autogreffe fournit des cellules osseuses et des facteurs de croissance essentiels à la cicatrisation et à la régénération osseuse. De plus, les risques de transfert de

maladie et de rejet de l'autogreffe sont extrêmement faibles. Cependant, l'autogreffe est une procédure longue et lourde qui implique deux opérations, le prélèvement puis la greffe, ce qui peut engendrer des complications comme des séquelles psychologiques et un inconfort dus aux cicatrices, un dysfonctionnement de la zone de prélèvement osseux et de la zone de greffe osseuse ainsi qu'une rééducation assez longue. En plus de ces possibles complications, les longs temps d'intervention, de mise en forme de l'autogreffe et de récupération pour le patient sont associés à des coûts importants. En effet, une utilisation prolongée du bloc opératoire et une longue rééducation du patient engendrent des dépenses non négligeables [WEB01] [BLAM19, SoOh19, SRGO15].

Afin de pallier tous ces problèmes, les chercheurs s'intéressent depuis de nombreuses années à la production de substituts osseux synthétiques présentant des propriétés analogues à l'os naturel pour favoriser la formation du nouveau tissu osseux. Le terme employé, dans ce cas, pour les implants synthétiques est greffe alloplastique [WEB01], [Some18], [CoJo09]. Des informations complémentaires concernant les greffes osseuses sont disponibles en annexes (Annexe 2).

Le développement de biomatériaux synthétiques semble être une solution d'avenir pour les greffes osseuses. Un enjeu primordial de la bioingénierie des os est la fabrication de matériaux dotés de bonnes propriétés biologiques et mécaniques pouvant contribuer à la reconstruction des os. A travers le monde, chaque année, environ deux millions de personnes subissent des greffes osseuses afin de réparer les défauts engendrés à la suite d'une maladie ou d'un traumatisme. Il est fort probable que ces chiffres augmentent prochainement compte tenu du vieillissement de la population et la démocratisation des sports extrêmes, ce qui pourrait accélérer la croissance d'un secteur déjà en plein essor [Bohn10]. De fait, selon le département des affaires économiques et sociales de la division de la population des Nations Unies, le nombre de personnes âgées de plus de 60 ans était de 841 millions en 2013 et devrait atteindre 2 milliards en 2050 [WEB02]. Etant donné la plus grande sensibilité aux infections osseuses de la population gériatrique, la demande en substituts osseux devrait être importante dans les prochaines années.

Par conséquent, il est nécessaire de développer des biomatériaux adéquats. Idéalement, un substitut osseux doit être remplacé au cours du temps par un os mature sans perte de support mécanique durant la transition. Cette capacité de dégradation progressive au niveau du site d'implantation est appelée résorption. La résorption du biomatériau doit s'effectuer de manière simultanée à la néoformation osseuse. S'il se dégrade trop vite, il ne peut servir de support à la formation osseuse, ce qui conduit à la formation d'un tissu fibreux impropre à

comblent l'os. A l'inverse, s'il se dégrade trop lentement, la persistance du biomatériau empêche la formation osseuse, par manque de place [WEB01].

Malheureusement, il n'y a actuellement pas de biomatériaux permettant une résorption optimale du substitut osseux avec des propriétés mécaniques suffisantes. Il existe bien des matériaux céramiques qui possèdent de bonnes biocompatibilités mais leurs taux de résorption sont insatisfaisants ou incontrôlables [KGAR98]. De plus, les matériaux résorbables possèdent



Figure 1 : Exemple de fixation en titane pour les os. Repris de [WEB02].

habituellement des propriétés mécaniques très inférieures à celles de l'os naturel. C'est pour cette raison que les défauts osseux mécaniquement instables sont stabilisés par des fixations métalliques non résorbables comme le titane ou l'acier inoxydable (figure 1).

Le défaut est ensuite comblé avec un substitut osseux généralement sous forme de granules ou de blocs poreux. Il existe également des ciments osseux qui peuvent être injectés au niveau du défaut et durcir après implantation. Les trois principaux types de substituts osseux actuellement employés, à savoir les granules, les blocs poreux et les ciments osseux, sont représentés à la figure 2.

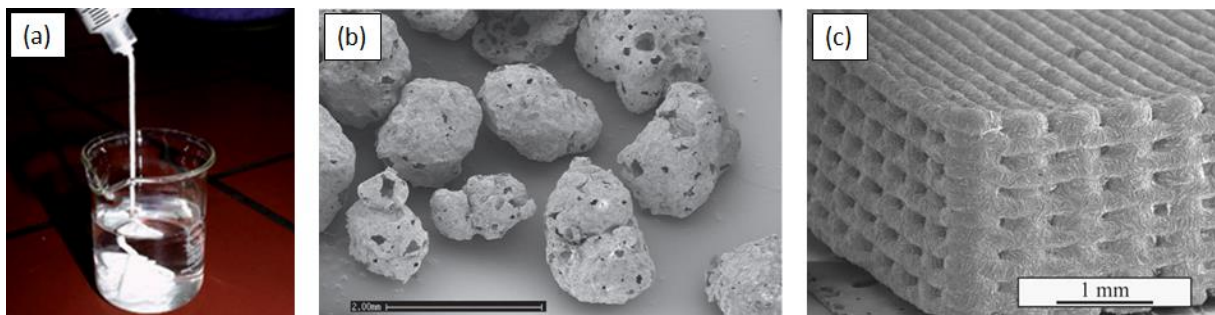


Figure 2 : Les trois exemples de substituts osseux généralement employés : (a) ciment osseux (b) granules (c) blocs poreux. Repris de [Bohn10] et [MSGT06].

Développer des substituts osseux biodégradables et mécaniquement stables dans le temps afin de limiter l'usage de fixations métalliques et le nombre d'interventions chirurgicales pour les patients répond donc à un réel besoin. C'est pour cela que de plus en plus d'études sont consacrées à l'amélioration des substituts osseux en vue de leur conférer de meilleures caractéristiques d'ostéoconduction, d'ostéoinduction, d'ostéogénicité et surtout de meilleures propriétés mécaniques. Le substitut osseux idéal qui va servir de support au renouvellement des os doit être suffisamment poreux pour permettre la pénétration des cellules, la croissance des tissus, une invasion vasculaire rapide et les apports de nutriments.

De plus, l'implant doit être conçu pour guider idéalement la formation de nouveaux os. Pour ce faire, sa cinétique de dégradation doit être telle qu'il conserve ses propriétés mécaniques et physiques au minimum 6 mois après son implantation. Cette période est nécessaire pour permettre la régénération osseuse *in vivo* [ChLi08].

Plusieurs types de matériaux sont utilisés pour la réalisation de substituts osseux. Ces matériaux doivent évidemment être biocompatibles, donc ne pas interférer ni dégrader le milieu biologique dans lequel ils sont utilisés. Actuellement, les biomatériaux utilisés pour des implants osseux sont des polymères synthétiques (polyméthacrylate de méthyle (PMMA) et divers autres acrylates tels que le polyhydroxyéthylméthacrylate (alias PHEMA), le titane, des alliages de titane avec une série d'éléments (Ag, Al, Cu, Fe, Va et Zn), des verres et des céramiques (les oxydes d'aluminium, de titane et de zirconium, le sulfate de calcium, les phosphates de calcium, le nitrure de silicium et le bio-verre, utilisés seuls ou combinés). Cependant, parmi ces matériaux, les polymères ne sont pas assez adaptés pour être utilisés comme substituts osseux à cause de leur manque de propriétés ostéoconductrices et de leur tendance à induire des réponses inflammatoires. Les métaux, comme le titane, sont limités dans leur utilisation à cause de leur masse importante, leur manque de propriétés biologiques, l'existence de complications post-opératoires, la distorsion des vis métalliques et les réactions inflammatoires [PLSL17]. De plus, les matériaux métalliques ne sont pas capables de se résorber après leur implantation dans le corps. En raison de leurs excellentes propriétés, les céramiques sont donc les candidates les mieux adaptées pour la fabrication de substituts osseux. [CDLB15, KuFV13, Sain15].

Les céramiques biocompatibles sont largement étudiées depuis environ trente ans afin d'améliorer les produits existants ou de développer de nouveaux matériaux de substitution. Cet intérêt croissant provient des caractéristiques prometteuses des céramiques qui combinent une grande résistance chimique, un comportement inerte, une importante biocompatibilité ainsi qu'une bonne ostéoconductivité. Dans une moindre mesure, les biocéramiques sont aussi employées pour résoudre les problèmes esthétiques éventuels de la couleur grise des implants en titane puisque les matériaux d'implant en céramique sont généralement de couleur blanche ou jaunâtre, proche de la couleur naturelle des dents [Sain15], [FBLG17].

Actuellement, les biocéramiques sont principalement utilisées pour des applications dentaires, maxillo-faciales et de fusion vertébrale. Trois catégories de céramiques peuvent être définies selon leur réactivité vis-à-vis du corps humain : les biocéramiques inertes, actives en surface et résorbables [Pala07]. Au début, ce sont principalement des biocéramiques

inertes qui ont été développées comme la zircone (ZrO_2) ou l'alumine (Al_2O_3) pour des prothèses fémorales et de hanche. Etant donné leur inertie par rapport aux tissus environnants, ces biocéramiques possèdent une certaine biocompatibilité qui empêche le rejet du substitut osseux. Il y a donc moins de risques d'infections, de réactions immunitaires ou inflammatoires. De plus, ces biocéramiques inertes ne sont pas solubles dans le milieu physiologique, ce qui leur confère une stabilité temporelle intéressante pour des greffons plus importants comme des prothèses [Pala07], [FBLG17]. Par la suite, les chercheurs se sont intéressés à des céramiques bioactives comme l'hydroxyapatite (HA) pour améliorer la capacité à former des liaisons osseuses sans inflammation ni infection [PLSL17]. Simultanément, afin de pallier l'absence de biomatériaux résorbables mécaniquement stables, d'autres biocéramiques comme le phosphate tricalcique (TCP), qui se caractérise par une totale dégradation dans l'organisme, ont été développées.

1.2. Les phosphates de calcium

1.2.1. Caractéristiques et intérêts

Parmi les céramiques bioactives disponibles, les phosphates de calcium (CaP) sont largement utilisés dans les dispositifs médicaux pour de nombreuses raisons : faible coût, faciles à préparer, injectables, capables de se lier directement à l'os, radio-opaques pour l'identification aux rayons X, facilement stérilisables, taux de dégradation similaire à la régénération du tissu osseux, non toxiques, absence de produits de dégradation dangereux, bonne stabilité à différents pH, etc [Gurb17]. Par-dessus tout, ce sont leur excellente bioactivité, leur biocompatibilité, leur ostéoconductivité et leur similarité avec la composition de l'os naturel qui rendent les phosphates de calcium si intéressants [TDBB15]. En effet, une fois implantés dans le milieu biologique, ces matériaux ne provoquent généralement pas de réactions immunologiques ou toxiques pour les cellules environnantes. Les phosphates de calcium interagissent de manière passive avec le milieu biologique tout en étant ostéoconducteurs et se dégradent plus ou moins rapidement selon leur composition.

1.2.2. Interactions biocéramiques bioactives - tissu osseux

La mise en place d'implants en biocéramiques bioactives (HA et TCP) comme supports osseux entraîne une série de phénomènes permettant leur intégration dans le corps. Ducheyne *et al.* [DuQi99] ont schématisé ces phénomènes qui se déroulent à l'interface entre la céramique bioactive et l'environnement biologique environnant (figure 3) [Doua10],[DLHB90].

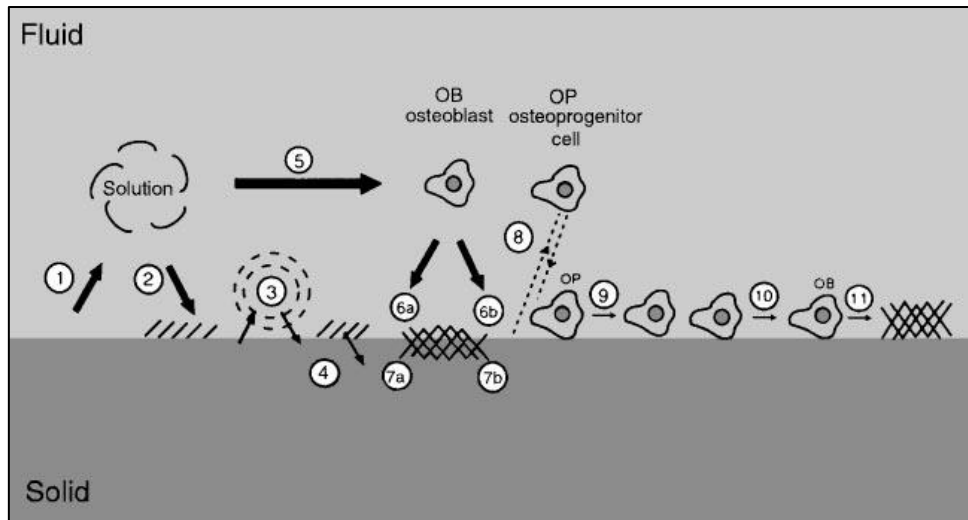


Figure 3 : Schématisation des phénomènes se déroulant à l'interface entre une céramique bioactive implantée et l'environnement biologique environnant. Repris de [DuQi99].

Les événements qui ont lieu entre la surface de l'implant et le milieu biologique sont dus à des mécanismes physicochimiques. Après implantation, un équilibre chimique s'établit entre la céramique bioactive et les fluides biologiques. Cet équilibre entraîne la dissolution superficielle de l'implant ①. Cette dissolution engendre un changement de sursaturation aux alentours de la surface du substitut céramique. Les groupements phosphate présents attirent les ions calcium donnant lieu à la précipitation d'une couche d'apatite carbonatée à la surface de la céramique ②. Une fois cette couche formée, des échanges ioniques et un réarrangement structurel ont lieu à l'interface tissu osseux- céramique ③. De plus, il y a une interdiffusion de la couche de surface vers la céramique ④. Ces phénomènes de dissolution et d'échanges ioniques ont des effets sur l'activité cellulaire ⑤. Les ions calcium provenant de la dissolution de la céramique et des fluides biologiques ont un effet chimiotactique sur les cellules pré-ostéoblastes et les ostéoblastes puisqu'ils stimulent leur mobilité vers la céramique ⑧. Le dépôt de matière minérale ou organique sur la surface céramique peut être suivi d'une intégration dans l'implant ⑦ ou non ⑥. Des protéines adhésives sont également présentes pour favoriser leur attachement à la surface du matériau. Après l'adhésion des cellules pré-ostéoblastes à la surface de l'implant ⑨, celles-ci se différencient en ostéoblastes ⑩ qui prolifèrent ⑪. Il y a alors formation par les ostéoblastes de la matrice extracellulaire sur la couche d'apatite précipitée. Ces mécanismes sont similaires à ceux impliqués dans le remodelage osseux. De la même manière, quelques temps après l'implantation, les ostéoclastes et les fluides biologiques commencent à dégrader le substitut céramique. Un équilibre intégration/résorption est mis en place parallèlement à la formation de nouveaux tissus osseux. Les durées de résorption peuvent varier selon le site d'implantation, l'environnement biologique et les caractéristiques de l'implant comme sa taille, sa porosité,

sa géométrie, sa rugosité, sa cristallinité, son rapport Ca/P, sa solubilité, sa taille de grain, son énergie et sa charge de surface [Cham18, DLHB90, Doua10, DuQi99].

La pose de greffe est généralement suivie d'une réaction inflammatoire locale permettant d'activer le système immunitaire [Cham18]. Lorsqu'un implant est biocompatible, la réponse qu'il provoque est positive puisque cela favorise son intégration.

1.2.3. Types de phosphates de calcium

Le terme « phosphate de calcium » qualifie une famille de minéraux contenant, à la fois, des cations calcium (Ca^{2+}) et des anions orthophosphates (PO_4^{3-}), metaphosphates (PO_3^-) ou encore pyrophosphates ($\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$). De plus, la composition de nombreux phosphates de calcium inclut également de l'hydrogène, des hydroxydes ou encore des molécules d'eau incorporées. Les différentes combinaisons de CaO et de P_2O_5 fournissent un éventail de variétés de phosphates de calcium allant du phosphate monocalcique ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, MCP) au phosphate de tetracalcium ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$, TTCP). L'ensemble des phases de phosphate de calcium existantes se retrouve dans le diagramme de phase à la figure 4 [Doro93]. Ces différentes compositions se nomment et se différencient par le type de groupement phosphate qu'elles contiennent : ortho- (PO_4^{3-}), meta- (PO_3^-), pyro- ($\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$) et poly- ($(\text{PO}_3)_n^{n-}$) phosphates. Douze phosphates de calcium non-substitués différents sont connus pour les rapports atomiques calcium sur phosphore (Ca/P) compris entre 0,500 et 2,000 avec une famille particulière, les apatites, entre 1,500 et 1,667. Les paramètres essentiels et propres à chaque composition sont ce rapport Ca/P, le caractère acido-basique et la solubilité. Typiquement, plus le rapport Ca/P est faible, plus le caractère acide et la solubilité sont importants [Doro93, ElMe17].

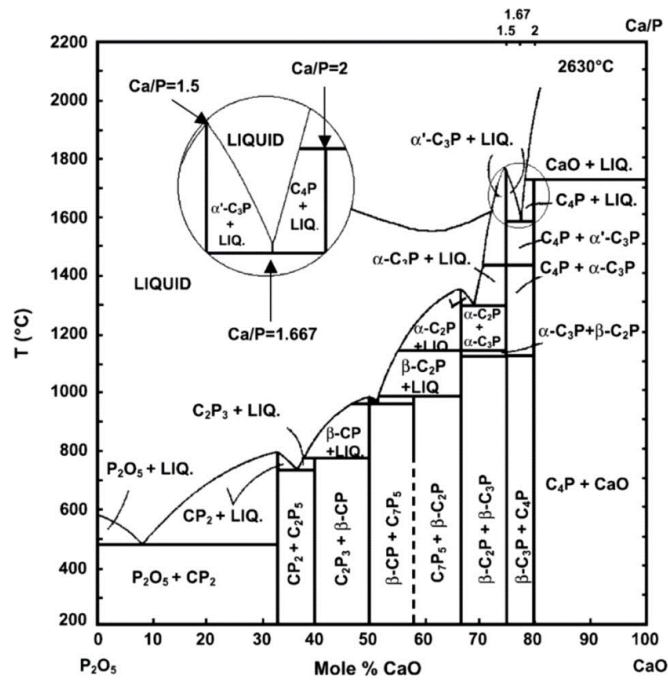


Figure 4 : Diagramme de phase du système CaO-P₂O₅ à hautes températures (C=CaO, P=P₂O₅ et les abréviations sont faites pour que, par exemple, C7P5 signifie 7CaO • 5P₂O₅). Repris de [KrHu67].

Les phosphates de calcium les plus souvent utilisés pour le comblement des défauts osseux sont l'hydroxyapatite (HA, Ca/P = 1,667) et le phosphate tricalcique (TCP, Ca/P = 1,500). Ces deux espèces minérales peuvent être pures ou sous forme de mélanges. L'hydroxyapatite étant le principal composant minéral de l'os, elle est largement utilisée pour les greffons synthétiques en raison de son ostéoconduction, de sa dureté et de son acceptabilité par les os. Les phosphates de calcium résorbables comme le TCP sont résorbés sous l'action des ostéoclastes de la même manière que l'os naturel grâce à une libération de petites quantités d'acide hydrochlorique au niveau de la surface du matériau. Cela provoque une diminution locale du pH ($\approx 4,5$) et la dissolution du phosphate de calcium dans ces conditions [StHo00]. La résorption d'implants de TCP par les ostéoclastes peut s'étendre sur une période de 10 mois à 2 ans selon les caractéristiques du matériau tandis que l'hydroxyapatite peut se dégrader sur plusieurs années voire pas du tout selon sa cristallinité [ElMe17, PLSL17].

Les différentes propriétés des phosphates de calcium varient avec leur cristallinité, leur taille de grain, leur porosité et leur composition, notamment leur teneur en calcium. De manière générale, les propriétés mécaniques diminuent fortement avec l'augmentation de phase amorphe, la microporosité et la taille de grain. Ainsi, une haute cristallinité, une faible porosité et une petite taille de grain permettent d'atteindre de plus grandes rigidités, résistances à la tension et à la compression ainsi que des duretés supérieures. Cependant, une cristallinité trop importante peut diminuer fortement le taux de résorption et conduire à des implants osseux avec de longs temps de résorption voire non dégradables [FaHM08]. Il y a donc un

compromis à faire entre les propriétés mécaniques et le taux de résorption. En effet, malgré leurs propriétés biologiques intéressantes, ces matériaux sont, soit insuffisamment résorbables s'ils sont trop cristallisés, soit trop fragiles mécaniquement s'ils ne sont pas assez cristallisés [ChLi08]. Des recherches sont encore nécessaires pour optimiser la synthèse et la mise en forme de ces phosphates de calcium afin de répondre aux attentes du domaine biomédical.

Le phosphate tricalcique, β -TCP

Même si l'hydroxyapatite reste le plus populaire des CaP, le TCP est de plus en plus étudié en vue d'améliorer ses propriétés biologiques et mécaniques. Grâce à ses propriétés d'ostéoconductivité et de résorption intéressantes, le TCP est largement utilisé pour le remodelage de greffe osseuse, dans les applications orthopédiques, dentaires et maxillo-faciales [PLSL17]. Sa composition chimique proche de celle de la partie minérale du tissu osseux en fait un candidat de choix pour la réalisation de dispositifs médicaux comme des substituts et ciments osseux biorésorbables. Cependant, l'actuel problème majeur des implants résorbables en TCP est le fait que leur résistance mécanique est inférieure à celle des implants non résorbables [PLSL17]. D'importants progrès sont à réaliser de ce côté-là et c'est pourquoi le TCP est étudié dans le cadre de cette thèse.

Le phosphate tricalcique existe sous plusieurs formes cristallines : les allotropes β , α et α' . En dessous de 700 °C, le TCP est sous la forme d'un phosphate tricalcique apatitique amorphe (A-TCP). Après traitement thermique, cette phase amorphe est convertie en β -TCP, la phase stable, entre 700 et 1120 °C. En effet, à partir d'une température proche de 1120 °C, la phase bêta subit une transformation allotropique en α -TCP. La température de la transition du β -TCP en α -TCP dépend fortement de la pureté de la poudre ainsi que des conditions de préparation. Elle peut en effet varier sur une très large gamme de température (de 1120 °C à 1200 °C) en présence d'impuretés [DeHL07, FrSg16, HuJu15]. A des températures supérieures à environ 1450 °C, la phase α -TCP est ensuite convertie en α' -TCP, la phase hautes températures du TCP [DeCL03].

La figure 5 représente un diagramme de phase partiel du système CaO – P₂O₅ mettant en évidence les différentes phases du phosphate tricalcique en fonction de la température et du rapport Ca/P.

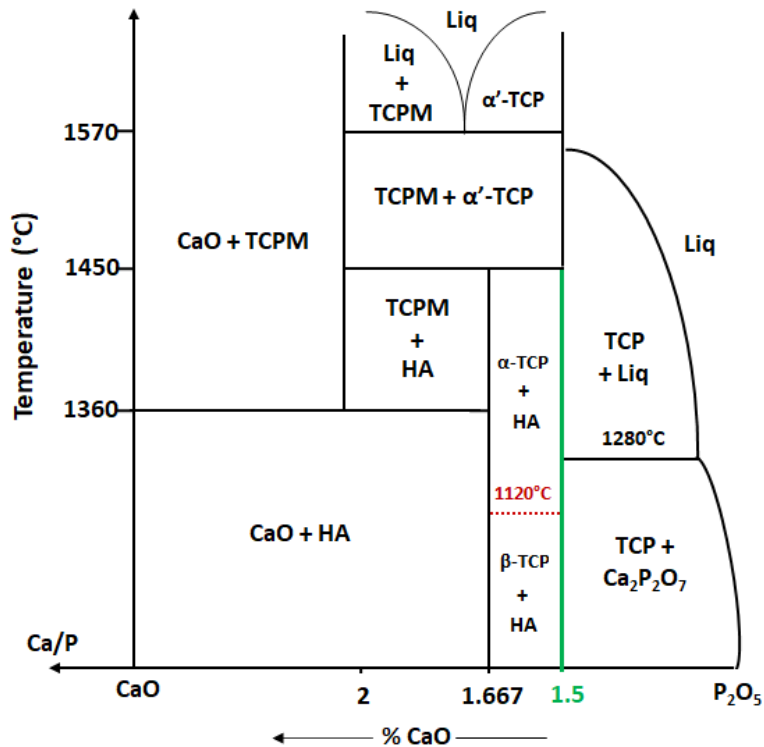


Figure 5 : Diagramme de phase partiel du système $\text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5$ mettant en évidence les différentes phases du phosphate tricalcique. Adapté de [Cham18, Dest05, Germ17].

Parmi ces différentes phases, le β -TCP est préféré comme biocéramique du fait de sa stabilité chimique, sa solidité mécanique, son taux de biorésorption élevé, sa bioactivité et son ostéo-conductivité. Les autres phases du TCP ont la même composition chimique mais diffèrent par leur structure, leur densité et leur solubilité. Ainsi, l' α -TCP est beaucoup plus réactif et résorbable que le β -TCP et ne convient donc pas pour les mêmes applications de greffage osseux que le β -TCP [FrSg16]. L' α -TCP est plutôt utilisé sous forme de poudre fine dans la préparation de ciments à base de phosphates de calcium [CaAz11, CPAR17].

Avec un rapport Ca/P plus faible que l'HA (1,500 pour 1,667), le β -TCP est moins stable et plus soluble en conditions physiologiques. Effectivement, le β -TCP est près de deux fois plus biorésorbable que l'HA et près de 22 fois plus soluble en solutions alcalines [LuYC18]. Cette meilleure résorbabilité serait bénéfique pour la réalisation de substituts osseux temporaires (e.g. chirurgie spinale et maxillo-faciale) puisque le β -TCP pourrait se dégrader et être remplacé progressivement par une nouvelle formation osseuse après quelques semaines. La zone de défaut osseux pourrait donc être complètement régénérée en conservant la morphologie d'origine.

Usages médicaux du β -TCP

Le phosphate tricalcique phase β a été largement utilisé comme substitut osseux pendant plus de 25 ans, principalement pour l'orthopédie et les applications dentaires. Son

ostéoconductivité dépend de sa composition ainsi que de sa porosité. En effet, sa structure poreuse joue un rôle dans ses caractéristiques ostéoconductrices. Sa capacité de résorption progressive est particulièrement appréciée. Des études *in vivo* ont montré une incorporation d'os entre 45% (dans les corps vertébraux des singes) et 70% (dans les mandibules des porcelets) 6 mois après l'implantation, et de 95% après 2 ans [GKIW18]. L'utilisation de β -TCP a entraîné très peu de complications comme de l'infection ou de la non-union. Bien que sa résistance mécanique soit appropriée, elle est encore inférieure aux propriétés mécaniques de l'os spongieux ou d'une allogreffe osseuse. Par conséquent, le β -TCP doit être utilisé de manière sélective dans des zones soumises à peu de contraintes [GKIW18].

Sur le marché des substituts osseux, le β -TCP est principalement utilisé en association avec l'HA sous forme de BCP (phosphate de calcium biphasique, mélange d'HA et β -TCP). Cette association présente tous les avantages de ses deux composantes (ostéoconductivité, biocompatibilité, utilisation sûre et non-allergène, et promotion de la formation osseuse). Le gain majeur de l'utilisation de céramiques biphasiques concerne leur résorption. En effet, la résorption de β -TCP est plus rapide que la résorption de l'HA mais les propriétés mécaniques de l'HA sont légèrement meilleures que celles du β -TCP (les résistances compressives moyennes sont respectivement de 160 et 100 MPa). Ainsi, l'association β -TCP et HA permet un taux de croissance osseuse plus rapide et plus élevé que l'utilisation de HA seule tout en offrant de meilleures propriétés mécaniques que le β -TCP seul. Ils peuvent être trouvés avec différents rapports HA / β -TCP et peuvent être associés à de la moelle osseuse, par exemple pour améliorer les propriétés ostéogéniques [GKIW18]. Malgré l'amélioration des propriétés mécaniques du β -TCP par l'incorporation de HA, la résistance des céramiques BCP est encore inférieure à la résistance corticale de compression osseuse, qui se situe entre 150 et 200 MPa [GKIW18].

Le β -TCP seul ou sous forme de BCP peut être utilisé pour différentes applications cliniques sous forme de granules, pâtes ou macroporeux. La forme des substituts osseux, qu'il s'agisse de blocs ou de granules, détermine l'utilité clinique et la taille du défaut osseux détermine la taille appropriée de l'implant. L'acceptation des substituts osseux macroporeux par les tissus hôtes est régie par deux caractéristiques importantes : le diamètre des pores et l'interconnectivité de la porosité. Ceux-ci sont discutés au point 1.3.

Ces dernières années, les substituts osseux en β -TCP ont été étudiés pour différentes applications, essentiellement dentaires et orthopédiques, mais aussi comme système de délivrance de médicaments [BoGD20]. Une liste non-exhaustive de ces applications est reprise dans le tableau 1. Plusieurs exemples de ces applications sont décrits en annexes (Annexe 3).

Les marques les plus répandues sur le marché pour la fabrication et la vente de substituts osseux en β -TCP sont BIOSORB[®], CALCIRESORB[®], CEROS[®], CERASORB[®], RTR[®], VITOSS[®], OSFERION[®] et CHRONOS[®].

Domaines d'application	Exemples d'utilisation
Délivrance de médicaments	Délivrance d'antibiotiques ou des facteurs de croissance
Applications dentaires	Maladie parodontale, chirurgie reconstructrice de la mâchoire, augmentation du plancher sinusien
Applications orthopédiques	Fusion spinale, Ostéotomie tibiale à coin ouvert, extension de greffe

Tableau 1 : Exemples d'utilisation de substituts osseux en β -TCP. Inspiré de [BoGD20].

Synthèse du β -TCP

Généralement, la synthèse du β -TCP peut être réalisée en utilisant soit des réactions à l'état solide à hautes températures, soit des méthodes de co-précipitation en voie liquide à basses températures.

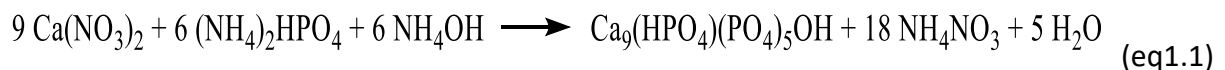
En ce qui concerne la synthèse par voie solide, le β -TCP peut être produit par la réaction entre une phase riche en calcium comme le carbonate de calcium (CaCO_3), l'hydroxyde de calcium (Ca(OH)_2) ou l'HA et une phase riche en phosphate comme le phosphate dicalcique (CaHPO_4 ; DCP), le pyrophosphate de calcium ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$; CPP) ou le phosphate d'ammonium ($(\text{NH}_4)_2(\text{HPO}_4)$) [BFGG97, BoGD20, BoLR97, EGGM05, FaRB94, JiZD01, LLCS98]. Afin d'assurer une synthèse optimale du β -TCP, les poudres doivent être broyées, mélangées et traitées thermiquement plusieurs fois à des températures proches de 1000 °C pendant plusieurs heures [YHKK06]. La principale limitation de la voie solide est la variation de composition de la poudre due à une difficulté à contrôler le mélange des réactifs et l'intégralité de la réaction entre eux. En effet, si les réactifs de départ sont répartis de manière non homogène, des phases secondaires peuvent apparaître. Ce mode de synthèse n'est donc pas optimal pour produire d'importantes quantités de β -TCP puisque des poudres stœchiométriques demandent souvent des broyages et cuissons successifs [BoGD20, DeCL03].

C'est pourquoi la synthèse par co-précipitation est préférée pour sa simplicité de mise en oeuvre, les faibles températures employées et les hauts rendements de produits purs à faibles coûts. De plus, les poudres obtenues par co-précipitation présentent habituellement une

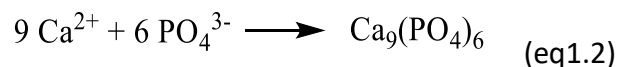
excellente réactivité au frittage grâce à leur taille plus fine, allant parfois jusqu'aux nano-poudres [BoGD20, DeCL03]. Cette forte réactivité au frittage permet de produire des pièces céramiques aux meilleures propriétés mécaniques par la suite. De plus, la dégradabilité du β -TCP en milieu biologique peut être davantage régulée via cette voie de synthèse [AbRE08]. Il est important de noter que le β -TCP ne peut pas être synthétisé directement en solution aqueuse. En effet, le précipité formé lors de la co-précipitation est un phosphate tricalcique apatitique amorphe ($\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$, A-TCP) qu'il est nécessaire de calciner au-dessus de 650–750 ° C pour former la poudre finale de β -TCP [Cham18].

La voie de synthèse classique du β -TCP par co-précipitation consiste à introduire progressivement une solution à base de phosphate (de l'hydrogénophosphate de diammonium, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, ou de l'acide phosphorique, H_3PO_4) dans une solution à base de calcium (nitrate de calcium, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, ou de l'hydroxyde de calcium, $\text{Ca}(\text{OH})_2$) [BoGD20, DeCL03, DeHL07]. Ce mélange est placé sous agitation permanente et le pH légèrement acide est maintenu par l'ajout contrôlé d'ammoniaque qui permet d'éviter l'acidification excessive du milieu. Après l'ajout complet de la solution de phosphate, le mélange est laissé sous agitation constante durant quelques heures pour la maturation. Le pH est également contrôlé durant cette étape en conservant un pH légèrement acide.

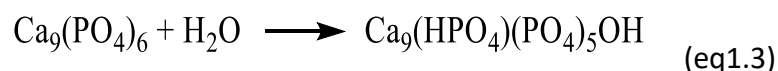
La réaction globale en partant des réactifs de départ (ici $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ et $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) est indiquée à l'équation (eq1.1) :



Au début de la maturation, du phosphate tricalcique amorphe, A-TCP ($\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$) est obtenu [8] [10] (eq1.2).

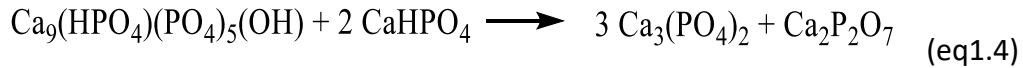


Le phosphate tricalcique amorphe formé est ensuite hydrolysé en phosphate tricalcique apatitique selon l'équation (eq1.3) :

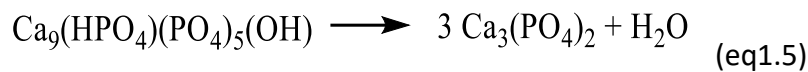


Après filtration et séchage, une poudre brute est obtenue et la composition de celle-ci peut varier selon le rapport Ca/P de départ :

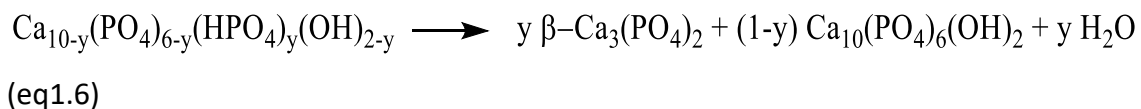
- **Si le rapport Ca/P est inférieur à 1,5** : la poudre brute est composée de la phase apatitique et de phosphate dibasique anhydre qui une fois calcinés donneront, respectivement, du β -TCP et du pyrophosphate de calcium ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$) (eq1.4) :



- **Si le rapport Ca/P vaut 1,5** : la calcination (température > 700 °C) du phosphate tricalcique apatitique présent dans la poudre brute permet sa transformation en β -TCP grâce à l'élimination d'une molécule d'eau (eq1.5) :



- **Lorsque le rapport Ca/P est compris entre 1,5 et 1,67** : le phosphate tricalcique apatitique obtenu donne un mélange de β -TCP et d'HA après traitement thermique (eq1.6) :



De nombreux paramètres influencent la synthèse par co-précipitation : les compositions des solutions de départ, les vitesses d'addition des réactifs, le rapport Ca/P, la constante diélectrique du milieu, la température et le temps de maturation. Un contrôle strict de ces paramètres permet de synthétiser de façon reproductible du β -TCP ayant les propriétés désirées [Cham18]. Parmi ces paramètres, le rapport Ca/P influence fortement la composition chimique et le comportement thermique d'une poudre de phosphate de calcium (figure 6). Ce rapport est notamment influencé par le temps de maturation et le pH puisqu'il augmente quand les valeurs de ces paramètres augmentent. En effet, comme le montrent Destainville *et al.* [DeCL03], l'augmentation du rapport Ca/P en fonction du temps de maturation se produit selon trois régimes distincts. Durant les premières heures, une importante augmentation est observée avant de ralentir progressivement dans un deuxième temps. Finalement, un quasi-équilibre est atteint après plus de 20h de maturation (figure 6) [DeCL03].

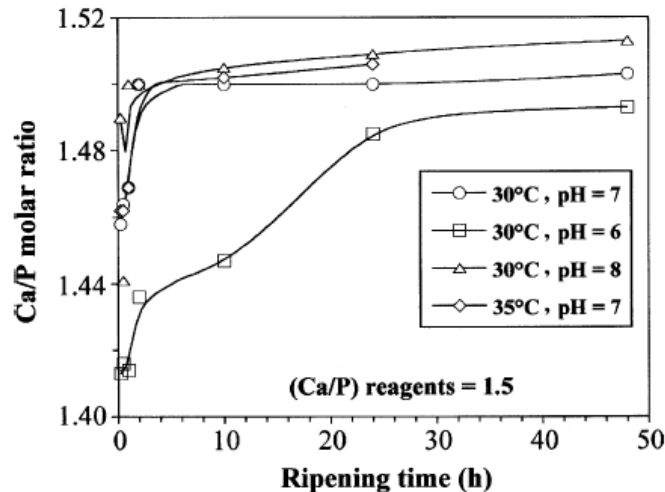


Figure 6 : Rapport molaire Ca / P de précipités de phosphate de calcium en fonction du temps de maturation pour différentes conditions de synthèse par co-précipitation. Repris de [DeCL03].

Pour la synthèse de β -TCP pur, lorsque les temps de maturation sont trop courts, le rapport Ca/P varie beaucoup en fonction des synthèses. Le procédé n'est donc pas reproductible. Pour assurer des synthèses reproductibles, le rapport Ca/P doit tendre à la stabilité [DeCL03]. Ainsi, Destainville *et al.* [DeCL03] ont montré que pour un pH de 7 et une température de 30 °C, le temps de maturation doit être de minimum 10h pour obtenir la meilleure reproductibilité.

De plus, ces mêmes auteurs ont montré qu'un écart d'une unité de la valeur du pH peut avoir une influence significative sur le rapport Ca/P. Par exemple, si le pH est de 6 ou 8 à 30 °C, le rapport molaire Ca/P prend respectivement des valeurs de 1,51 ou de 1,48. Même si cela correspond à de faibles déviations, les compositions après traitement thermique sont légèrement modifiées. Ainsi, un rapport Ca/P de 1,48 conduit à un mélange biphasique de TCP et 5 % massiques de pyrophosphate de calcium (CPP) et la valeur de 1,51 donne un mélange constitué de TCP et de 5 % massiques en hydroxyapatite (figure 7) [DeCL03]. C'est pourquoi seul un contrôle strict et rigoureux des paramètres de synthèse permet une synthèse reproductible de β -TCP.



Figure 7 : Produits formés lors de la synthèse par co-précipitation du TCP en fonction du rapport Ca/P. Adapté de [Cham18].

Le rapport Ca/P est donc d'une importance cruciale pour la composition de la poudre finale et un soin particulier doit lui être accordé [Cham18]. En effet, pour un rapport Ca/P compris entre

1,500 et 1,667, une variation relative de 1% sur la valeur de celui-ci peut engendrer un écart d'environ 10% en masse sur les proportions en TCP et en hydroxyapatite [Rayn99].

De plus, dans la plupart des synthèses, il n'est pas rare d'avoir des écarts entre les valeurs initiales et finales du rapport Ca/P. Cela peut s'expliquer par des défauts de stœchiométrie dus à la pureté des réactifs ou encore à l'adsorption d'eau [DeHL07].

Il faut également savoir que le TCP amorphe non calciné (A-TCP) est métastable, ce qui veut dire, qu'en théorie, il n'est pas stable mais qu'il le paraît en raison d'une vitesse de transformation très faible. Donc, lorsque survient une perturbation extérieure (contamination, changement de températures, ...), sa transformation peut s'accélérer et toute impureté présente peut avoir des effets sur les caractéristiques du β -TCP final. Il faut donc éviter toute contamination lors de la synthèse de ce dernier [Cham18, Dest05].

Limitations du β -TCP

Malgré ses propriétés intéressantes, le β -TCP possède une limitation majeure quant à son utilisation en tant que biomatériau : ses propriétés mécaniques. En effet, celles-ci sont la plupart du temps insuffisantes et inadéquates pour de nombreuses applications comme la réalisation d'implants ou de céramiques poreuses qui demandent de hautes résistances mécaniques. Les faibles propriétés mécaniques du β -TCP sont surtout liées à sa fragilité provoquée par une densification incomplète des céramiques formées. La transformation polymorphique de la phase bêta en phase alpha du TCP à partir de 1125 °C est la principale cause de cette densification insuffisante [BoGD20, Cham13, HuJu15].

En effet, cette température de transition de phase limite le frittage et la densification pour plusieurs raisons. Premièrement, elle se produit à une température relativement basse ($\approx 69\%$ de la température de fusion), ce qui nuit à l'obtention de densités élevées. Une densification suffisante du β -TCP n'est généralement pas possible à une température de frittage inférieure à 1125 °C avec les méthodes de frittage traditionnelles. Deuxièmement, l' α -TCP possède une densité plus faible que le β -TCP (2,86 g/cm³ au lieu de 3,07 g/cm³) (tableau 2). La transformation allotropique provoque donc une expansion volumique de la maille cristalline ($\approx 7\%$) qui diminue la densification lors du frittage et qui entraîne l'apparition de fissures à l'intérieur de la céramique après frittage. La différence de densité entre les deux phases est d'ailleurs bien visible à la figure 8 (1) et le changement de structure est flagrant à la figure 8 (2). Les différents paramètres cristallographiques et chimiques des deux phases sont comparés dans le tableau 2 [BoGD20, CATP08, Cham13, EGM05, FrSg16, YHKK06, YKKM05].

Paramètres	β -TCP ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)	α -TCP ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)
Ca/P	1,5	1,5
Masse volumique théorique	3,07 g/cm ³	2,86 g/cm ³
Groupe d'espace	R3 _c	P2 _{1/a}
Maille cristalline	Rhomboédrique	Monoclinique
Paramètres de maille	a = b = 10,429 Å	et a = 12,860 Å, b = 27,350 Å
	c = 37,380 Å	et c = 15,220 Å
	$\alpha = \beta = 90^\circ$ et $\gamma = 120^\circ$	$\alpha = \beta = 90^\circ$ et $\gamma = 120^\circ$

Tableau 2 : Paramètres cristallographiques et chimiques de l' α -TCP et du β -TCP [Cham18],[CaAz11].

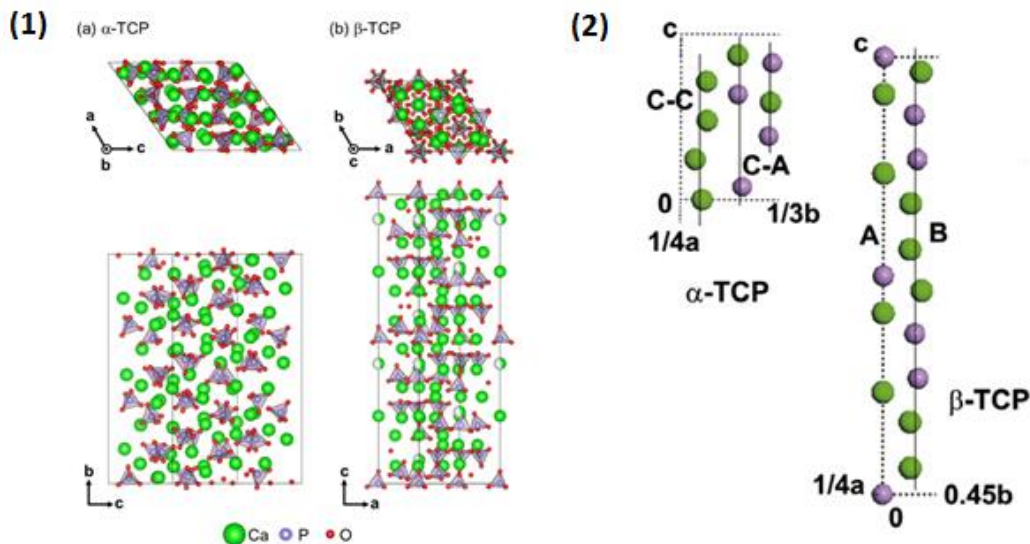


Figure 8 : (1) Structures cristallines de (a) α -TCP and (b) β -TCP. Les groupements PO_4^{3-} sont représentés par des tétraèdres [MKTN15].

(2) Projections fractionnaires des mailles d' α -TCP et de β -TCP sur le plan bc montrant la disposition des atomes dans les colonnes orientées dans la direction $[001]$. Vert : calcium ; Magenta : phosphore. Issus de [CaAz11].

La phase bêta du TCP possède une structure cristalline rhomboédrique (groupe d'espace R3c) (figure 8 (1)). Sa structure peut être décrite comme deux colonnes indépendantes, A et B qui longent l'axe cristallographique c. Ces colonnes sont composées de phosphore, de calcium et d'oxygène organisés selon les séquences suivantes : $-\text{P}(1)\text{O}_4-\text{Ca}(4)\text{O}_3-\text{Ca}(5)\text{O}_6-$ pour les colonnes A et $-\text{P}(3)\text{O}_4-\text{Ca}(1)\text{O}_7-\text{Ca}(3)\text{O}_8-\text{Ca}(2)\text{O}_8-\text{P}(2)\text{O}_4-$ pour les colonnes B (figure 8 (2)). Quant à la phase alpha du TCP, sa structure est également composée de deux types de colonnes, une nommée C-A et constituée de cations calcium et d'anions phosphate et une autre nommée C-C qui ne contient que des cations calcium (figure 8 (2)).

Il est donc clair que cette transition de phase limite le frittage du β -TCP. De plus, des techniques de découpe et traitement laser se développent pour pouvoir usiner et créer des

motifs sur des pièces céramiques en β -TCP [LGFO18, SFZG13]. En effet, l'usinage laser permet de façonner un tel matériau sans contact, sans pollution, avec une grande précision pour, par exemple, optimiser la topographie de surface afin d'améliorer la réponse cellulaire [LGFO18]. Or, la chaleur occasionnée par le laser décompose le β -TCP en α -TCP et les bienfaits sur le matériau sont perdus. Cette transition de phase peut également être négative d'un point de vue biologique puisque la phase α -TCP possède une plus grande solubilité dans les milieux biologiques. En effet, les valeurs de solubilité à 37 ° C pour l' α -TCP et le β -TCP sont de 0,24 mg.L⁻¹ et de 0,15 mg.L⁻¹, respectivement [CaAz11]. Par conséquent, sa présence conduit généralement à une résorption trop rapide, imprévisible et incontrôlée du substitut osseux. Cela peut causer des défaillances dans les dispositifs médicaux conçus avec ce matériau. La stabilisation du β -TCP à hautes températures est donc essentielle pour, à la fois, produire des pièces céramiques denses mais aussi permettre un usinage laser non destructif afin de produire des dispositifs médicaux adaptés et optimisés.

Actuellement, deux solutions sont envisagées pour optimiser la densification du β -TCP en évitant la présence problématique d' α -TCP. La première solution consiste à ajouter des additifs ou dopants au β -TCP, typiquement en substituant le calcium ou le phosphore au sein de la structure cristalline. En effet, même si la formule chimique du β -TCP est relativement simple, sa structure est plutôt complexe et remplie de sites disponibles pour l'incorporation d'ions [FGKO17]. Le dopage du β -TCP peut permettre d'augmenter la température de transition de phase en α -TCP et fritter les échantillons à une température plus élevée.

La deuxième solution envisagée pour améliorer la densification du β -TCP est l'adaptation du cycle de frittage (frittage en plusieurs étapes) ou de la méthode de frittage. En effet, il est parfois nécessaire d'employer des méthodes alternatives de densification comme le pressage isostatique à chaud (*Hot Isostatic Pressing* (HIP) [BDRT13]), le frittage micro-ondes [CTTS19, LSTH15, Tara12, TSHM14], le frittage flash (*flash sintering* [FPBD19, FrSg18]) ou encore le *Spark Plasma Sintering* (SPS) [ZLCL08]. Ces procédés permettent d'améliorer la densification à plus basse température et ainsi d'éviter l'utilisation de températures supérieures à la transition de phase en α -TCP. La plupart de ces techniques ont également l'avantage de réduire fortement les durées de frittage.

Les deux types de solution peuvent être envisagés simultanément comme le montrent Frasnelli *et al.* [FPBD19] (frittage Flash de Mg-TCP) ainsi que Tarafder *et al.* [TDBB15] (frittage micro-ondes de TCP dopé au magnésium et au strontium).

Dopage du β -TCP

L'addition d'éléments traces aux phosphates de calcium peut être employée pour différentes raisons comme pour modifier les propriétés mécaniques et cristallographiques ou pour influencer positivement la réponse biologique. En effet, il est possible de contrôler la solubilité du matériau, d'améliorer la résorption ou l'ostéoconduction/ostéoinduction ou de conférer des propriétés antibactériennes [BFTB13, BoGD20]. Des études se sont également portées sur le dopage pour conférer des propriétés magnétiques dans des applications d'hyperthermie locale pour traiter le cancer [SSPA17]. Pour ces raisons, il est intéressant d'incorporer des ions métalliques dans les structures des phosphates de calcium les plus étudiés, l'HA et le β -TCP. Parmi les deux, le dopage du β -TCP est beaucoup moins documenté au sein de la littérature. Effectivement, les liens entre le dopage, la stabilité thermique, la structure et les propriétés biologiques du β -TCP sont encore flous [DeHL07, FGK017].

Le dopage du β -TCP peut donc permettre d'augmenter sa stabilité thermique en stabilisant la structure par de la substitution ionique ou par l'addition d'espèces stabilisantes comme le $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ [RYSC02]. En effet, selon Vahabzadeh *et al.* [VaHB17], lors de la substitution ionique dans les sites du calcium, les éléments possédant des rayons ioniques plus faibles que celui du calcium (1,13 Å) diminueraient le volume de maille et augmenteraient la stabilité de la phase β -TCP. De cette manière, la transformation allotropique en phase α -TCP serait repoussée à une température plus élevée que la température habituelle de transformation. Par conséquent, il est préférable d'utiliser des dopants avec des rayons ioniques plus faibles que celui du calcium (Li^+ , Mg^{2+} , Si^{4+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} , B^{3+} ou encore Cu^{2+}) pour obtenir cette stabilisation thermique [VaHB17]. La figure 9 schématise le tableau périodique avec les rayons ioniques des différents éléments.

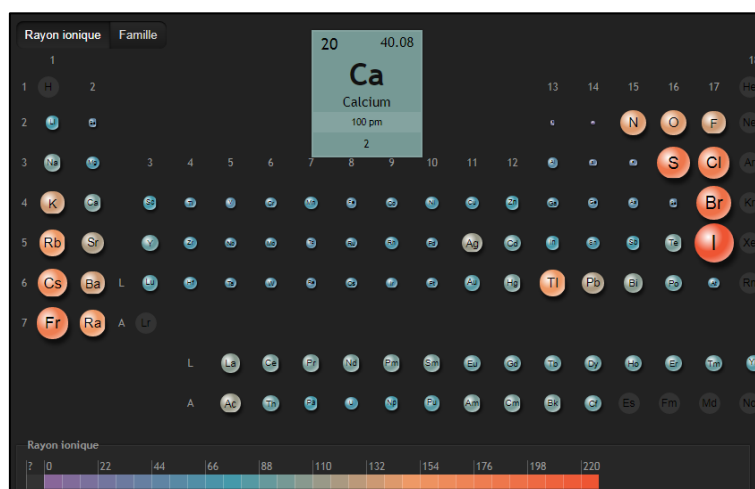


Figure 9 : Tableau périodique des rayons ioniques. Repris de [WEB03].

Cependant, certains articles de la littérature reportent la stabilisation thermique du β -TCP par le dopage d'atomes de plus grand rayon ionique que le calcium comme le strontium ou le potassium [BFGG97, MYHT09]. Le rayon ionique du dopant définit le site où il va être incorporé au sein de la structure du β -TCP. En effet, Yoshida *et al.* [YHKK06] ont établi un modèle de substitution des cations au sein du β -TCP selon leur valence. A l'aide de ce modèle, ils affirment que les ions monovalents substitueraient les ions calciums au sein des sites Ca(4) et s'incluraient également au sein des lacunes de ces sites. De la même manière, les ions divalents se substitueraient au sein des sites Ca(4) et Ca(5) du β -TCP tandis que les ions trivalents s'incrusterait aussi bien dans les sites Ca(4), Ca(5) et dans les lacunes des sites Ca(4). Ces différentes hypothèses se basent sur les changements des paramètres de mailles observés au sein du β -TCP lors de dopages ioniques et sont représentées à la figure 10.

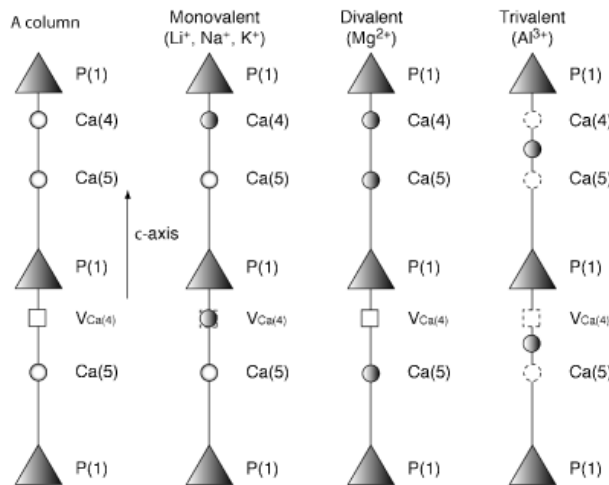


Figure 10 : Schématisation de la substitution au sein du β -TCP pour des ions monovalents, divalents et trivalents. Repris de [YHKK06].

La transition β -TCP en α -TCP peut également être affectée par un écart à la stœchiométrie. Lorsqu'on diminue le rapport Ca/P lors de la synthèse de β -TCP, cela engendre la présence de $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ qui aurait un effet stabilisant sur le β -TCP. En effet, une étude montre qu'un dopage de 3 % massiques en pyrophosphate de calcium permet d'augmenter la température de transition allotropique de 50 °C à 100 °C [RYSC02]. Cependant, même s'il permet de limiter la formation d' α -TCP, le pyrophosphate de calcium aurait un effet néfaste sur le frittage du β -TCP. Il provoquerait un grossissement exagéré des particules durant la calcination et la densité diminuerait fortement lorsque le rapport Ca/P décroît. Ce grossissement exagéré des particules durant le traitement thermique entraîne un grossissement des grains et donc une diminution des propriétés mécaniques [DeHL07]. Par conséquent, il faudrait idéalement limiter la présence du pyrophosphate de calcium au sein de la poudre de β -TCP et plutôt faire tendre le rapport Ca/P vers des valeurs égales ou supérieures à 1,5. De fait, selon Descamps

et al. [DeHL07], la présence d'hydroxyapatite inhiberait le grossissement des particules et permettrait ainsi une meilleure densification du matériau.

Types de dopage

Au sein de la littérature scientifique, deux principaux types de dopage sont reportés pour les phosphates de calcium. Le premier est le dopage par voie solide où une poudre de dopant(s) est mélangée avec une poudre de phosphate de calcium. Ce mélange est ensuite broyé durant de longues heures, avec ou sans solvant, pour être finalement calciné afin d'introduire le dopant au sein de la structure cristalline du matériau. Cette voie de dopage présente l'inconvénient de produire des poudres inhomogènes en composition, en distribution de taille et en microstructure en raison de la présence d'impuretés et de précurseurs n'ayant pas réagi. C'est pour ces raisons que le dopage par co-précipitation est privilégié dans la plupart des cas et notamment dans le cadre de cette thèse. Il consiste à introduire des pourcentages précis de dopants au sein des solutions de réactifs de départ lors de la synthèse de phosphate de calcium. De cette manière, les réactifs et les dopants sont mélangés de manière intime et homogène évitant les problèmes rencontrés lors du dopage en voie solide. Les phosphates de calcium dopés sont à la fois utilisés pour la réalisation de céramiques denses et poreuses mais aussi pour la production de revêtements sur des matériaux métalliques afin d'améliorer leurs propriétés biologiques [LuYC18].

Dopants reportés

Il existe de nombreux ions utilisés pour le dopage de β -TCP afin d'améliorer ses propriétés biologiques ou mécaniques. Ces derniers sont repris dans le tableau 3.

La liste dans le tableau 3 n'est pas exhaustive puisqu'il existe également des dopages pour des applications plus spécifiques comme la photoluminescence (europium [AdMS12]) ou l'utilisation d'éléments radioactifs (gallium [AdMS12]) mais ceux-ci s'éloignent du sujet de cette thèse. Les dopants pertinents dans le cadre de ce travail de recherche sont ceux pouvant, avant tout, améliorer la stabilité thermique du β -TCP. Dans un second temps, les éléments améliorant les interactions entre le β -TCP et le milieu biologique sont également envisageables.

Cations	Références
Li ⁺	[AdMS12, FBLG17, MYHT09, VaHB17]
Na ⁺	[AdMS12, BFTB13, MYHT09, ODAR06]
K ⁺	[AdMS12, BFTB13, MYHT09]
Ag ⁺	[AdMS12, BFTB13, CICC13, HTBB17, Khas02, LFJZ15, RFGE16, XiCE17]
Mg ²⁺	[AdMS12, BFGG97, RHLK04, WaYe17, XDBB08, BFTB13, BTPB09, CATP08, EGGM05, FrSg16, KaVF07, KMGM14, MYHT09]
Cu ²⁺	[AdMS12, BFTB13, GVDM18, XiCE17]
Mn ²⁺	[AcRa08, AdMS12, BFTB13, BoGB10, BTPB09, MCGP08, ReGN17, SRNT11, TVCP14]
Sr ²⁺	[AdMS12, BFGG97, WaYe17, BFTB13, BTDB10, BTPB09, DBRB12, JCNH05, MKTN15, TDBB15, TLHX18]
Zn ²⁺	[AdMS12, BFGG97, WaYe17, XDBB08, XiCE17, BFTB13, Danc16, FiBB12, IONI00, KGNF09, KMGM14, NHYS16, ReGN17]
Co ²⁺	[AdMS12, BFTB13, XiCE17]
Ni ²⁺	[AdMS12]
Pb ⁺	[AdMS12]
Ba ²⁺	[MKTN15]
Cd ²⁺	[MKTN15]
Ga ²⁺	[MFSD11]
Al ³⁺	[AdMS12, XiCE17, YHKK06]
B ³⁺	[BFTB13]
Cr ³⁺	[WMSS04]
Fe ³⁺	[AdMS12, LZZZ18, SSPA17]
Ti ⁴⁺	[BTBD11, SASG17, XiCE17]
Si ⁴⁺	[FiBB12, MMCC15, Pala07, PCCF09, QiNZ13]

Tableau 3 : Ions reportés utilisés pour dopage du β-TCP.

Afin de mieux choisir les dopants à étudier, il est indispensable de réaliser une étude bibliographique approfondie sur les différents cations étudiés dans la littérature pour le dopage du β -TCP et leurs effets sur le matériau final. Il existe peu d'études sur l'analyse en détails de la transition β -TCP en α -TCP avec une détection et une quantification de la phase α avec et sans dopant. Il n'existe pas non plus de revue comparant l'efficacité de plusieurs dopants sur la stabilisation de la phase bêta en fonction du taux de dopage, ce qui pourrait être intéressant pour choisir avec soin le dopant nécessaire. De plus, plusieurs études concernant la stabilisation du β -TCP par substitution ionique utilisent un dopage par voie solide, ce qui pourrait limiter l'efficacité du dopage. Il serait donc intéressant de réétudier certaines compositions déjà testées en utilisant un dopage par co-précipitation. A la connaissance de l'auteur, l'ensemble des dopants actuellement reportés influençant la transition allotropique β -TCP vers α -TCP sont Na^+ , Li^+ , K^+ , Ag^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Sr^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} et Si^{4+} [BFGG97, CaBi11, MYHT09], [RTSF06], [AcRa08, TVCP14], [ZWLY12]. Pour le moment, il n'a pas encore été prouvé avec certitude que d'autres cations influencent cette transition de phase. Comme l'objectif principal de cette thèse est de pouvoir améliorer la stabilité thermique du β -TCP, seuls les dopants cationiques reportés comme influençant la température de transition β -TCP vers α -TCP sont décrits plus en détails ci-dessous.

Le dopant cationique le plus étudié : Mg^{2+}

Dans la littérature, le dopant le plus incorporé au sein de la structure du β -TCP est sans aucun doute le magnésium. Il est vrai que le dopage au magnésium est actuellement celui qui présente les meilleurs résultats en termes de stabilisation du β -TCP. En effet, selon Enderle *et al.* [EGGM05], un dopage de 9,1 mol% de Mg^{2+} permet de déplacer la température de transition en α -TCP jusqu'à 1600 °C. Cela permet de fritter le β -TCP à hautes températures comme le montre le diagramme de phase pour le système $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (figure 11) proposée par Carrodeguas *et al.* [CATP08]. Marchi *et al.* [MDGB07] ont également montré qu'un dopage de 1,5 mol% en Mg^{2+} repousse la transformation de phase. Cette stabilisation thermique du β -TCP par le magnésium s'expliquerait par une contraction des paramètres de maille due à l'incorporation du magnésium de plus petit rayon ionique que le calcium. Cela entraîne une diminution du volume de maille et une augmentation de la stabilité de la phase β -TCP. La diminution des paramètres de maille avec le taux de dopage en magnésium est clairement représentée à la figure 12.

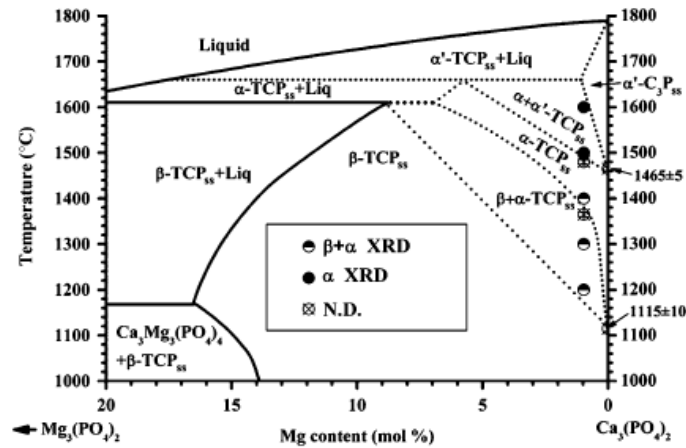


Figure 11 : Diagramme d'équilibre de phase du phosphate tricalcique dans le système $Mg_3(PO_4)_2 - Ca_3(PO_4)_2$ issu de [CATP08].

A partir d'environ 10 mol% de magnésium, le paramètre de maille *c* cesse de diminuer et augmente finalement avec le taux de dopage. Cela est dû au remplissage total des sites Ca(5) du β -TCP par le magnésium à 9,1 mol%. A plus haut taux de dopage, le magnésium commence à occuper les sites Ca(4) provoquant une augmentation du paramètre *c* jusqu'au taux de dopage maximum de 13,6 mol% [YHKK06], [BFGG97], [HaMS15]. Ces explications correspondent bien aux observations faites par Enderle *et al.* [EGGM05] et par Carrodegua *et al.* [CATP08]. En effet, ils affirment que la stabilité thermique maximum du Mg- β -TCP est atteinte avec un dopage de 9,1 mol% pour lequel se termine la diminution du paramètre de maille de l'axe *c*.

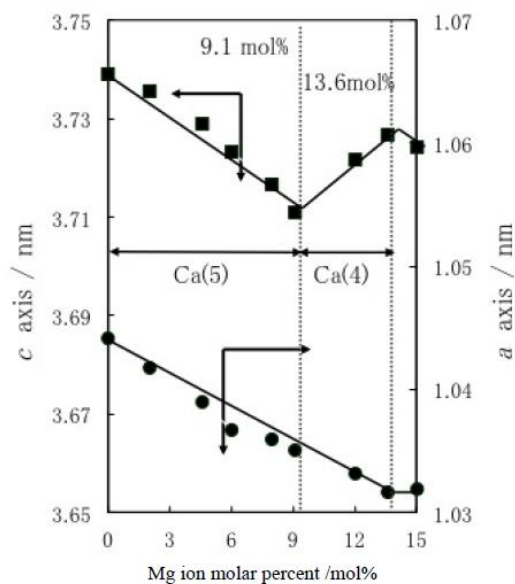


Figure 12 : Variation des paramètres de maille du β -TCP dopé au magnésium en fonction du pourcentage molaire en magnésium. Repris de [HaMS15] et [YHKK06].

Un autre avantage de l'utilisation du magnésium est qu'il permet également de diminuer la température de formation du β -TCP à partir de la phase amorphe A-TCP comme le montrent Cacciotti & Bianco [CaBi11]. L'incorporation d'ions Mg^{2+} permet donc d'élargir la plage de stabilité du β -TCP tant vers les basses températures (≈ 700 °C) que vers la température de transformation polymorphique (≈ 1120 °C). C'est d'ailleurs pour son influence sur la stabilité thermique du β -TCP que le magnésium est également étudié pour des co-dopages avec d'autres cations comme le zinc, le strontium ou le silicium [BFGG97, BTDB10, GCAB14, LaKo17, TDBB15].

En plus de sa capacité à augmenter la stabilité thermique du β -TCP, le magnésium a également un effet sur la croissance des particules lors du traitement thermique. En effet, il a été montré par Salma-Ancane *et al.* [SSIS14] que la taille de grain diminue lorsque le taux de dopage en magnésium augmente [RHLK04], ce qui est bénéfique pour le β -TCP puisque des grains plus petits ont tendance à améliorer les propriétés mécaniques des pièces céramiques.

En ce qui concerne les propriétés biologiques, le magnésium joue un rôle important *in vivo* notamment lors de la formation spontanée de liaisons osseuses sur les phosphates de calcium. Effectivement, il est clairement associé à la minéralisation des tissus calcifiés, il influencerait indirectement le métabolisme des minéraux et serait bénéfique pour la prolifération des ostéoblastes [AdMS12]. Du point de vue de la réalisation d'implants, la présence de magnésium réduirait la solubilité des pièces de β -TCP *in vivo* en créant une interface stabilisée avec les cellules. Il permettrait donc d'améliorer l'attachement et la croissance des cellules osseuses [XDBB08].

Cependant, d'autres dopants peuvent également augmenter la stabilité thermique du β -TCP et limiter la formation de l' α -TCP. Les différents autres dopants cationiques peuvent être classés selon leur charge : monovalents, divalents, trivalents et tétravalents.

Dopants monovalents

Sodium, potassium et lithium

Même si les dopants monovalents sont généralement moins étudiés que les dopants divalents, il a néanmoins été prouvé que le sodium, le potassium et le lithium permettent d'augmenter la stabilité du β -TCP. En effet, comme le montrent Matsumoto *et al.* [MYHT09], l'incorporation de ces ions monovalents dans la structure du β -TCP stabilise ce dernier et limite la formation de phase α -TCP en comparaison avec le β -TCP pur. Dans cette étude, la constante de formation de l' α -TCP a été mesurée en utilisant une méthode de courbe d'étalonnage par diffraction des rayons X. Comme le montrent les tableaux de la figure 13,

repris de Matsumoto *et al.* [MYHT09], cette constante de formation est fortement diminuée pour le β -TCP dopé avec les ions monovalents par rapport au β -TCP non dopé pour une même température. Selon Yoshida *et al.* [YHKK06], le taux de substitution maximum des cations monovalents au sein du TCP serait de 9,1 mol%.

(1)					(2)	0.05 mol%			0.20 mol%		
	1130 °C	1150 °C	1170 °C	1200 °C		1200 °C	1250 °C	1300 °C	1200 °C	1250 °C	1300 °C
β -TCP	0.348	0.515	1.033	1.548	Li-TCP	0.068	0.626	2.080	0.033	0.224	0.891
					Na-TCP	0.083	0.679	2.282	0.046	0.242	0.988
					K-TCP	0.107	0.754	2.860	0.049	0.267	1.234
					Mg-TCP	0.028	0.167	0.655	0.017	0.064	0.320

Figure 13 : (1) Constante de transformation du β -TCP en α -TCP pour le β -TCP non dopé et (2) constante de transformation du β -TCP en α -TCP pour le β -TCP dopé avec différents pourcentages molaires de différents dopants. Repris de [MYHT09].

Cependant, l'augmentation de la stabilité thermique du β -TCP dopé avec le sodium, le lithium et le potassium reste plus faible comparée à un dopage au magnésium à même taux de dopage. Par contre, les propriétés biologiques intéressantes du lithium, notamment au niveau de l'ostéogénèse [BFTB13], en font un candidat intéressant pour le dopage du β -TCP. En effet, Vahabzadeh *et al.* [VaHB17] ont montré que l'incorporation du lithium dans la structure du β -TCP améliore la prolifération des ostéoblastes et augmente déjà la densité des pièces formées avec des pourcentages de 0,65 et 1 % massique en lithium. De plus, ces auteurs confirment que la transformation de phase en α -TCP est inhibée jusqu'à 1250 °C au lieu de 1120 °C. Au vu des effets positifs engendrés par le lithium, des pièces céramiques en phosphate de calcium dopés au Li^+ pourraient être de bons candidats pour des substituts osseux [BFTB13].

Argent

Ce dopant possède des propriétés antibactériennes intéressantes qui peuvent être bénéfiques pour empêcher les infections liées à l'implantation de biomatériaux dans le corps humain. De fait, beaucoup de recherches ont reporté que le dopage à l'argent de CaP améliore les propriétés antibactériennes. La forte activité inhibitrice et les puissants effets antimicrobiens de l'argent sont largement reconnus. Cet ion métallique interagirait avec les groupements SH et thiols des protéines pour les désactiver [LFJZ15]. De plus, contrairement à des agents antimicrobiens organiques, l'argent est plus résistant thermiquement, les effets antimicrobiens sont plus persistants et il est plus sûr [AdMS12]. Plusieurs études ont d'ailleurs prouvé que l'incorporation d'argent au sein de CaP (HA et TCP) inhibe la croissance de bactéries sans provoquer d'effet cytotoxique [AdMS12, LFJZ15], [MSYH09]. La figure 14 montre l'efficacité du dopage à l'argent sur une population de bactéries [LFJZ15]. Néanmoins, il est essentiel de strictement contrôler l'incorporation d'argent lors de synthèses puisque

celui-ci peut éventuellement engendrer un effet cytotoxique à trop grandes concentrations [LuYC18].

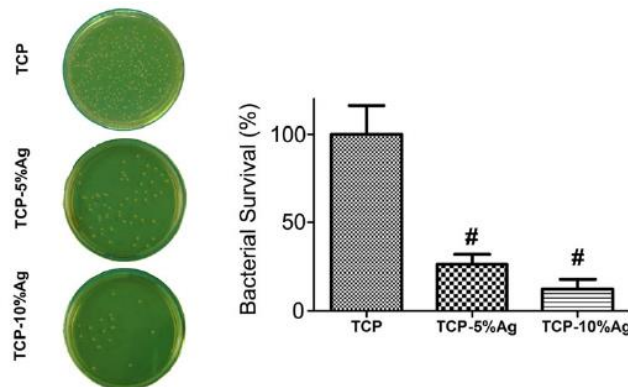


Figure 14 : Analyse in vitro des activités antibactériennes de biocéramiques de β -TCP dopées à l'argent sur une colonie de bactéries *Staphylococcus epidermidis*. Extrait de [LFJZ15].

Au niveau de l'incorporation au sein de la structure du β -TCP, le rayon ionique plus important de l'argent par rapport au calcium suggérerait que le volume global de la maille cristalline augmenterait avec le taux de dopage en argent. Selon Yoshida *et al.* [YHKK06], l'ion Ag^+ occuperait préférentiellement les sites Ca(4) et la lacune de celui-ci, ce qui est cohérent avec les explications liées à la figure 10. Selon ces mêmes auteurs, le taux maximum de substitution de l'argent au sein de la structure du β -TCP serait de 9,09 mol%, taux à partir duquel la présence d' Ag_3PO_4 est observée [YHKK06]. Au niveau de l'influence du dopage à l'argent sur les paramètres de maille, deux articles montrent deux comportements différents concernant la modification de l'axe a. Selon Hashimoto *et al.* [Khas02], les paramètres de maille de l'axe cristallographique a ne changeraient pas avec l'incorporation d'argent (figure 15 (a)), alors que Gokcekaya *et al.* [GUNE15] indiquent que ceux-ci diminueraient jusqu'à un dopage de 9,1 mol% en argent (figure 15 (b)). Cependant, les deux articles affirment que les paramètres de l'axe cristallographique c diminuent avec l'ajout en Ag^+ jusqu'à 9,1 mol% en argent (figure 15).

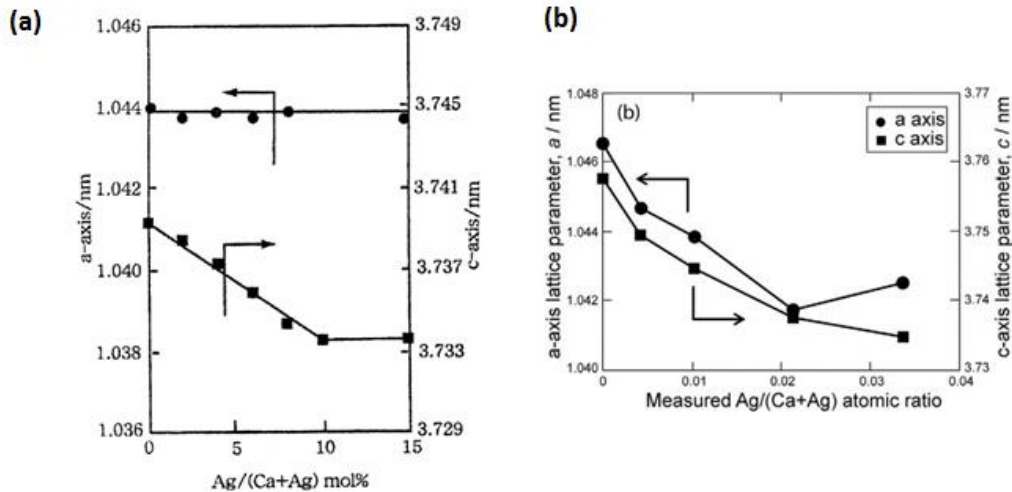


Figure 15 : Evolution des paramètres de maille *a* et *c* du β -TCP dopé selon la teneur en argent : (a) [Khas02] et (b) [GUNE15].

De plus, Gokcekaya *et al.* [GUNE15] montrent clairement que le dopage du β -TCP à l'argent permet de stabiliser la phase β [GUNE15]. En effet, comme l'indique la figure 16, la formation d' α -TCP est limitée à une même température de traitement lorsque la teneur en argent augmente. Ces auteurs sont les premiers à apporter une preuve de la stabilisation du β -TCP grâce à l'argent malgré de nombreuses suspicions préalables.

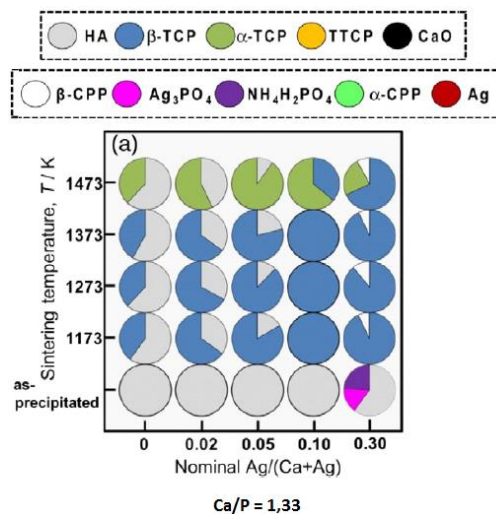


Figure 16 : Cartes de phases de β -TCP ($\text{Ca}/\text{P} = 1,50$) avec et sans addition d' Ag^+ avant et après frittage. Repris et modifié de [GUNE15].

Selon Liu *et al.* [LFJZ15], l'incorporation d'argent dans la structure ne modifierait pas les propriétés de cristallisation du β -TCP ni ses propriétés mécaniques [LFJZ15]. Un déplacement des pics de diffraction vers les plus petites valeurs 2θ est attendu en raison du rayon ionique plus important de l' Ag^+ comparé au Ca^{2+} .

Dopants divalents

En ce qui concerne le dopage du β -TCP avec des cations divalents, outre le magnésium, les plus étudiés sont le zinc, le strontium, le manganèse et le cobalt.

Zinc

Possédant un rayon ionique proche de celui du magnésium, le zinc se comporte de manière similaire lors de son incorporation dans la structure du β -TCP. En effet, il provoque une contraction des paramètres de maille a et c , donc une diminution du volume de maille jusqu'à 9,09 % atomique comme le montre la figure 17 [BFGG97].

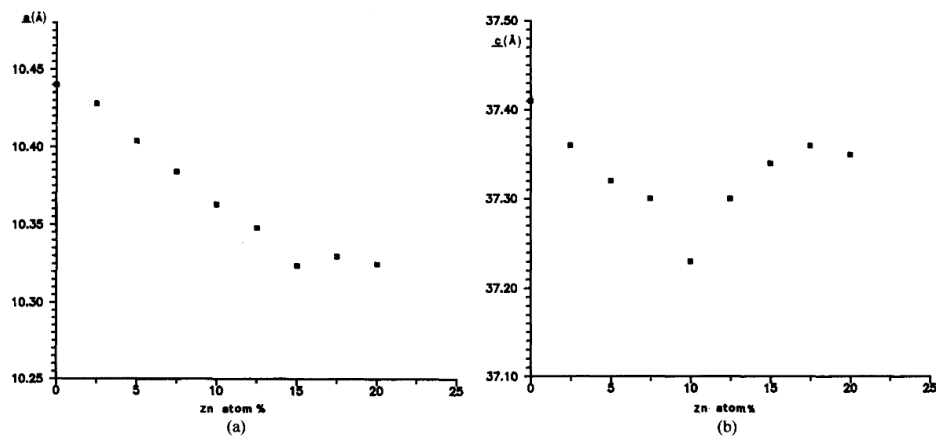


Figure 17 : Variation des axes cristallographiques (a) a et (b) c du β -TCP en fonction du taux de dopage en zinc. Repris de [BFGG97].

Selon Bigi *et al.* [BFGG97], le taux maximum de substitution du zinc dans la structure du β -TCP serait de 20 % atomique au sein des sites Ca(4) et Ca(5) comme pour le magnésium. Cette similarité avec le magnésium fait que le zinc augmente également la stabilité thermique de la phase bêta comme le confirment plusieurs articles [BFGG97, KMGM14, NHYS16, XDBB08]. La figure 18 montre d'ailleurs l'absence d' α -TCP pour du β -TCP dopé au Zn^{2+} après frittage 5 heures à 1300°C [NHYS16]. Le β -TCP dopé au zinc possède également de meilleures densités que le β -TCP non dopé, comme le montre la figure 19 [NHYS16].

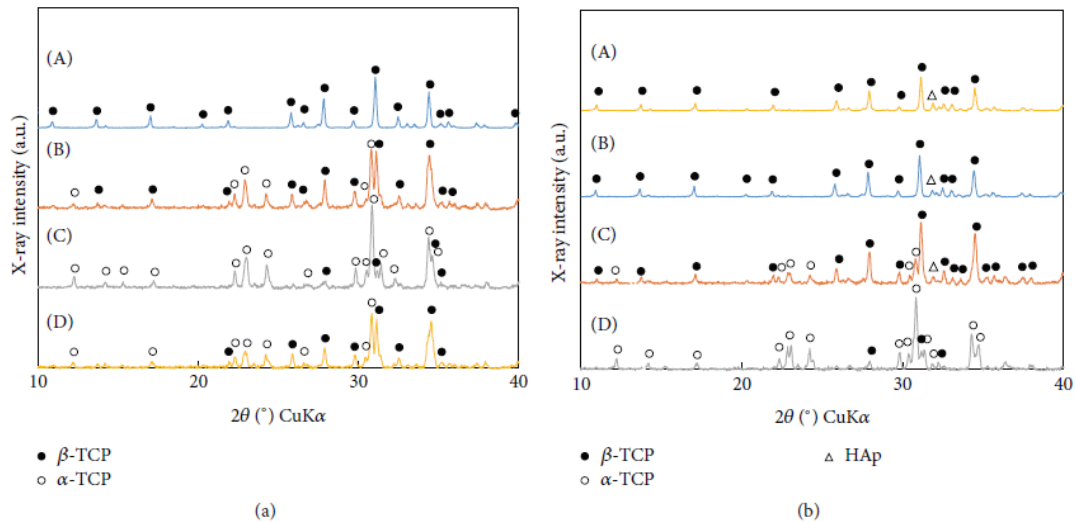


Figure 18 : Diffractogrammes des pièces de (a) β -TCP non dopé et (b) β -TCP dopé avec 10 mol % de zinc frittés 5 h à (A) 1000 °C ; (B) 1100 °C ; (C) 1200 °C et (D) 1300 °C. Repris de [NHYS16].

Cependant, la stabilisation par le zinc serait moins efficace qu’avec le magnésium comme l’indiquent plusieurs études [MKTN15], [KMGM14], [XDBB08]. Dans certains de ces articles, les taux de dopages pour le magnésium et le zinc ne sont pas identiques lors des comparaisons. Il serait donc intéressant et plus cohérent de comparer les effets de ces deux cations avec des mêmes taux de dopage.

Dans la littérature, le zinc est essentiellement utilisé pour promouvoir l’activité des ostéoblastes et stimuler la formation des os puisqu’il serait plus efficace que le magnésium dans ce cas-là [KMGM14, XDBB08]. En effet, la présence de zinc aide à stimuler la différenciation cellulaire. Un avantage supplémentaire du zinc est que la solubilité des pièces céramiques en β -TCP dopé au zinc est diminuée par rapport au β -TCP non dopé, ce qui permet de réduire le taux de dissolution d’éventuels implants osseux *in vivo*. Par conséquent, le zinc est un candidat à ne pas négliger comme dopant éventuel pour le β -TCP.

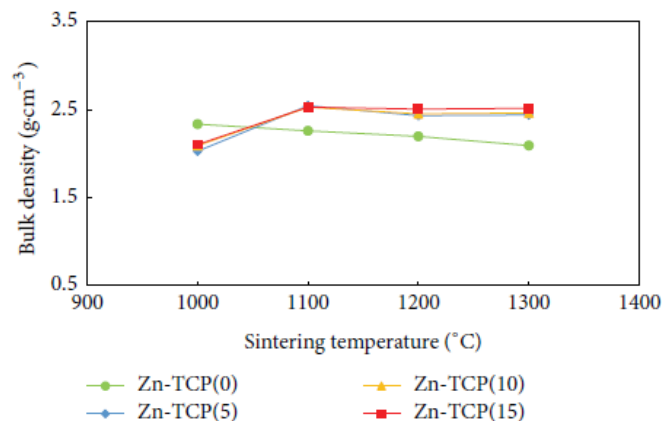


Figure 19 : Densité des pièces de β -TCP dopé et non dopé au zinc en fonction de la température de frittage. Repris de [NHYS16].

Strontium

Dans le cas du strontium, son rayon ionique plus important que celui du calcium entraîne un comportement de substitution différent par rapport aux autres cations divalents comme le magnésium et le zinc. En effet, le dopage au strontium du β -TCP provoque une augmentation linéaire des paramètres de maille a et c jusqu'à un taux de dopage maximum de 81,8 mol%, comme le montrent Bigi *et al.* [BFGG97] ainsi que Hashimoto *et al.* [HaMS15] à la figure 20 (a). Selon ces derniers, cette valeur de 81,8 mol% serait en accord avec les pourcentages totaux des ions positifs disponibles au sein des positions Ca(1), Ca(2) et Ca(3) dans la structure du β -TCP, ce qui impliquerait que le strontium s'incorporerait idéalement au sein de ces sites. Cependant, Renaudin *et al.* [ReJN09] suggèrent que le strontium, à des taux de dopage inférieurs à 5 % atomiques, se substituerait préférentiellement au niveau des sites Ca(4) du β -TCP. De plus, ces auteurs montrent une influence différente du strontium sur les paramètres de maille par rapport à Hashimoto *et al.* [HaMS15]. Effectivement, selon la figure 20 (b), l'incorporation d'ions Sr^{2+} provoque bien une augmentation du paramètre de maille a mais une diminution du paramètre c . Cette réduction due à l'introduction du strontium aurait un effet stabilisant de la phase β -TCP puisqu'elle permettrait de diminuer les distances interatomiques entre le site Ca(4) et les oxygènes associés. Il y a donc, actuellement, certaines contradictions concernant le mécanisme de substitution du strontium au sein du β -TCP, même si tous les auteurs s'accordent à dire que celui-ci possède un effet inhibiteur sur la conversion en phase α -TCP.

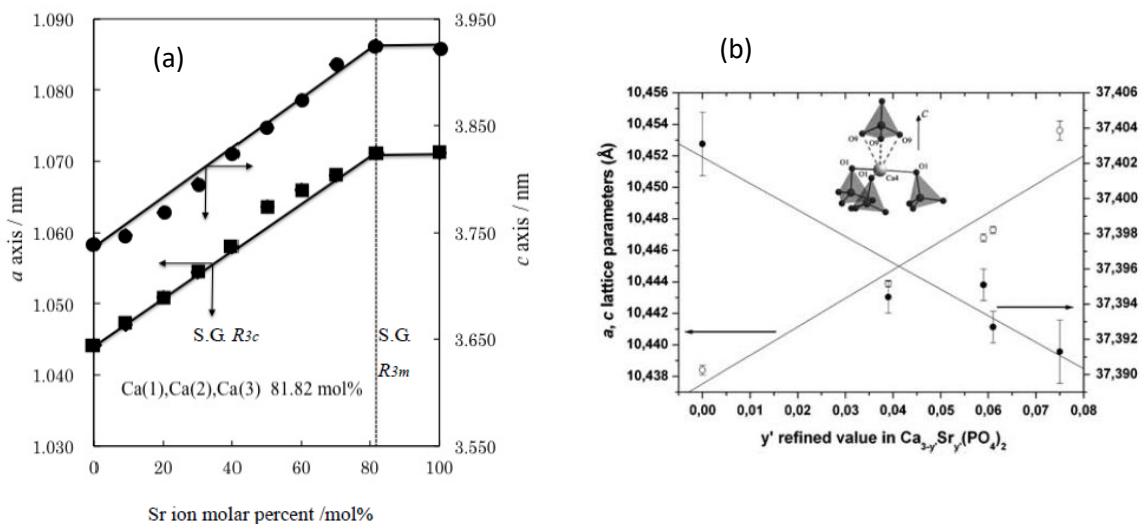


Figure 20 : Variation des paramètres de maille a et c du Sr- β -TCP en fonction du taux de dopage en strontium. Repris de (a) Hashimoto *et al.* [HaMS15] et (b) Renaudin *et al.* [ReJN09].

Les bonnes propriétés biologiques du strontium ont été démontrées par différents articles de la littérature. En effet, la présence de ce cation au sein de CaP favoriserait l'action des ostéoblastes ainsi que la formation osseuse et conserverait la bonne biocompatibilité des

pièces produites [BFGG97, BFTB13, WaYe17]. D'ailleurs, le strontium est utilisé pour le traitement de l'ostéoporose et est naturellement présent dans les os [ReJN09, ReZI21]. De plus, le strontium inhiberait la résorption des phosphates de calcium dans lesquels il est incorporé et permettrait d'améliorer légèrement les propriétés mécaniques des pièces céramiques formées [DBRB12, TLHX18]. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la prise orale de médicaments à base de strontium améliorerait la formation des os, la densité minérale de ceux-ci mais réduirait également leur résorption, évitant de trop grandes pertes osseuses [ReJN09]. Le Sr^{2+} est donc un sérieux candidat pour doper le β -TCP et améliorer ses propriétés.

Manganèse

Pour poursuivre avec la série des cations divalents, le manganèse est également un dopant étudié au sein de la littérature. En raison de son rayon ionique plus faible que celui du calcium, son incorporation au sein de la structure du β -TCP provoque une diminution des paramètres de maille a et c ainsi que du volume de maille comme le montre la figure 21 [TVCP14]. La substitution du manganèse est donc similaire à celle du magnésium et du zinc au sein des sites Ca(4) et Ca(5) de la phase β -TCP.

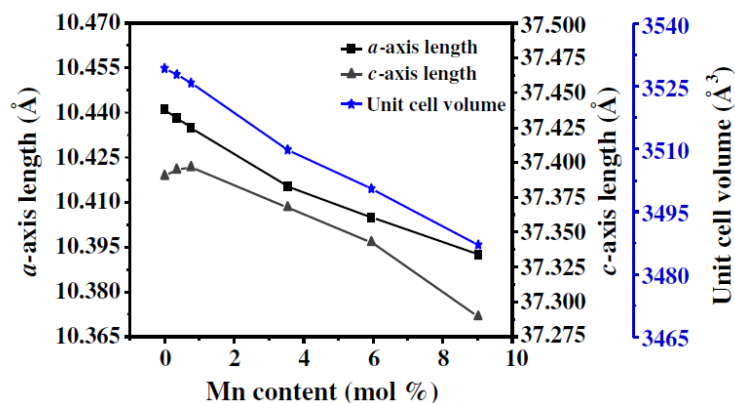


Figure 21 : Influence du taux de dopage du manganèse sur les axes cristallographiques a et c et sur le volume de maille du β -TCP. Repris de [TVCP14].

La présence de manganèse influence donc aussi la stabilité thermique du β -TCP de la même manière que le Mg^{2+} et le Zn^{2+} . Cela est clairement observé par Acchar et Ramalho [AcRa08] qui montrent qu'un frittage d'1 h à 1300 °C du β -TCP dopé au manganèse ne provoque pas l'apparition de la phase alpha (figure 22 (a)), contrairement au β -TCP non dopé (figure 22 (b)). Donc le Mn^{2+} est un agent de frittage efficace pour le β -TCP, car il permet de retarder sa transformation de phase au-delà de 1300 °C.

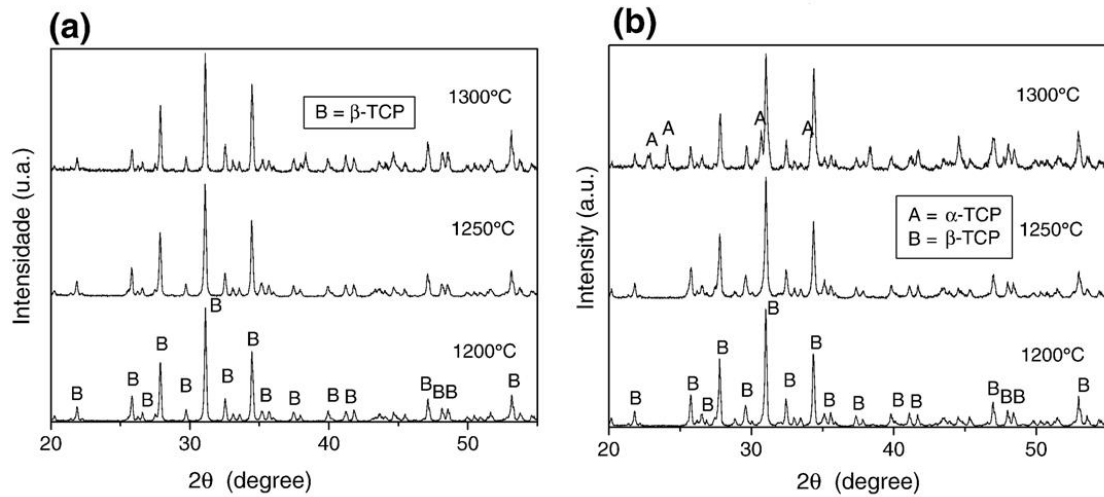


Figure 22 : Diffractogrammes de pièces de (a) Mn-β-TCP (5 wt%) et (b) β-TCP frittés 1 h à 1200, 1250 et 1300 °C. Repris de [AcRa08].

Comme le dopage au manganèse permet de fritter le β-TCP à plus haute température, la densité des pièces céramiques formées est améliorée comme le montrent Acchar et Ramalho [AcRa08] à la figure 23. En effet, l'incorporation de Mn^{2+} a permis de produire des échantillons plus denses avec des valeurs de porosité plus faibles. La densité relative augmente de 70 à 83% grâce au dopage au manganèse (5 % massique). Cette augmentation de densité a inévitablement un effet positif sur les propriétés mécaniques des pièces céramiques en β-TCP dopé.

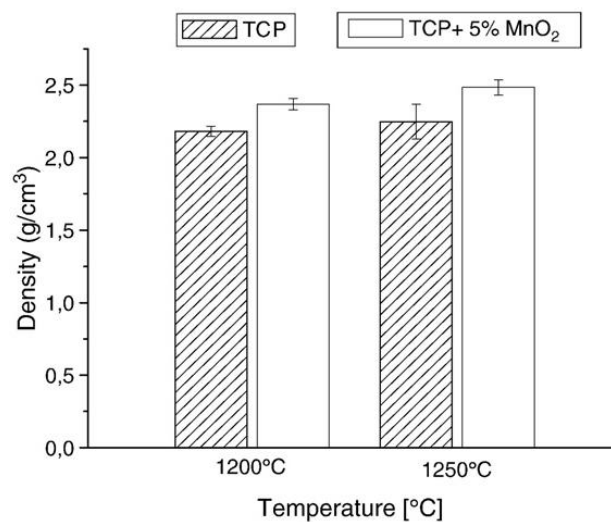


Figure 23 : Effet du dopage au manganèse sur la densité de pièces de TCP frittées. Repris de [AcRa08].

Comme les autres cations divalents précédents, le manganèse permet d'améliorer les propriétés biologiques et la bioactivité du β-TCP. En effet, Torres *et al.* [TVCP14] montrent que l'incorporation de petites quantités de manganèse (0,76 mol%) dans la structure du β-TCP améliore la minéralisation des os, augmente la prolifération des ostéoblastes et maintient la

viabilité des cellules. Pour ces différentes raisons, le β -TCP dopé au manganèse serait un candidat prometteur pour des applications de réparations osseuses.

Cobalt

Le cobalt est un cation moins étudié mais qui influence également la stabilité thermique du β -TCP. En effet, Zhang *et al.* [ZWLY12] ont montré qu'un dopage de 2 mol% en cobalt permet d'éviter l'apparition de la phase α -TCP alors que celle-ci est présente pour le β -TCP non dopé pour un frittage de 3 heures à 1100 °C (figure 24 (1)). Grâce à ces résultats, il peut donc être affirmé que l'incorporation de cobalt au sein de la structure du β -TCP stabilise la phase bêta et améliore donc la densification des pièces céramiques produites. Cet effet positif sur la densification est probablement dû à la similarité de rayon ionique entre le cobalt et le zinc. Cela voudrait donc dire que les ions Co^{2+} se substitueraient au calcium sur les mêmes sites que le zinc et le magnésium, provoquant la stabilisation de la phase bêta due aux plus petites distances de liaisons Co-O par rapport aux liaisons Ca-O. Il est clair que la présence de cobalt provoque une diminution du volume de maille et un déplacement des pics de diffraction aux rayons X vers des plus hautes valeurs de 2θ [ZWLY12].

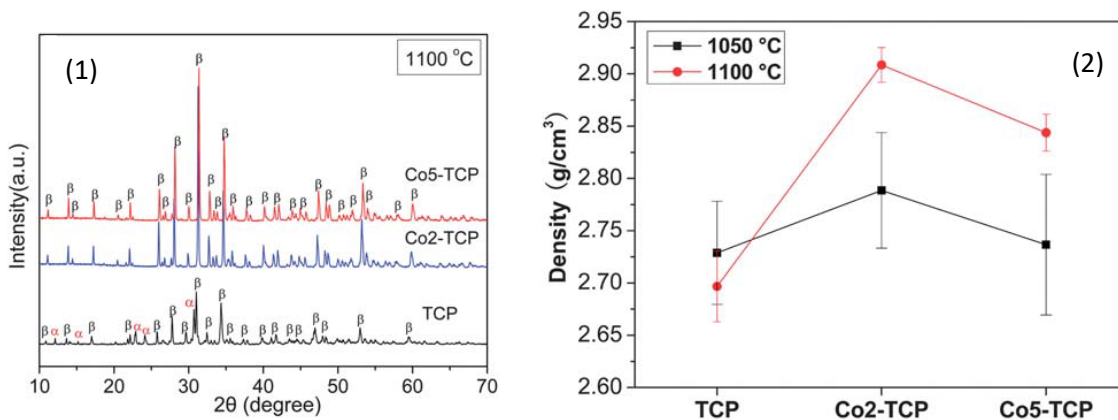


Figure 24 : (1) Diffractogrammes de poudre de TCP non dopé et dopé au cobalt après un frittage de 3 h à 1100 °C. α : α -TCP et β : β -TCP (2) Densités de céramiques Co-TCP à différents taux de dopage en cobalt frittées à différentes températures. Repris de [ZWLY12].

L'augmentation de stabilité thermique provoquée par le cobalt a une influence directe sur la densité des pièces céramiques comme l'indique la figure 24 (2). En effet, la présence de Co^{2+} améliore les densités des pièces céramiques à plus hautes températures grâce à l'absence de la phase α -TCP [ZWLY12].

Même si le cobalt permet d'améliorer la densité du β -TCP, il est principalement testé pour sa capacité à optimiser les propriétés biologiques des implants en céramiques et surtout le potentiel angiogénique (c.-à-d. la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants). De fait, Zhang *et al.* [ZWLY12] ont montré que le dopage au cobalt améliore le potentiel angiogénique *in vitro* des pièces céramiques par rapport au β -TCP non

dopé. Le cobalt permettrait de promouvoir l'expression du facteur de croissance vasculaire des cellules responsables de la formation des os. De plus, la même étude témoigne de l'excellente cytocompatibilité du Co-TCP et de son potentiel pour la fabrication de substituts osseux aux propriétés mécaniques et biologiques améliorées [ZWLY12]. Cependant, il faut être relativement prudent quant à l'utilisation du cobalt puisqu'il est cytotoxique et génotoxique [BFTB13, Cumm18].

Cuivre

Un dopant divalent possède également des propriétés antibactériennes proches de celles de l'Ag⁺ : le cuivre. Effectivement, les ions Cu²⁺ et Ag⁺ sont connus pour ne pas être cytotoxiques à faibles concentrations et pour posséder une activité antimicrobienne et antibactérienne [LaKo17]. Cependant, contrairement à l'argent, le cuivre est naturellement présent dans le corps humain à hauteur d'environ 100 mg pour un adulte de taille moyenne. De plus, il joue un rôle essentiel dans plusieurs procédés physiologiques et fonctions du corps comme le métabolisme du fer ou l'angiogenèse (c.-à-d. la formation des vaisseaux sanguins). Une carence en cuivre peut notamment engendrer des malformations squelettiques. C'est pour ces différentes raisons que le cuivre est utilisé dans le domaine biomédical comme, par exemple, dans les implants en CaP pour améliorer l'activité et la prolifération de ostéoblastes [Cumm18].

Le cuivre, cation divalent et de rayon ionique proche du zinc, se substituerait au calcium dans les sites Ca(4) et Ca(5) indiqués par Yoshida *et al.* [YHKK06], même si le site Ca(5) serait privilégié selon Matsumoto *et al.* [MSYH09]. Ces mêmes auteurs ont étudié la possibilité d'un co-dopage Ag-Cu pour le β -TCP et ont montré que cette combinaison permet d'atteindre de meilleures propriétés antimicrobiennes tout en ayant une cytotoxicité relativement faible. De plus, selon l'article cité, le cuivre stabiliserait la phase β -TCP. Cela est également montré par Cummings *et al.* [Cumm18] à la figure 25 avec une comparaison entre le β -TCP dopé au cuivre et le β -TCP non dopé. Cette étude montre que la présence de cuivre au sein du β -TCP permet d'augmenter la stabilité thermique de celui-ci et de diminuer l'impact de la température de frittage sur la porosité. En effet, les auteurs montrent que le remplacement du calcium par le cuivre, de rayon ionique plus petit, cause un retrait structurel du β -TCP qui limite la transformation polymorphique en α -TCP [Cumm18].

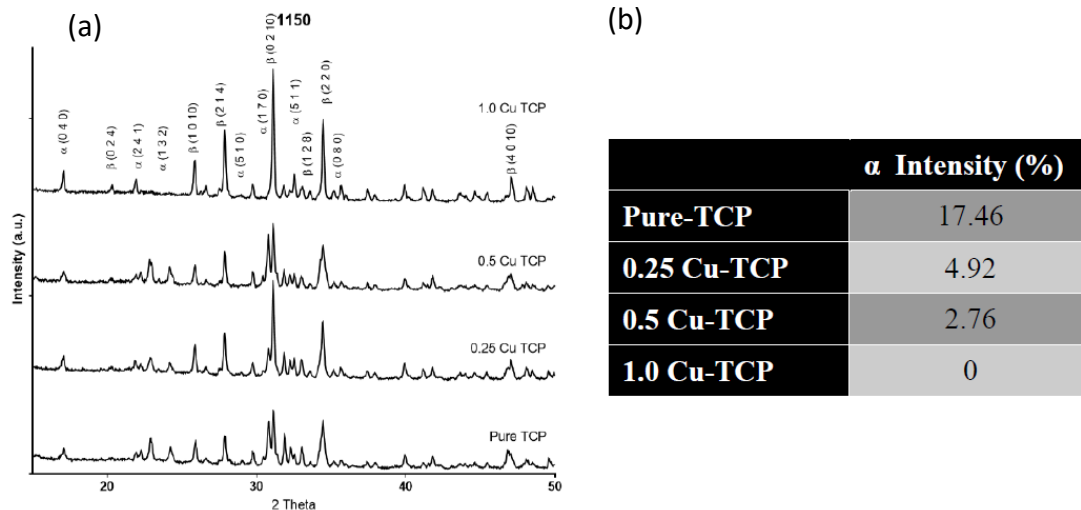


Figure 25 : (a) Diffractogrammes de poudres de TCP calcinées 2 h à 1150 °C et (b) tableau reprenant les pourcentages d'intensité de la phase α -TCP dans les échantillons après calcination. Repris de [Cumm18].

En plus de stabiliser la phase β -TCP, le cuivre provoque une réduction de la réponse inflammatoire par les cellules d'ostéoblastes d'origine humaine [Cumm18]. Par conséquent, le cuivre est un dopant intéressant dans le but d'améliorer la stabilité thermique du β -TCP mais aussi pour lui conférer des propriétés antibactériennes.

Un cation tétravalent : le silicium

Finalement, le dernier cation actuellement reporté comme influençant la stabilité thermique du β -TCP est le silicium. Cependant, le Si^{4+} favoriserait davantage la phase α -TCP que la phase β -TCP. En effet, selon Bohner et Lemaître [BLLD96], la présence de silicium lors de la synthèse de β -TCP diminuerait la température de transition de phase en dessous de 1050 °C. De plus, Reid *et al.* [RTSF06] ont clairement démontré que le Si^{4+} peut être utilisé pour synthétiser de l' α -TCP à plus basse température. Comme le montre la figure 26, à des taux de dopage en silicium supérieurs à 1,14 % massiques, seule la phase α -TCP est détectée, alors qu'en dessous de ce pourcentage la phase bêta est présente.

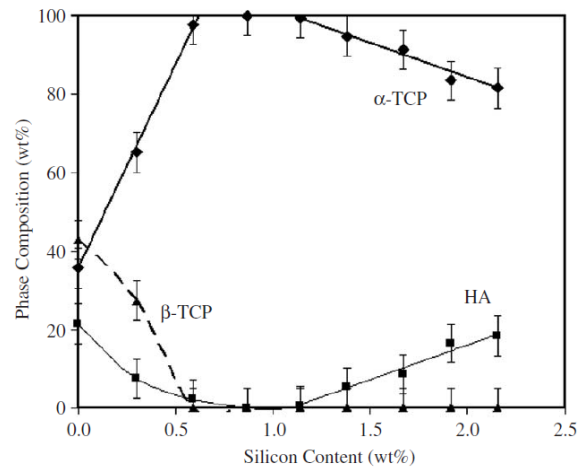


Figure 26 : La composition de phase en fonction de la teneur en silicium pour du β -TCP dopé avec un rapport de Ca/(P+Si) de 1,50 après frittage pendant 2 h à 1250°C. Repris de [RTSF06].

Selon Sayer *et al.* [SSRC03], le Si^{4+} se substituerait au phosphore au sein de la structure cristalline du β -TCP formant une phase $\text{Ca}_3(\text{P}_{0,9}\text{Si}_{0,1}\text{O}_{3,95})_2$ ou $\text{Ca}_{3,08}(\text{P}_{0,92}\text{Si}_{0,08}\text{O}_4)_2$. Ce mécanisme de substitution différent par rapport aux cations divalents serait la cause de l'effet inverse sur la stabilité thermique du β -TCP. Par conséquent, malgré des propriétés biologiques intéressantes comme une diminution du taux de dissolution du β -TCP et une activité de biominéralisation supérieure ([PSJJ15, SSRC03]), le β -TCP dopé au silicium ne permettrait pas de stabiliser la phase bêta et limiterait les densités ainsi que les propriétés mécaniques des pièces céramiques fabriquées.

Récapitulatif du dopage

Le tableau 4 récapitule l'influence sur la stabilisation thermique et les propriétés biologiques des cations mentionnés ci-dessus.

Cations	Stabilisation thermique du β -TCP	Propriétés biologiques
Na^+	+	Rôle dans l'adhésion cellulaire ainsi que dans le métabolisme osseux et le processus de résorption
K^+	+	Contribue à la régulation du processus biochimique et la nucléation minérale de l'apatite
Li^+	+	Améliore la prolifération des ostéoblastes
Ag^+	+	Activité antimicrobienne sur diverses bactéries
Mg^{2+}	+++ (maximum à 9,1 mol%)	Améliore l'ostéoconductivité et la résorption
Zn^{2+}	++ (maximum à 9,1 mol%)	Augmente l'activité des ostéoblastes et réduit l'activité des ostéoclastes
Sr^{2+}	++ (maximum à 9,1 mol%)	Raccourcit la période de cicatrisation osseuse et améliore l'ostéointégration de l'implant
Mn^{2+}	++ (maximum à 9,1 mol%)	Améliore la bioactivité et accélère la minéralisation osseuse
Co^{2+}	+	potentiel angiogénique in vitro amélioré
Cu^{2+}	+	Activité antibactérienne
Si^{4+}	- (favorise la phase α -TCP)	Favoriser l'apposition osseuse, la croissance osseuse et la dégradation à médiation cellulaire

Tableau 4 : Influence sur la stabilisation thermique et les propriétés biologiques des différents cations mentionnés.

L'angiogenèse étant le processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants et l'ostéogenèse le processus par lequel s'élabore le tissu osseux. Un seul + correspond à une stabilisation thermique modérée de la phase β -TCP et +++ correspond à une forte stabilisation thermique.

Co-dopage

Il est clair que le dopage ionique du β -TCP est intéressant pour améliorer ses propriétés mécaniques et biologiques. De plus en plus d'études se penchent sur l'incorporation simultanée de plusieurs ions au sein de la structure du β -TCP [BTBD11, LaKo17, XDBB08] puisqu'il est intéressant de tenter d'allier les propriétés complémentaires de différents dopants. Actuellement, différentes compositions sont reportées avec notamment des co-dopages magnésium-zinc [BFGG97], magnésium-strontium [BTDB10, TDBB15], magnésium-silicium [GCAB14], magnésium-strontium-silicium [LaKo17], argent-zinc et argent-cuivre [LyDu15, MSYH09], fer-zinc [SPAM20] ou encore gadolinium-dysprosium [LaKo17]. Dans le cas du co-dopage avec du Mg^{2+} , le magnésium est typiquement utilisé pour son excellente stabilisation thermique du β -TCP tandis que l'autre cation présent est introduit pour les propriétés biologiques. Dans un autre article de Tarafder *et al.* [TDBB15], il est confirmé que le magnésium serait à l'origine de la disparition de la phase α -TCP à hautes températures au sein d'un co-dopage Mg-Sr du β -TCP. Le strontium aurait surtout un rôle sur l'ostéogenèse en stimulant la différenciation des cellules concernées lors du renouvellement osseux.

Parmi les autres co-dopages reportés, l'argent et le cuivre sont typiquement choisis pour leurs propriétés antibactériennes afin de combattre les infections après implantations. En faibles quantités, ces deux éléments sont non-toxiques pour les cellules humaines mais très mortels pour les bactéries [LaKo17]. Matsumoto *et al.* [MSYH09] ont, notamment, étudié le co-dopage du β -TCP à l'aide d'argent, de cuivre et de zinc en voie solide. Plus précisément, ils ont testé les compositions AgZn-TCP et AgCu-TCP et analysé l'incorporation des cations au sein de la structure ainsi que leur comportement biologique. Il ressort de cette étude que les ions Ag^+ auraient substitué le calcium aux sites Ca(4) et comblé les lacunes de ce site au sein de la structure du β -TCP. Le taux maximum de substitution est bien de 9,09 mol% car le rapport de chaque site de Ca(4) et des lacunes est de 4,55 mol%, confirmant les informations mentionnées précédemment. Le zinc et le cuivre peuvent également être complétés avec l'argent au sein de la structure du β -TCP jusqu'à 9,09 mol% en Zn^{2+} ou Cu^{2+} . De plus, l'évolution des paramètres de maille avec le taux de dopage permettrait d'affirmer que les ions Zn^{2+} et Cu^{2+} ne substitueraient seulement le calcium qu'aux sites Ca(5) alors que l'argent aurait complètement substitué les sites Ca(4) et les lacunes de ce site (figure 27).

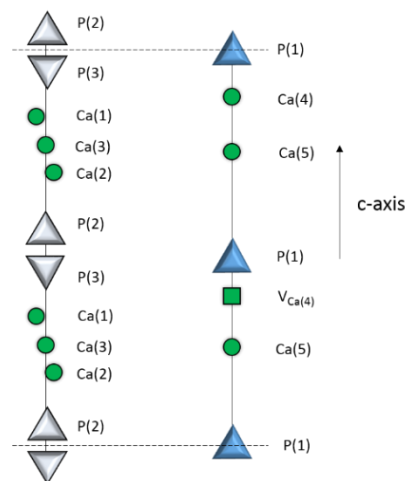


Figure 27 : Schématisation de la structure du β -TCP. Reproduit à partir de [YHKK06].

Ces résultats pourraient être applicables à d'autres cations et au dopage par co-précipitation. Il est donc intéressant, dans le cadre de cette thèse, de s'inspirer de ces différents travaux et de tester de nouvelles compositions de dopage, d'un et plusieurs ions, pour tenter d'allier stabilité thermique, biocompatibilité et bioactivité des pièces céramiques en β -TCP. De plus, peu d'études se penchent sur le dopage du β -TCP avec trois cations ou plus. Parmi celles-ci, un co-dopage Gd-Ce-Tb conférant des propriétés magnétiques et photoluminescentes [OsDT11] ainsi qu'un co-dopage Mg-Sr-Si pour tenter d'améliorer les propriétés physiques, mécaniques et biologiques du β -TCP [BTBD11] ont été investigués. Il est donc pertinent d'étudier le co-dopage avec davantage de cations et leur influence sur les propriétés du

β -TCP. Le tableau 5 reprend les différents co-dopages cationiques du β -TCP reportés dans la littérature.

Co-dopages répertoriés	Références
$Mg^{2+} + Sr^{2+}$	[BTDB10, TDBB15]
$Mg^{2+} + Zn^{2+}$	[BFGG97]
$Mg^{2+} + Si^{4+}$	[GCAB14]
$Ag^+ + Cu^{2+}$	[MSYH09]
$Ag^+ + Zn^{2+}$	[MSYH09]
$Fe^{3+} + Zn^{2+}$	[SPAM20]
$Gd^{3+} + Dy^{3+}$	[LaKo17]
$Gd^{3+} + Ce^{3+} + Tb^{3+}$	[OsDT11]
$Mg^{2+} + Sr^{2+} + Si^{4+}$	[BTBD11]

Tableau 5 : Co-dopages cationiques du β -TCP reportés dans la littérature.

1.3. Conception des substituts osseux en céramique

Comme écrit précédemment, les matériaux de substitution osseuse peuvent prendre diverses formes, parmi lesquelles des granules, des macroporeux et des pâtes/ciments osseux. Le choix de la formulation dépend de l'application, du type de défaut osseux, du site d'implantation et de sa géométrie, des préférences des cliniciens ou de la disponibilité du matériau. Le type de substitut osseux le plus étudié actuellement est probablement les macroporeux. Ils sont généralement utilisés pour combler de grands défauts osseux ou des défauts avec des géométries très bien définies. Ils offrent différents avantages par rapport à d'autres types de formulations de greffe osseuse. Bien que les granules permettent généralement un meilleur renouvellement osseux, les macroporeux présentent une stabilité mécanique plus élevée et une manipulation plus aisée. De plus, leur géométrie bien définie peut éviter les problèmes liés à d'éventuelles extrusions incontrôlées des pâtes et ciments. En effet, dans certains cas, les pâtes peuvent être extrudées au-delà des limites des défauts osseux, conduisant à leur non-dissolution ou à l'endommagement des tissus environnants [Bohn14, GKIW18]. Pour ces raisons, les macroporeux sont des candidats de choix pour le développement de substituts osseux en céramique. La conception de macroporeux en céramique est abordée en détails dans ce sous-chapitre.

Les propriétés des céramiques, notamment des hauts modules d'élasticité et des résistances à la fatigue et à la rupture élevées, donnent lieu à des exigences de conception spécifiques pour les substituts osseux en biocéramiques [FBLG17, Sain15]. La conception de macroporeux

induit inévitablement une diminution des propriétés mécaniques et de l'intégrité structurale par rapport à des pièces entièrement denses. Cependant, la porosité au sein des implants osseux est essentielle pour fournir une large surface de contact avec les fluides biologiques, afin de permettre l'infiltration du sang et des cellules et pour optimiser la résorption du substitut [WoMO16]. La limitation mécanique des macroporeux est le sujet de plusieurs recherches pour atteindre des propriétés proches de celles de l'os naturel. Un des résultats de ces recherches montre qu'il ne serait pas nécessaire de former des implants avec une solidité mécanique égale à celle de l'os naturel. De fait, après implantation, les cellules à la surface de l'implant formeraient un biocomposite entre le tissu croissant et le support osseux, ce qui augmenterait significativement la solidité de ce dernier (de ± 10 à ± 30 MPa en compression pour un implant en HA) [ChLi08].

Le contrôle du taux de résorption est aussi une préoccupation des chercheurs. Ce contrôle peut être réalisé de deux manières. La première approche est d'optimiser la géométrie du substitut en incorporant des pores ou des canaux interconnectés dans le matériau. Ces deux facteurs critiques, la taille des pores et leur interconnexion, influencent la formation osseuse. La taille des canaux interconnectés doit pouvoir permettre la colonisation des vaisseaux sanguins et des cellules afin de faire croître le tissu osseux et dégrader le substitut [Bohn10]. Les pores sont nécessaires pour la migration et la prolifération des ostéoblastes et des cellules associées tandis que l'interconnexion fournit un canal pour la distribution et la migration cellulaire, toutes deux primordiales pour la formation de nouveaux vaisseaux sanguins *in vivo*. Une interconnexion incomplète pourrait limiter cette formation et des pores trop petits obstrueraient l'adhésion cellulaire et la croissance des os. Plusieurs équipes ont investigué dans le but de trouver la taille de pores minimale requise qui devrait être d'environ 100 μm en raison de la taille des cellules et des exigences de migration et de transport. Cependant, des tailles de pores comprises entre 300 et 500 μm sont recommandées pour des taux de croissance osseuse optimaux tout en conservant une bonne intégrité mécanique au site d'implantation [ChLi08]. La maîtrise de la densité, de la taille des grains et de la porosité détermine également le comportement du substitut *in vivo*. Le tableau 6 résume les paramètres de conception idéaux des supports osseux. Bien sûr, ceux-ci sont dépendants du biomatériau choisi, du site anatomique d'implantation, des charges mécaniques présentes et du taux d'incorporation désiré [ChLi08].

Paramètres	Exigences
Porosité	La plus importante possible sans compromettre les propriétés mécaniques.
Taille des pores	300-500 μm
Structure des pores	Interconnectés
Propriétés mécaniques : <ul style="list-style-type: none"> Os spongieux : <ul style="list-style-type: none"> - Tension et compression Os compact : <ul style="list-style-type: none"> - Tension - Compression 	Résistance : 5-10 MPa ; Module : 50-100 MPa Résistance : 80-150 MPa ; Module : 17-20 GPa Résistance : 130-220 MPa ; Module : 17-20 GPa Ténacité : $6-8 \text{ MPa}\sqrt{m}$
Propriétés de dégradation : <ul style="list-style-type: none"> Temps de résorption Mécanisme Biocompatibilité Stérilisabilité 	Adapté selon l'application. Dissolution dans le milieu physiologique. Pas d'inflammation chronique. Doit être stérilisé sans altérer les propriétés.

Tableau 6 : Paramètres idéaux de conception de supports osseux. Repris et modifié de [ChLi08].

La deuxième approche pour contrôler le taux de résorption est la modification de la composition du biomatériau. Celle-ci peut se faire en ajoutant des additifs ou en réalisant des mélanges de phases ou de composés pour en optimiser la résorption [Bohn10]. Dans certains cas, il est préférable d'utiliser des matériaux non résorbables pour conserver la forme de la structure et maintenir en place l'os néoformé (os de la face ou implants dentaires) [WEB04].

De manière générale, les substituts osseux en céramiques sont obtenus par la mise en forme de poudre préalablement synthétisée. Or, la fragilité et la dureté des céramiques ainsi que la nécessité d'employer des hautes températures les rendent difficilement fabricables [FBLG17]. Des céramiques poreuses peuvent, néanmoins, être produites par différents procédés. On distingue principalement deux catégories de procédés : les techniques de fabrication dites conventionnelles et les procédés de fabrication additive que l'on nomme également prototypage rapide ou encore impression 3D [ChLi08].

1.3.1. Procédés conventionnels

Au sein des procédés conventionnels de fabrication de céramiques poreuses, deux groupes peuvent être distingués : les techniques à base de poudre et les voies sol-gel [ChLi08].

A partir de poudre

Généralement, la plupart des procédés de formation de céramiques poreuses à partir de poudres suivent les mêmes étapes principales à savoir : la synthèse ou l'obtention de la poudre, la préparation de suspensions, la formation d'une pièce céramique crue à partir de la suspension suivie d'un traitement thermique de la pièce pour fritter la structure céramique (figure 28). Cependant, la méthode la plus simple pour former des pièces crues de céramique, le pressage de poudres dans un moule, ne nécessite pas l'étape de préparation d'une suspension [ChLi08].

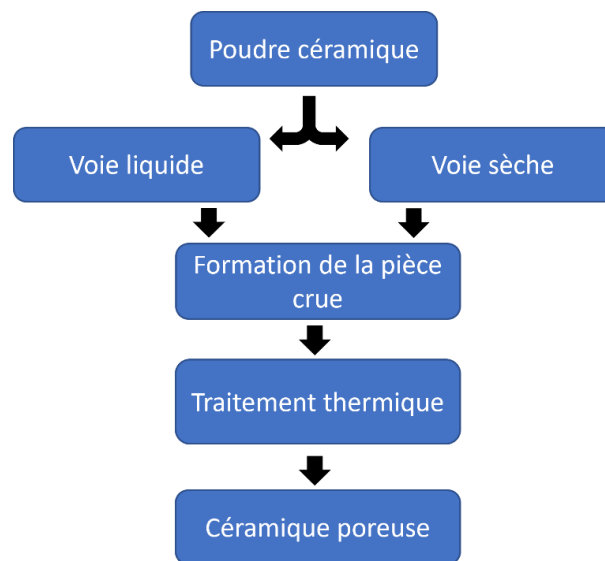


Figure 28 : Les différentes étapes pour produire une pièce céramique poreuse à partir d'une poudre. Modifié à partir de [ChLi08].

Formation de la pièce crue

Il existe essentiellement deux catégories de procédés permettant de former des pièces crues de céramique à partir de poudres : les procédés dits en voie sèche et les procédés dits en voie liquide.

Voie sèche

La compaction de poudre par pression dans un moule est la méthode la plus simple pour former une pièce crue. La pression peut se faire de manière uniaxiale ou isostatique (figure 29 (a) et (b)) et permet de diminuer la taille des pores pour améliorer les propriétés mécaniques [RoVF01]. Cependant, une étape de densification par frittage est nécessaire. Cette étape peut être réalisée simultanément par pressage à chaud uniaxiale ou isostatique (HIP) pour une densification plus efficace [BLTL13]. Il est également possible d'ajouter des

agents porogènes via cette voie de pressage pour promouvoir la formation de pores [ChLi08, TBSE04].

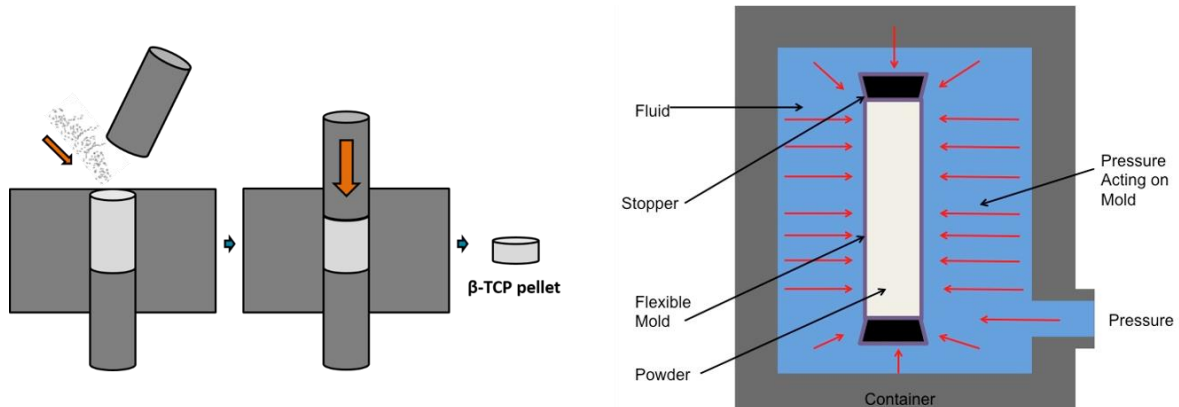


Figure 29 : (a) Pressage uniaxial et (b) pressage isostatique de poudre (repris de [WEB05]).

Voie liquide

Contrairement aux méthodes en voie sèche, la réalisation de suspension est obligatoire pour les procédés en voie liquide. Les suspensions sont réalisées en dispersant la poudre céramique au sein d'un liquide adéquat, qui peut être organique ou aqueux. Durant la dispersion, les particules de céramique s'agglomèrent sous l'action de forces attractives comme les ponts hydrogènes et les forces de van der Waals et de Coulomb. Ce sont ces agglomérats qui vont permettre la formation de pores au sein de la pièce céramique. Il est également possible d'optimiser la porosité par l'ajout d'additifs dans la suspension comme des billes de PMMA [LiWa13] ou des surfactants [ChCP08]. Ces agents porogènes vont ensuite être brûlés et évacués de la pièce céramique durant l'étape de traitement thermique. De plus, d'autres composés comme des liants (alcool polyvinylique, polysaccharides ou autres) peuvent également être ajoutés pour améliorer la résistance des pièces crues. Cela permet de conserver l'intégrité structurale de la pièce lors des manipulations avant le traitement thermique [ChLi08].

Parmi les techniques de mise en forme par voie liquide, il y a le *slip casting* ou coulage en moule qui consiste à couler une suspension relativement épaisse dans un moule poreux [DeHL07]. La pièce crue est ensuite obtenue après séchage et démoulage. Une autre technique employée est la réplique, surtout utilisée pour la réalisation de mousses céramiques [DRHH08]. Pour cela, une mousse polymère est enrobée et infiltrée par une suspension céramique puis séchée et brûlée afin de ne laisser que les particules de céramique. Le résultat final est donc une mousse céramique avec une macrostructure similaire à la mousse de polymère de départ. Le *gelcasting* permet également la formation d'une mousse céramique [YaYH11]. Lors de ce procédé, une suspension céramique est réalisée en

mélangeant la poudre céramique avec un monomère, un réticulant, un dispersant et un initiateur. Une mousse est ensuite générée dans le mélange à l'aide de différents procédés (injection de gaz, agitation mécanique, agents moussants, évaporation, ...) puis polymérisé en gel. Durant la consolidation lors de la polymérisation, le gel est coulé dans un moule, séché et calciné pour donner la pièce crue céramique. Ensuite, la méthode de *freeze-drying* ou lyophilisation implique de verser une suspension dans un récipient, qui est ensuite immergé dans un bain de congélation [CHHL17]. Au moment de la croissance de la glace, les particules de céramique sont empilées entre les parois du récipient et la glace. Après congélation complète, le récipient est séché sous vide et la glace est sublimée. Le retrait de la glace donne lieu à des structures poreuses interconnectées assez complexes. D'autres techniques comme le *tape casting* [TJZL07], l'injection [CiTr96], l'extrusion [YYCE06], le *slurry dipping* [YTHJ06] et le *spraying* [MSGJ15] sont également employées pour mettre en forme des céramiques mais ne permettent pas forcément de créer des structures poreuses [ChLi08].

Sol-gel

Développés et robustes, les procédés sol-gel représentent une technique de synthèse de céramiques et de verres en voie liquide intéressante. En effet, ils permettent de fabriquer des matériaux inorganiques de toutes formes, allant de poudres ultrafines, de films minces, de fibres céramiques, de membranes microporeuses à des aérogels extrêmement poreux. La formation de gels céramiques se fait grâce des précurseurs alkoxydes comme le tétraethyl orthosilicate (TEOS) ou le triéthoxyl orthophosphate (TEP) [FaHM08, LHLZ20]. Ces précurseurs forment un gel via des réactions d'hydrolyse et de condensation. Le gel formé est ensuite vieilli pour se renforcer, séché, puis subit un traitement thermique pour éliminer toutes les espèces organiques et pour solidifier la mousse poreuse restante [ChLi08].

1.3.2. Procédés de fabrication additive

Les méthodes conventionnelles de fabrication de pièces céramiques impliquent beaucoup de procédés différents qui requièrent des étapes longues et coûteuses comme la fabrication de moules, le pressage uniaxial/isostatique (à chaud et/ou à froid) et l'extrusion [Some18].

C'est afin de s'affranchir de ces étapes contraignantes que la fabrication additive de céramique est étudiée comme méthode de production alternative. En effet, les applications des céramiques, surtout au niveau des substituts osseux, nécessitent des structures fines, des géométries complexes, des tailles de pores contrôlées et de l'interconnectivité. Ces différentes caractéristiques sont très difficiles à obtenir avec les méthodes d'élaboration de céramiques conventionnelles [FBLG17]. Dans cette optique, la fabrication additive offre

plusieurs avantages tels que la création de formes libres, la création de maillages ou encore la fabrication d'implants osseux sur mesure [Some18].

L'impression 3D, appellation grand public de la fabrication additive, est définie par le standard ISO/ASTM 17296 comme le « procédé d'assemblage de matériaux pour former des objets à

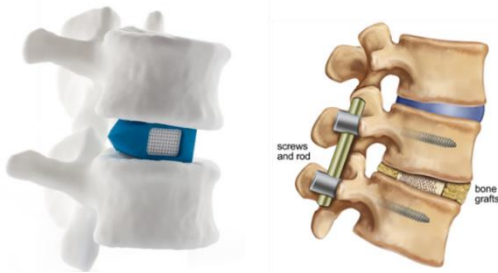


Figure 30 : Photo et schéma d'une application de l'impression d'os en 3D : la fusion vertébrale. Repris de [WEB06] et [WEB17].

partir d'un modèle 3D, généralement couche par couche, par opposition aux méthodes de fabrication soustractive (usinage de pièces) » [DeVK14]. Des objets personnalisés peuvent être produits comme des outils ou des implants.

L'impression 3D, en général, est de plus en plus utilisée et perfectionnée, notamment dans le domaine biomédical et aéronautique, pour produire des structures complexes. Cela a pour

conséquence d'améliorer la résolution et la fidélité des pièces par rapport au modèle 3D ainsi que de diminuer le prix des pièces fabriquées. De fait, contrairement aux méthodes traditionnelles, le développement du produit est plus rapide, le design est moins contraignant et il n'est plus nécessaire de fabriquer des outils dédiés à sa production [FBLG17, Some18].

Dans le domaine biomédical, l'impression 3D est très populaire et son potentiel de développement est impressionnant. En effet, la possibilité de répliquer des architectures complexes et de contrôler l'hétérogénéité spatiale des objets n'est pas envisageable avec des procédés d'usinages classiques. L'intégration tissulaire d'un implant peut effectivement être améliorée par l'incorporation de porosités et de structures biomimétiques permettant aux cellules de le coloniser. Littéralement, l'impression d'os est possible via des procédés de fabrication additive et aide déjà les patients souffrant de traumatismes, de maladies congénitales, de cancers, d'accidents, ou d'arthrose (par exemple, la société Cerhum SA [WEB06]). De plus en plus de produits céramiques arrivent sur le marché ou sont en développement comme pour la fusion vertébrale (figure 30), les cales orthopédiques, l'augmentation osseuse en dentisterie, la reconstruction faciale ou encore la cranioplastie. Le but de ces applications étant de réduire les durées d'opérations pour améliorer le traitement et le confort des patients [FBLG17, Some18], [WEB06].

Même si les validations et les approbations dans le secteur médical sont longues, l'impression 3D d'os connaît un essor et jouit d'une exposition médiatique importante. De plus, les imprimantes 3D deviennent de plus en plus abordables, ce qui accroît leur potentiel pour les soins accessibles à une grande partie de la population [Some18], [WEB06].

Il existe actuellement plusieurs méthodes de fabrication additive pour la mise en forme de matériaux céramiques. Même si certains procédés nécessitent d'être optimisés, des pièces céramiques ont déjà pu être imprimées grâce à ces différents procédés comme la fusion de lit de poudre, le procédé de laminage, la projection de liant, la projection de matière, la photopolymérisation et l'extrusion de matière (figure 31). De plus en plus d'études se penchent sur le développement de nouveaux matériaux et la combinaison de ces différentes techniques pour améliorer la fonctionnalité ainsi que diminuer le prix du produit final imprimé. Les quatre principales techniques de fabrication additive de biocéramiques sont la photopolymérisation, la fusion de lit de poudre, la projection de liant et l'extrusion de matière (figure 31).

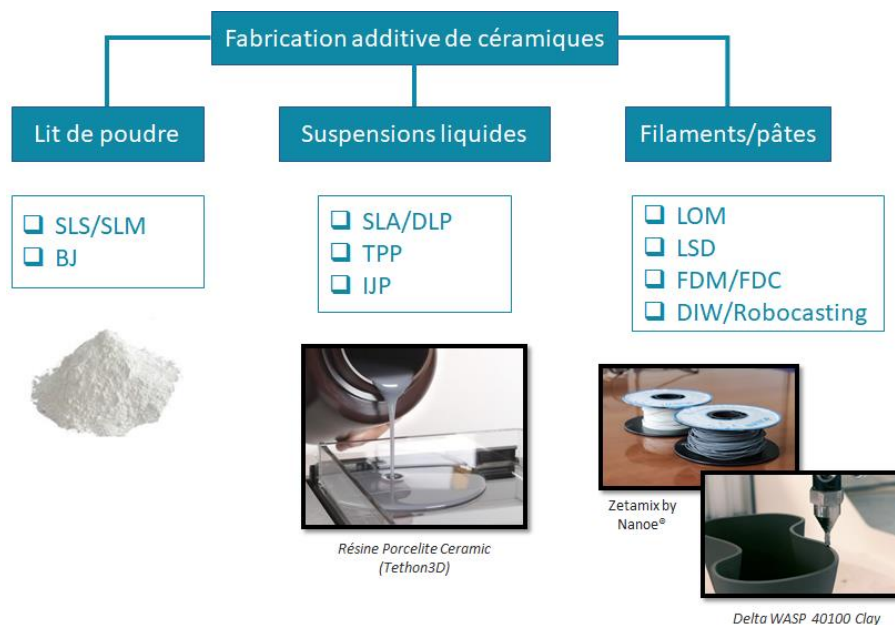


Figure 31: Classification des techniques de fabrication additive de céramique par type de matière première (inspiré de [ZCGJ15] et de [PSPS20]). SLS = Selective Laser Sintering; SLM = Selective Laser Melting; BJ = Binder Jetting; SLA = Stereolithography; DLP = Digital Light Processing; TPP = Two-Photon Polymerization; IJP = Ink Jet printing; LOM = Laminated Object Manufacturing; LSD = Layerwise Slurry Deposition; FDM = Fused Deposition Modeling; FDC = Fused deposition of ceramics et DIW = Direct Ink Writing.

Un comparatif des différentes méthodes de fabrication additive de macroporeux en céramique est présenté dans le tableau 7. La comparaison des techniques se fait selon plusieurs critères qui, pour l'auteur, paraissent être importants dans le choix de l'une ou l'autre méthode pour la production de pièces céramiques : l'aspect de la matière première, la résolution, l'état de surface, le coût de la matière première, le coût du procédé et la nécessité ou non d'un post-traitement thermique.

Technologie	Matière première	Résolution	Etat de surface	Coût de la matière première	Coût du procédé	Post-traitement thermique
Photopolymérisation	Suspensions liquides	< 1µm	+++	++(+)	++	Oui
Fusion de lit de poudre	Poudre	100 µm	++	+	+++	Non
Projection de liant	Poudre	100 µm	++	+	++	Oui
Extrusion de matière						
• Dépôt de filament extrudé	Filament extrudé	100 µm	+	++	+	Oui
• Jet d'encre céramique	Pâte	10 µm	++	+++	++	Oui
• Robocasting	Pâte visqueuse	10 µm	+	+(+)	+	Oui

Tableau 7 : Comparatif des différentes méthodes de fabrication additives de céramiques selon différents critères. Inspiré de [ZCGJ15].

Parmi ces techniques, c'est le procédé de robocasting qui a été sélectionné pour étudier la production de macroporeux en β -TCP dopé dans le cadre de ces travaux de thèse. Ce procédé d'impression est compatible avec toute une série de matériaux, que ce soit polymères, céramiques ou métaux, tant qu'il est possible de réaliser une suspension adaptée. C'est aussi la technique la plus avantageuse, la plus prometteuse et la plus simple à mettre en œuvre pour imprimer des structures multi-matériaux ou des pièces avec gradient de porosité. Un autre aspect concerne le traitement thermique après impression. Typiquement, celui-ci pose moins de problèmes pour le robocasting que pour les techniques de photopolymérisation où il y a davantage de matière organique à éliminer. De plus, de manière générale, les pièces imprimées après séchage ont des densités à cru élevées (jusqu'à 60%) permettant d'avoir une densification presque complète lors du frittage en atteignant des densités relatives supérieures à 90% [ZCGJ15]. Finalement, le robocasting permet, dans la plupart des cas, de produire des pièces avec de meilleures propriétés mécaniques par rapport à d'autres méthodes de fabrication additive, notamment à base de lit de poudre. En effet, les méthodes comme la SLS / SLM ainsi que le *Binder Jetting* produisent généralement des structures poreuses en raison de la nature des procédés sur lit de poudre. Une infiltration après frittage, des modifications du lit de poudre, une compression isostatique ultérieure et des conditions de frittage très dures peuvent donc être nécessaire pour densifier davantage les pièces imprimées avec ces méthodes [PeZD18, Xbut18, ZCGJ15]. Les limites à surmonter avec le robocasting sont le besoin de supports de fabrication pour des pièces plus complexes ainsi que la résolution limitée due au diamètre des buses d'extrusion [PeZD18, ZCGJ15]

Le robocasting paraît donc être une technique adaptée pour la production de macroporeux. Cette technique offre la possibilité de former des architectures solides ou poreuses, ainsi que des architectures plus complexes composées à la fois de régions solides et poreuses [ZCGJ15, ZXR16]. De plus, ce procédé de fabrication additive a déjà été appliqué pour produire des granules de CaP pour des applications orthopédiques (figure 32) ou pour la réalisation d'un greffon d'ostéotomie radiale (figure 33) [HSEG19, RMHV19].



Figure 32 : Granule de BCP imprimée par robocasting. Issus de [HSEG19].

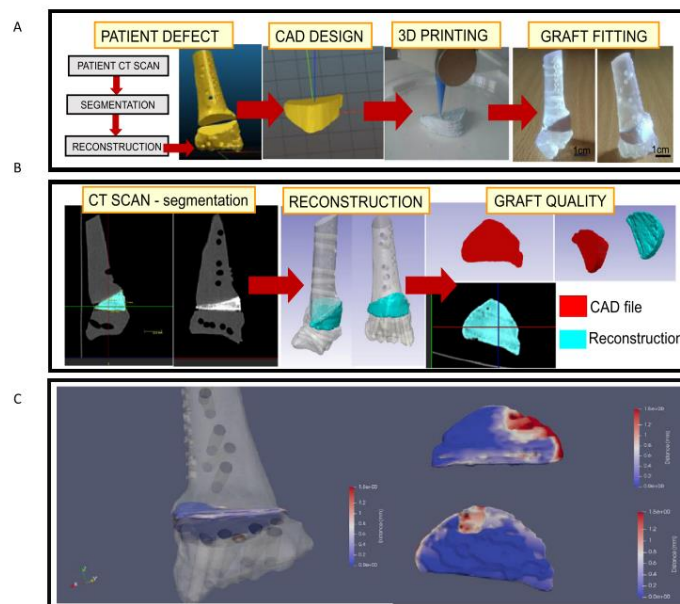


Figure 33 : Validation de l'impression par robocasting d'un greffon d'ostéotomie radiale. Issus de [RMHV19].

En robocasting, une pâte céramique est extrudée au travers d'un orifice calibré (via un piston, une seringue, une valve de dosage...) pour produire un cordon. L'objet est constitué progressivement par l'empilement de ces cordons de pâte céramique (figure 34 (a) et (b)). Finalement, l'objet fabriqué doit subir un traitement thermique (déliantage/frittage) pour atteindre ses propriétés ultimes [DeVK14, Xbut18].

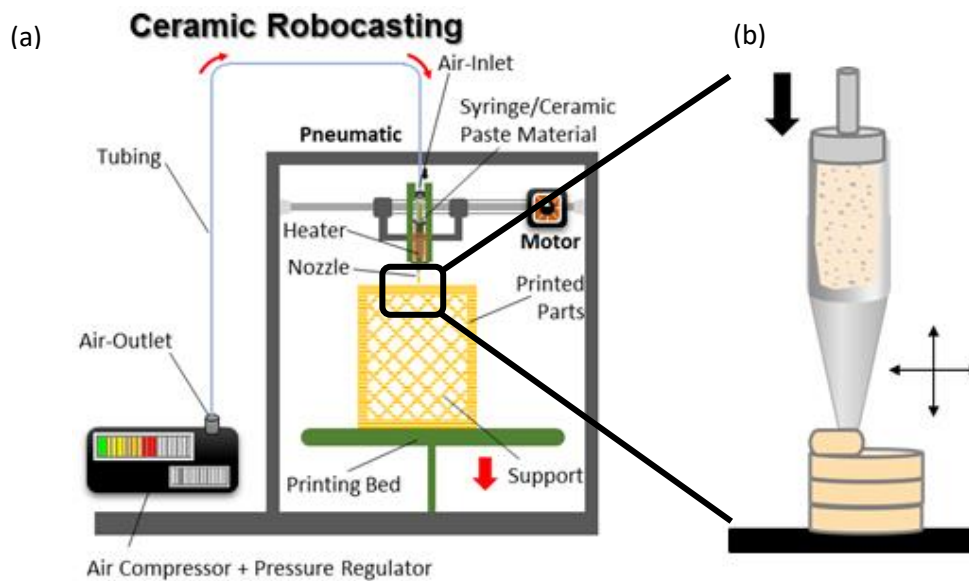


Figure 34 : (a) Schéma du procédé d'impression 3D par robocasting de céramique et (b) grossissement de la buse d'extrusion. Repris et modifié de [PeZD18]

Pour une impression optimale, la pâte céramique doit présenter un certain nombre de critères. En effet, celle-ci doit, d'abord, avoir une charge en particules solides supérieure à 40 % en volume et une teneur en matière organique inférieure à 3 % en volume pour minimiser le retrait lors du traitement thermique. De plus, la viscosité des pâtes utilisées doit diminuer sous contrainte de cisaillement. Des suspensions avec un tel comportement sont appelées des fluides rhéofluidifiants ou pseudoplastiques [LIMW02, PeZD18].

Malgré des états de surface grossiers dus à l'empilement des cordons et des déformations possibles de pièces après traitement thermique, cette technique est très accessible et peu onéreuse. La résolution n'est pas aussi bonne que pour les techniques de photopolymérisation mais la vitesse d'impression reste acceptable (jusqu'à 5-10 cm³/heure). En effet, la résolution des pièces imprimées est, effectivement, dépendante du diamètre des buses d'extrusion utilisées qui sont actuellement compris entre 100 et 1000 µm [ZCGJ15].

1.3.3. Post-traitement thermique : déliantage et frittage

Après mise en forme de la céramique via des techniques conventionnelles ou de fabrication additive, un post-traitement thermique est généralement nécessaire et se déroule la plupart du temps en deux étapes. La première étape, le déliantage, consiste à chauffer la pièce formée jusqu'à des températures proches de 600 °C pour éliminer les composés organiques nécessaires pour la mise en forme. Ensuite, la pièce déliantée subit l'étape de frittage. Le frittage est le procédé par lequel un compact pulvérulent est transformé en un corps solide et cohérent, dense ou non, via un traitement thermique (figure 35) [Bars03, Xbut18]. Cette étape

est cruciale et nécessaire dans la réalisation de pièces céramiques denses après leur mise en forme.

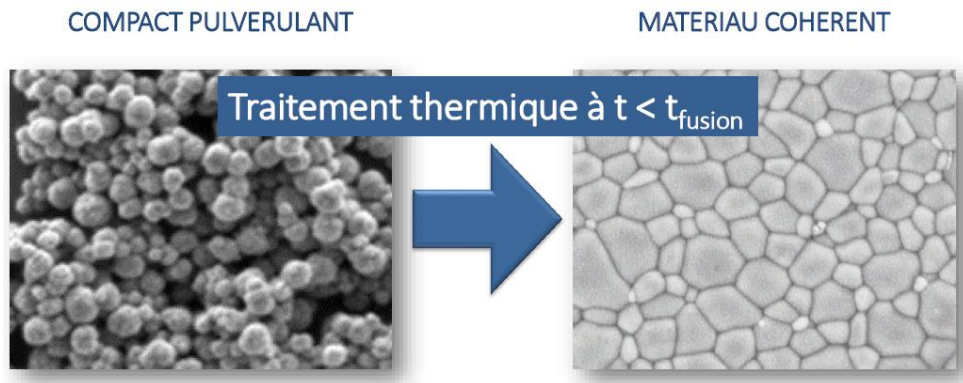


Figure 35 : Frittage : transformation d'un compact pulvérulent en matériau cohérent par traitement thermique à une température inférieure à la température de fusion. Repris de [Xbut18].

Plusieurs techniques de frittage sont actuellement disponibles pour tenter de densifier de manière optimale des pièces en céramique. En plus du frittage conventionnel avec ou sans contrainte, de nouvelles techniques de frittage rapides ont été développées et/ou sont toujours en cours de perfectionnement.

Frittage conventionnel

Sans contrainte

Le frittage conventionnel ou naturel est le procédé le plus ancien et le plus utilisé. Il consiste à placer les échantillons non frittés dans un four puis de chauffer pour obtenir des pièces denses. Malgré l'avantage de pouvoir fritter un grand nombre de pièces simultanément, ce procédé de frittage est très long et il faut souvent chauffer à très haute température pour obtenir des matériaux denses. Ces hautes températures entraînent un grossissement des grains qui peut être néfaste, dans certains cas, pour les propriétés mécaniques. De plus, il n'est pas possible de fritter de manière optimale toutes les céramiques avec cette technique [Cham13, Croq15, Mani15].

Avec contrainte

Dans le but d'optimiser le frittage en accélérant la densification tout en limitant la croissance granulaire, des procédés de frittage conventionnel sous contrainte ont été développés. En plus du traitement thermique, une pression extérieure est appliquée sur la pièce céramique. Deux modes de pressage peuvent être utilisés : le pressage uniaxial et le pressage isostatique. Lors du pressage uniaxiale, la pression est appliquée selon une seule direction à l'aide de deux pistons tandis que le pressage isostatique permet une compression dans toutes les directions

à l'aide d'un fluide (gaz ou liquide). Ces procédés de pressage uniaxiale à chaud (« Hot Pressing », HP) et de pressage isostatique à chaud (« Hot Isostatic Pressing », HIP) fournissent une force motrice supplémentaire au frittage grâce aux contraintes appliquées sur les particules. En effet, le taux de densification est fortement accéléré et les temps de frittage sont réduits à quelques heures [Cham13, Croq15, Mani15].

Frittage rapide

En raison de la durée importante des processus de frittage conventionnels, des techniques alternatives, dites rapides, ont été mises au point. Ces procédés rapides peuvent utiliser d'autres sources de chauffage que les fours habituels telles que l'application d'un champ électrique, comme le frittage flash et le frittage SPS (« Spark Plasma Sintering ») ou d'un champ électromagnétique comme le frittage micro-ondes. Les sources de chauffage permettent de réduire considérablement les temps de frittage ainsi que la taille des grains des céramiques [CTTS19, LSTH15, Tara12].

En ce qui concerne l'application visée dans le cadre de ces travaux de thèse, à savoir la fabrication de macroporeux en β -TCP, les techniques de frittage sans contrainte apparaissent les plus adaptées ici. En effet, les techniques de frittage avec contrainte comme le SPS ou le HIP paraissent être compliquées à mettre en œuvre pour la densification de macroporeux de formes complexes. Ces techniques sont principalement adaptées pour le frittage de pièces crues de formes simples avec une certaine résistance mécanique à cru. Par conséquent, seules les techniques de frittage conventionnelles et de frittage micro-ondes paraissent adaptées ici pour la densification de macroporeux en β -TCP.

Frittage Micro-ondes

Le frittage micro-ondes repose sur le chauffage d'un matériau via l'effet d'un champ électromagnétique dans la gamme de fréquence des micro-ondes (de 300 MHz à 300 GHz). Typiquement, la fréquence de travail la plus répandue est autour de 2,45 GHz mais d'autres fréquences peuvent être utilisées entre 915 MHz et 83 GHz [Croq15, Guyo13].

La source de chaleur de ce procédé de frittage vient donc de l'interaction entre le champ électromagnétique, composé d'un champ électrique et d'un champ magnétique, et le matériau. Il existe essentiellement trois grands types d'interaction matière-champ électromagnétique selon les propriétés du matériau : les matériaux opaques, les matériaux transparents et les matériaux absorbants (figure 36)

[166]. Un matériau est dit opaque lorsque l'onde électromagnétique est réfléchi sans pénétrer dans le matériau. Il n'y a pas d'énergie absorbée et ce sont surtout des matériaux conducteurs massifs (argent ou cuivre par exemple). En revanche, un matériau absorbant, comme son nom l'indique, interagit avec les micro-ondes qui lui cèdent une partie de leur énergie. Les oxydes et le carbure de silicium présentant de fortes pertes diélectriques et magnétiques sont des matériaux absorbants. Finalement, il existe aussi des matériaux transparents (par exemple, l'alumine et la silice) qui

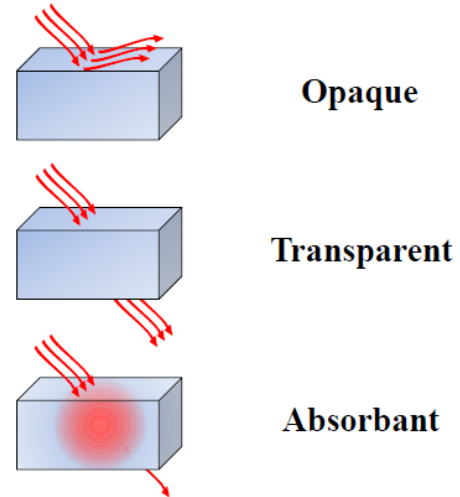


Figure 36 : Classement des différents types de matériaux selon leur interaction avec les micro-ondes. Repris et modifié de [Croq15].

vont entièrement transmettre l'onde électromagnétique sans absorber ou presque son énergie. Ce sont des matériaux à faibles pertes diélectriques et magnétiques même si ces matériaux peuvent absorber les micro-ondes au-delà d'une certaine température critique [Croq15, Guyo13].

Il faut évidemment tenir compte de la nature de l'échantillon afin de mettre en place le chauffage micro-ondes pour optimiser le frittage et éviter tout emballement thermique. Plusieurs méthodes de chauffage existent pour fritter les différents types de matériaux, aussi bien absorbants que transparents ou opaques (figure 37). En effet, en plus du chauffage direct des matériaux absorbants, un chauffage indirect peut être employé en utilisant un « suscepteur ». Le suscepteur est un matériau absorbant les micro-ondes à basse température qui entoure l'échantillon à fritter. Celui-ci est chauffé par le suscepteur par rayonnement et/ou conduction. De plus, l'augmentation de température engendrée par le chauffage du suscepteur permet à certains matériaux d'atteindre la température critique à laquelle leurs propriétés diélectriques augmentent. Ils peuvent donc absorber directement les micro-ondes et subir, à la fois, un chauffage direct et indirect. Ce type de chauffage est appelé chauffage hybride et peut permettre de limiter les gradients thermiques entre le centre de l'échantillon et sa surface puisque le chauffage micro-ondes est volumique (figure 37). Le chauffage est donc plus homogène induisant moins de contraintes lors du frittage [Croq15, Guyo13].

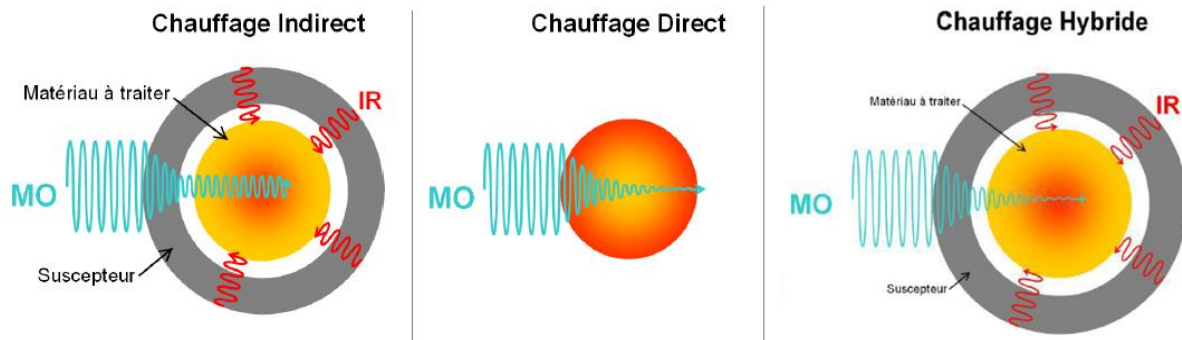


Figure 37 : Les trois modes de chauffage micro-ondes possibles. Repris et modifié de [Xbut18] et [Heug14].

Les avantages du frittage micro-ondes par rapport au frittage conventionnel sont la vitesse de chauffage volumique rapide, la réactivité améliorée, les temps de traitement thermiques plus courts et une économie d'énergie. Grâce à un chauffage plus uniforme et des temps de frittage réduits, la croissance des grains peut être contrôlée et la densification optimisée tout en évitant la présence de fissures. Par conséquent, cela permet d'améliorer les propriétés mécaniques et d'obtenir des microstructures inatteignables en frittage conventionnel [Croq15, Tara12].

Frittage alternatif : adaptation du procédé de frittage pour améliorer la densification du β -TCP

Comme mentionné plus haut, il est également possible d'améliorer le frittage du β -TCP en adaptant le cycle de frittage avec notamment des techniques non conventionnelles. L'objectif est d'obtenir un matériau le plus dense possible avec une microstructure à grains fins. Parmi les techniques de densification disponibles, le frittage isostatique à chaud, le frittage SPS, le frittage Flash et le frittage micro-ondes permettent d'obtenir des pièces denses avec des grains fins en des durées relativement courtes.

Dans la littérature, il existe différents exemples de l'utilisation de ces techniques de frittage non conventionnelles pour optimiser la densification du β -TCP. En effet, selon Eric Champion [Cham13], des pièces frittées de β -TCP avec des densités supérieures à 99 % n'ont été atteintes qu'en utilisant des méthodes de frittage alternatives ou en ajoutant des additifs comme des dopants, d'autres phases de CaP ou des phases vitreuses.

Boilet *et al.* [BDRT13] ont, notamment, pu produire des pastilles de β -TCP transparentes avec des taux de densification supérieurs à 99,9% et une taille de grain inférieure au micron en pressant une heure à 160 MPa à 1130 °C. Par ailleurs, Zhang *et al.* [ZLCL08] ont réussi à inhiber la croissance de grain de macroporeux de β -TCP par SPS, permettant d'augmenter leurs propriétés mécaniques comme la résistance à la compression et le module d'élasticité. D'autres auteurs ont, eux, utilisé le frittage micro-ondes, connu pour son chauffage volumique

rapide permettant de limiter la croissance des grains. Ainsi, Savary *et al.* [STHD13] ont pu obtenir des valeurs de densité supérieures à 98% pour des temps d'irradiation inférieurs à 20 minutes. Finalement, des chercheurs au sein du groupe du Professeur Susmita Bose [BFTB13, DBRB12, KeBo17, Tara12, TDBB15] ont étudié, à la fois, l'effet de dopants sur le β -TCP mais aussi l'effet du frittage micro-ondes. Dès lors, les propriétés mécaniques de macroporeux obtenus par impression 3D de β -TCP dopé au strontium et magnésium ont pu être améliorées, parallèlement, par la stabilisation des dopants et aussi par le frittage micro-ondes [TDBB15]. Il est donc pertinent d'étudier la densification par micro-ondes des poudres dopées mises en forme pour concevoir des substituts osseux en céramique.

1.4. Objectif de la thèse

Le phosphate tricalcique β , β -TCP, est un des matériaux actuellement les plus étudiés pour la réalisation de substituts osseux synthétiques. Sa biocompatibilité, son ostéoinductivité et sa résorbabilité permettent une régénération complète des défauts osseux. Malgré ses propriétés intéressantes, le β -TCP possède quelques limitations qui l'empêchent encore d'être utilisé pour le traitement de défauts osseux de grande dimension ou au niveau de zones porteuses du corps. D'après la littérature, il semble clair que les propriétés du β -TCP les plus essentielles à améliorer pour étendre son domaine d'application sont sa stabilité thermique/densification, son ostéoinductivité/ostéoconductivité ainsi que son comportement antibactérien pour éviter les infections. De plus, sa résorbabilité parfois qualifiée d'imprévisible et non contrôlée ralentit, dans certains cas, son utilisation clinique.

L'objectif de ces travaux de thèse était double : optimiser la densification du β -TCP afin d'atteindre des densités relatives des propriétés mécaniques plus élevées qu'actuellement et ainsi qu'étudier la fabrication à partir des poudres dopées de macroporeux à porosité contrôlée par la technique robocasting et la technique de frittage rapide par micro-ondes (figure 38).

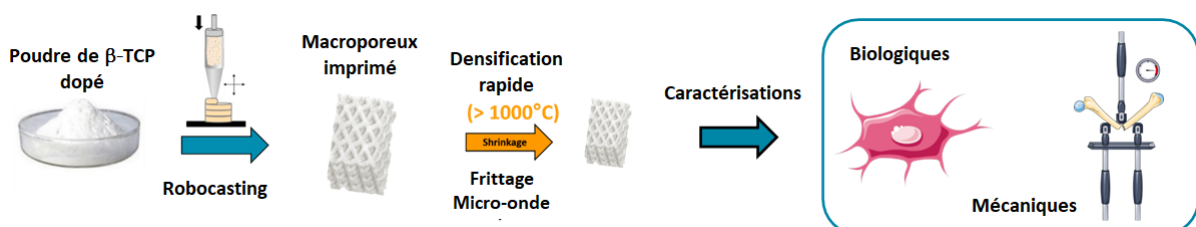


Figure 38 : Représentation schématique de l'objectif de la thèse.

Comme mentionné plus haut, deux solutions s'offraient à nous pour optimiser la densification du β -TCP : le dopage ionique et le frittage alternatif.

Nous avons étudié en premier lieu le dopage ionique afin d'augmenter la stabilité thermique de la phase β -TCP et augmenter ainsi la température de frittage. Simultanément, le dopage ionique peut également améliorer les propriétés biologiques du matériau. Quatre cations ont été sélectionnés : le Mg^{2+} , le Sr^{2+} , l' Ag^+ et le Cu^{2+} . Le magnésium a été choisi pour son effet stabilisant de la phase β -TCP, confirmé par de nombreuses études et la possibilité de tester nos conditions expérimentales en comparant nos résultats avec ceux de la littérature. L'utilisation du strontium nous a paru également intéressante en raison de son rayon ionique plus élevé, ce qui peut modifier les propriétés finales ainsi que le fait qu'il soit naturellement présent dans les os et améliore la régénération osseuse. Au vu des résultats prometteurs de la littérature, nous avons souhaité étudier le co-dopage de β -TCP par ces deux éléments.

Finalement, afin de conférer un comportement antibactérien au β -TCP, le cuivre et l'argent, deux des agents antibactériens cationiques les plus connus, ont été sélectionnés. L'influence de l'incorporation d' Ag^+ et de Cu^{2+} sur la stabilisation thermique du β -TCP a été très peu mise en évidence jusqu'à maintenant. Nous avons ainsi étudié le potentiel antibactérien ainsi que la toxicité de poudres de β -TCP dopé à l' Ag^+ et au Cu^{2+} et réalisé des co-dopages inédits avec les cations Mg^{2+} et Sr^{2+} .

Après une étude complète du dopage avec les cations mentionnés, les poudres de β -TCP dopé ont été mises en forme par coulage et densifiées par micro-ondes et par frittage conventionnel à titre comparatif.

Le second objectif de ce travail était de réaliser des macroporeux en β -TCP dopé/co-dopé par fabrication additive. La technique de robocasting a été sélectionnée en raison de ses nombreux avantages qui en font une technique adaptée pour l'impression de filtres et de macroporeux, notamment destinés à des applications médicales. La robustesse du procédé a été testée en réalisant des macroporeux à partir des différentes poudres dopées synthétisées. Les macroporeux ont ensuite été frittés par chauffage conventionnel et leurs propriétés physiques et mécaniques ont été caractérisées. Le couplage du robocasting avec le frittage micro-ondes a également été abordé en vue de démontrer le caractère prometteur de l'association de ces deux procédés pour la réalisation rapide d'implants osseux synthétique.

Chapitre 2 : Synthèse de β -TCP dopé

2.1. Introduction

Ce chapitre concerne la synthèse de β -TCP dopé. La première partie se concentre sur la synthèse du β -TCP non dopé stœchiométrique qui sert de référence tout au long de ce travail. La deuxième partie concerne la synthèse par co-précipitation de β -TCP dopé à l'aide des cations choisis comme dopants (Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+}). L'objectif de cette partie est de produire différentes compositions de β -TCP dopé sans phase secondaire ni impureté.

Au vu des avantages de la synthèse par co-précipitation du β -TCP cités dans l'état de l'art (chapitre 1), cette voie de synthèse a été choisie pour l'étude des compositions dopées. De plus, le Laboratoire des Matériaux Céramiques et Procédés Associés (LMCPA) bénéficie d'une grande expérience dans la synthèse de phosphates de calcium par co-précipitation [BDRT13, CHHL17, DeHL07, HCBL07, LSTH15, TSHM14].

Pour rappel, la synthèse par co-précipitation consiste à produire en premier lieu du phosphate tricalcique amorphe, A-TCP ($Ca_9(PO_4)_6$), par ajout contrôlé d'une solution de phosphate dans une solution de calcium. L'A-TCP est ensuite traité thermiquement pour être converti en β -TCP.

- **Descriptif du dispositif de synthèse**

Les différentes synthèses sont réalisées dans un réacteur à double paroi d'un volume de 6 L (figure 39). Un thermocryostat (Julabo) est connecté au réacteur afin de contrôler la température lors de la synthèse. La température de consigne est fixée à 31 °C pour la totalité des synthèses réalisées. Un dispositif d'agitation (Heidolph RZR 2102 Control) avec une pale recouverte de téflon permet le mélange contrôlé du milieu réactionnel dans le réacteur. L'agitation est globalement comprise entre 200 et 350 tr/min pour les différentes synthèses. Un système de rétrocontrôle constitué d'une pompe doseuse (Black Stone BL 7916) couplée à une sonde de mesure de pH (Schott H8381 HD) permet de contrôler et/ou de maintenir le pH du milieu réactionnel. Typiquement, lors de toutes les synthèses réalisées, la pompe doseuse est reliée à un réservoir d'ammoniaque à 30% (Carlo Erba) pour éviter l'acidification du milieu réactionnel. Le pH de consigne dépend de la composition choisie.

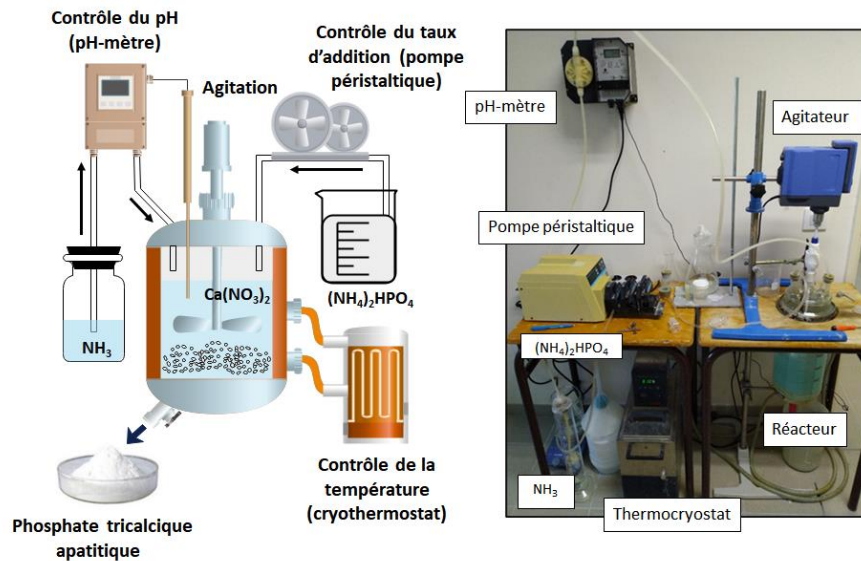


Figure 39: Représentation schématique et photographie du montage expérimental de synthèse de poudre de β -TCP. Un réacteur à double paroi d'un volume de 6 L est connecté à un thermocryostat (Julabo) pour le contrôle de la température ainsi qu'à un dispositif d'agitation (Heidolph RZR 2102 Control) avec une pâle recouverte de téflon. Un système de rétrocontrôle constitué d'une pompe doseuse (Black Stone BL 7916) couplée à une sonde de mesure de pH (Schott H8381 HD) permet de contrôler et/ou de maintenir le pH du milieu réactionnel par l'ajout d'ammoniaque. La solution de phosphate d'ammonium est ajoutée au milieu réactionnel (constitué de nitrate de calcium et de dopants) via une pompe péristaltique (Cole-Palmer Instrument Company, Masterflex L/S).

2.2. Synthèse du β -TCP non dopé de référence

Dans un premier temps, la synthèse d'une poudre non dopée et stœchiométrique de β -TCP à l'aide du réacteur à double paroi de 6 L, est mise en place et optimisée. Ensuite, des caractérisations physico-chimiques complètes sont réalisées pour analyser la poudre produite.

• Synthèse

Une solution (6,82 moles dans 1000 mL d'eau distillée) de nitrate de calcium tétrahydraté, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (> 98,0%, Honeywell, Germany) est introduite au sein du réacteur de synthèse. Ensuite, une solution (4,54 moles dans 1110 mL d'eau distillée) d'hydrogénophosphate de diammonium, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (98,0-102,0%, Carlo Erba, France) est ajoutée à l'aide d'une pompe péristaltique (Cole-Palmer Instrument Company, Masterflex L/S) avec un débit de 10 mL/min. Le pH du milieu réactionnel est maintenu à 6,7 grâce à l'ajout ponctuel d'ammoniaque. Après ajout complet de l'hydrogénophosphate de diammonium, le milieu réactionnel est maintenu sous agitation durant 20 heures. Le précipité est ensuite filtré sur Büchner. Les gâteaux sont rincés à l'eau distillée afin d'éliminer la majeure partie des sous-produits de réaction dont le nitrate d'ammonium, NH_4NO_3 . Ils sont ensuite séchés à 90 °C pendant 24 heures avant d'être grossièrement broyés à la main. Finalement, le β -TCP final est obtenu par calcination en trois étapes (figure 40) :

- 1) Montée à 1 °C/min jusque 230 °C (1 °C/min) suivi d'un palier de 4 h.
- 2) Montée à 1 °C/min jusque 300 °C suivi d'un palier de 1 h.
- 3) Montée à 5 °C/min jusque 850 °C suivi d'un palier de 3 h.

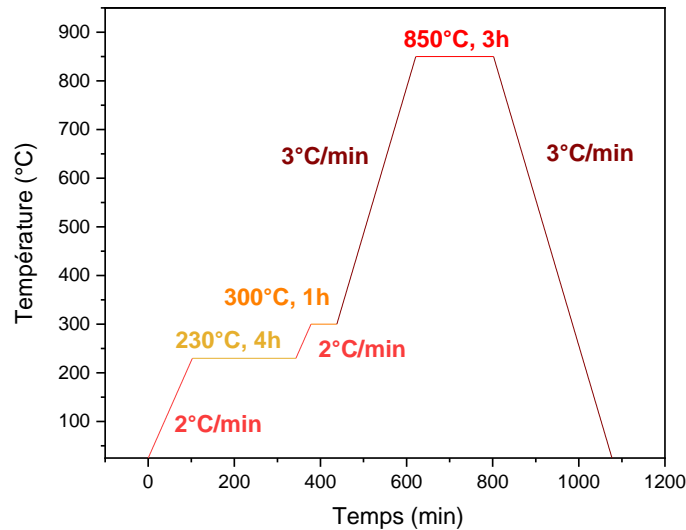


Figure 40: Cycle de calcination des poudres synthétisées par co-précipitation.

Ce cycle de calcination a été déterminé à partir de l'analyse thermique de la poudre brute non calcinée (figure 41). Cette dernière est portée à 1000 °C à 10 °C/min. Le dispositif (Setaram Lab Sys Evo) permet un couplage de l'analyse thermogravimétrique, ATG, avec une analyse thermodifférentielle, ATD. Il est donc possible de suivre à la fois les variations de masse de l'échantillon ainsi que le flux thermique en fonction de la température.

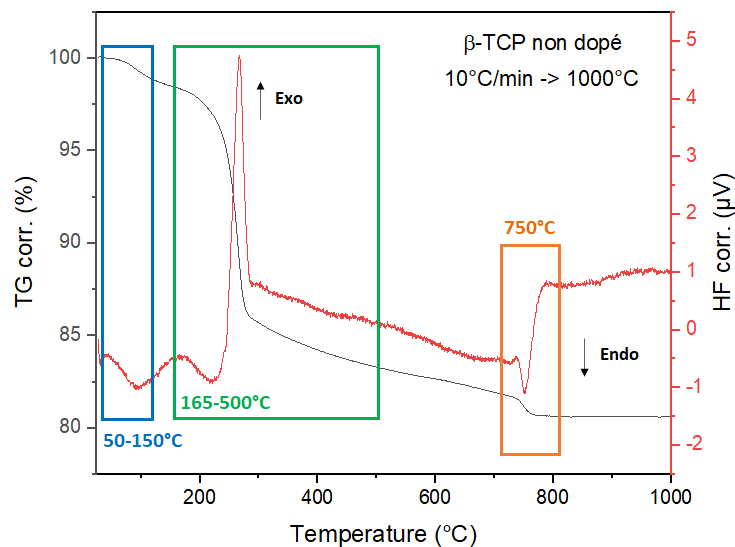


Figure 41: Analyse thermique par ATG-ATD de la poudre brute non calcinée de β -TCP non dopé.

Sur la figure 41, trois zones sont représentées désignant les différents phénomènes observés. Le premier phénomène endothermique se produit entre 50 °C et 150 °C (zone bleue) et correspond à l'évaporation de l'eau. Une perte de masse d'environ 2% lui est associée. Ensuite, le deuxième phénomène entre 165 et 500 °C (zone verte) est exothermique et lié à la plus grande perte de masse, environ 15%. Cela correspond à l'élimination des résidus de synthèse comme le nitrate d'ammonium ou l'ammoniaque. Ensuite, il y a une perte de masse continue jusqu'à environ 750 °C correspondant à la condensation des ions hydrogénophosphates avant la décomposition du phosphate tricalcique amorphe comme expliqué par Destainville *et al.* [Dest05] d'après les travaux de Mortier *et al.* [MoLR89]. Enfin, à 750 °C, a lieu le troisième phénomène (zone orange) avec la formation du β -TCP à partir de l'A-TCP. Cette réaction est endothermique et une légère perte de masse (environ 1%) lui est associée.

En se référant à l'analyse thermique ci-dessus, la calcination de la poudre a donc pour objectif d'éliminer les résidus de synthèse ainsi que de convertir totalement les composés bruts synthétisés en β -TCP. De plus, le traitement thermique permet d'induire la diminution de la surface spécifique de la poudre brute afin de faciliter sa mise en forme.

- **Caractérisations physico-chimiques de la poudre**

La pureté de la poudre produite est évaluée sur des poudres calcinées à 1000 °C pendant 15 heures juste après séchage selon la procédure standard NF ISO 13779-3: 2008-04. Des phases secondaires comme l'hydroxyapatite (HA) ou le pyrophosphate de calcium (CPP) peuvent se former lors de la synthèse par co-précipitation comme mentionné précédemment.

La détection de l'HA est réalisée par diffraction des rayons X (DRX) via le pic de diffraction le plus intense (211) situé à un angle 2θ de 31,772 °. Par cette technique la présence d'HA en tant que phase secondaire dans le β -TCP peut être détectée jusqu'à 0,5% en masse [Cham18, RCBL01]. Les diffractogrammes sont enregistrés en utilisant un diffractomètre $\theta/2\theta$ (Panalytical X'PERT PRO) travaillant avec un rayonnement Cu K α (1,541874 Å) à 45 kV et 40 mA. La mesure est effectuée dans l'intervalle 2θ de 10 à 60 °, avec un pas de 0,02 ° et 100 secondes de temps d'acquisition par pas. Les phases cristallines sont identifiées à l'aide des fichiers JCPDS-ICDD (Joint Committee on Powder Diffraction-International Center for Diffraction Data).

Concernant le CPP, son pic de diffraction le plus intense (202) ($2\theta = 28,9$ °) n'est observable que pour des quantités supérieures à 4% en masse avec l'équipement disponible [Cham18]. Ainsi, la détection de la CPP a été réalisée par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) avec les bandes caractéristiques à 720 cm^{-1} et 1200 cm^{-1} , la présence de CPP

étant visible à partir de 1% en masse avec cette technique [DeCL03, DeHL07]. Pour la mesure, 0,01 g de poudre est mélangé et broyé manuellement avec 3 g de bromure de potassium KBr dans un mortier en agate. Les spectres infrarouges des poudres synthétisées sont enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier (Jasco-FT / IR-460 Plus) dans la région 4000–400 cm^{-1} avec une résolution de 2 cm^{-1} .

L'absence d'HA et de CPP garantit la pureté des poudres synthétisées [Cham18, DeHL07, RCBL01]. La démarche de détection de ces deux phases est représentée à la figure 42 à l'aide des travaux réalisés précédemment au LCMPA par Descamps *et al.*, 2007 [DeHL07].

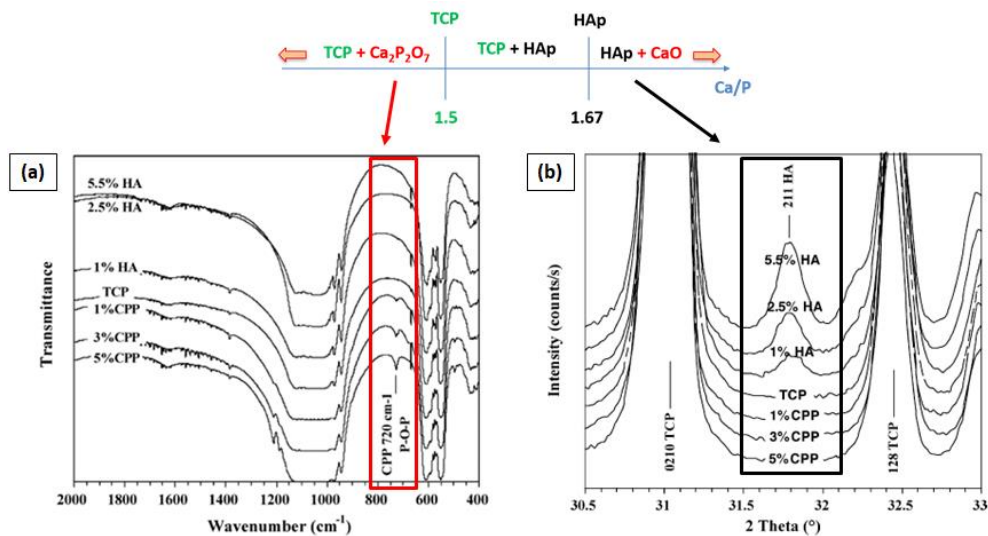


Figure 42: Représentation de la démarche de détection des phases HA et CPP dans les poudres de TCP synthétisées après traitement thermique de 15h à 1000 °C. (a) Spectres infrarouges et (b) Diffractogrammes issus de Descamps *et al.*, 2007 [DeHL07].

La figure 43 représente les diffractogrammes de la poudre de β -TCP non dopée obtenue après optimisation du procédé de synthèse par co-précipitation. Il apparaît sur la figure que la seule phase cristalline présente est celle du β -TCP avec l'absence des phases d'HA et de CPP.

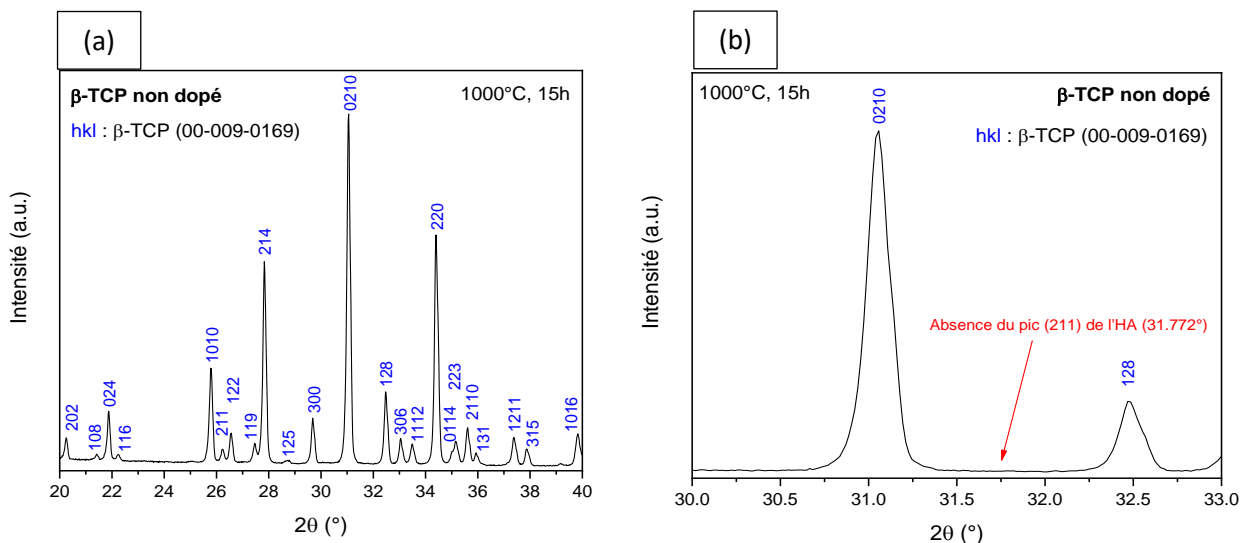


Figure 43: Diffractogrammes de la poudre de β -TCP non dopée synthétisée après optimisation du procédé et calcinée à 1000°C durant 15h. (a) 2 theta : 20-40° et (b) 2 theta : 30-33°. Les diffractogrammes ont été normalisés avec le pic le plus intense (31,027 ° (0210)) de la phase β -TCP fixé à 100.

La DRX permet également d’obtenir des informations cristallographiques comme les paramètres de maille et la densité théorique. Ces derniers ont été obtenus par la méthode de Rietveld, à l'aide du logiciel Profex [DoK115], et une interface utilisateur graphique pour l’affinement Rietveld des données sur poudre avec le programme BGMN (J. Bergmann, [TaKB98]). Les résultats d’affinement Rietveld obtenus pour le β -TCP non dopé sous repris dans le tableau 8.

β -TCP non dopé	
a (nm)	1,043
c (nm)	3,742
Densité	3,065
χ^2	3,800

Tableau 8 : Paramètres d’affinement Rietveld pour la poudre de β -TCP non dopé.

La figure 44 montre, quant à elle, le spectre infrarouge de la même poudre de β -TCP non dopé avec l’absence des bandes de vibrations correspondant au CPP.

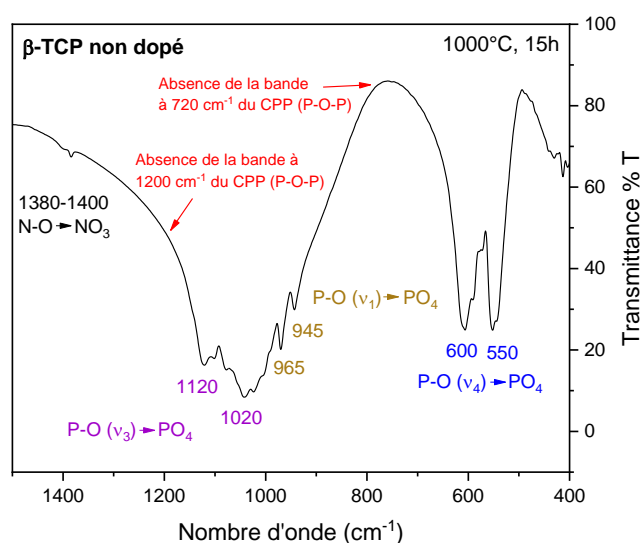


Figure 44: Spectre infrarouge de la poudre de β -TCP non dopé après optimisation du procédé de synthèse.

Bandes IR (cm ⁻¹)	Intensité	Désignation
460	Faible	Déformation symétrique P-O (v2) (groupes PO ₄)
550-600	Forte	Déformation antisymétrique P-O (v4) (groupes PO ₄)
630	Epaulement	O-H (groupes OH)
720	Large et faible	P-O-P (groupes P ₂ O ₇)
820	Faible	N-O (groupes NO ₃)
865-880	Faible	Élongation P-OH (groupes HPO ₄)
920	Faible	P-O-P (groupes P ₂ O ₇)
960-965	Moyenne	Élongation symétrique P-O (v1) (groupes PO ₄)
1020-1120	Forte	Élongation antisymétrique P-O (v3) (groupes PO ₄)
1200	Faible	P-O-P (groupes P ₂ O ₇)
1180-1200	Epaulement	P-OH (groupes HPO ₄)
1414-1454	Faible	C-O (groupes CO ₃)
1380-1400	Forte	N-O (groupes NO ₃)

Tableau 9 : Attribution des principales bandes IRTF caractéristiques du β -TCP à partir d'une référence [Cham18].

Grâce aux analyses par DRX et IRTF, l'absence de phases secondaires, principalement l'HA et le CPP, au sein de la poudre de β -TCP non dopé est confirmée.

Afin de compléter les analyses physico-chimiques de la poudre de β -TCP produite, une analyse élémentaire de type ICP-AES ("Inductively Coupled Plasma" couplé à un Spectromètre à Emission Atomique) a été réalisée par un des partenaires du projet DOC 3D Printing, la société Marion Technologies (Verniolle, France). L'appareil utilisé est un ICP-AES Shimadzu ICPE-9820, 125–770 nm et des étalons ultra purs SCP Science PlasmaCAL sont employés. Les étalons et les échantillons sont dissous dans de l'acide nitrique ultra pur (70% en volume) et dilués dans de l'eau distillée (1, 20, 30 et 50 mg / L). Les poudres analysées par ICP-AES dans cette thèse sont des poudres calcinées selon le cycle de calcination de la figure 40 et non pas à 1000°C pendant 15h comme pour les analyses DRX et FTIR.

La poudre de TCP non dopé synthétisée présente un rapport Ca/P de 1,56 ce qui est légèrement supérieur au rapport 1,50 prévu. Ce faible écart peut venir des erreurs de pesée lors de la synthèse ainsi que de l'erreur due à la mesure par ICP-AES. La limite de détection instrumentale estimée pour les éléments testés est d'environ 0,02 mg/L et les mesures ICP-AES montrent une reproductibilité généralement inférieure à 5% [Bell98, Wiel04].

Etant donné les résultats satisfaisants en termes de pureté pour la synthèse de β -TCP non dopé, la procédure développée a été appliquée de la même manière pour la synthèse de β -TCP dopé. Les caractérisations physico-chimiques (DRX, FTIR et ICP-AES) ont été réalisées de la même manière pour les compositions dopées que pour le β -TCP non dopé.

2.3. Synthèse des poudres de β -TCP dopées

Comme mentionné dans le chapitre 1, le choix des dopants pour cette étude s'est porté sur le magnésium (Mg^{2+}), le strontium (Sr^{2+}), l'argent (Ag^+) et le cuivre (Cu^{2+}). Dans un premier temps, il a été décidé de commencer les tests de dopage avec le magnésium, dopant étudié au sein de la littérature depuis quelques années. De plus, étant membre de la même famille chimique (les alcalino-terreux) que le calcium, il possède une chimie semblable, ce qui facilite la substitution.

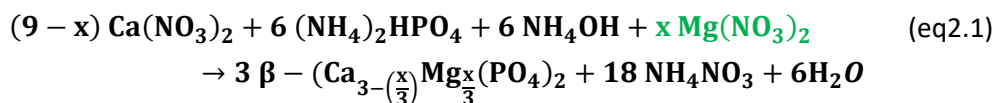
Pour l'ajout de dopants cationiques au sein de la structure du β -TCP, une des techniques les plus efficaces est l'ajout de ces dopants lors de la synthèse du matériau. Etant donné que la technique de co-précipitation a été choisie pour produire le β -TCP à partir de nitrate de calcium et de phosphate d'ammonium, il apparaît plus approprié d'utiliser les dopants sous forme de nitrates afin de ne pas introduire d'autres espèces chimiques pouvant influencer la synthèse. De plus, les nitrates sont relativement peu coûteux et en général très solubles dans l'eau, ce qui facilite leur utilisation. Une série d'études issues de la littérature emploie des nitrates pour doper des phosphates de calcium avec des cations métalliques, ce qui tend à confirmer la justesse de notre choix pour ce type de dopant [BFGG97, CaBi11, FGKO17, LFJZ15, MSYH09, NHYS16, TAKP16, XDBB08].

Dopage au magnésium

La synthèse de β -TCP dopé au magnésium a été réalisée en suivant la même procédure que pour le β -TCP non dopé citée plus haut. La seule différence est l'ajout de nitrate de magnésium, $Mg(NO_3)_2$ (98,0-102,0%, MW 256,41, Alfa Aesar, Germany) sous forme de poudre au sein de la solution de nitrate de calcium dans le réacteur avant l'introduction de la solution de phosphate. Différentes proportions de magnésium sont ajoutées afin de tester différents taux de dopage. Les précédents travaux d'Enderle *et al.* [EGGM05] et Frasnelli *et al.* [FrSg16] ont montré que la stabilité thermique maximale du Mg-TCP est atteinte avec un taux de dopage de 9,10 mol%. Par conséquent, afin de reporter au maximum la problématique transition de phase du β -TCP en α -TCP, il a été décidé de tester en premier lieu un dopage à 9,00 mol% en Mg^{2+} . Ensuite, afin d'avoir une étude plus complète sur l'effet du Mg^{2+} sur les propriétés du β -TCP, deux autres taux de dopage ont été choisis : 2,25 et 4,50 mol% en Mg^{2+} .

En termes de toxicité, il apparaît que ces taux de dopage ne posent aucun problème puisque le magnésium est un matériau hautement biocompatible et biodégradable dans l'environnement physiologique. De plus, l'effet de dopage du Mg^{2+} sur les propriétés biologiques de l'HA a été testé sur une large palette de compositions, jusqu'à un dopage de 53 mol% [TPBB18].

Pour substituer le Ca^{2+} par du Mg^{2+} au sein de la structure du β -TCP, les proportions en Ca^{2+} sont réduites par rapport au β -TCP non dopé selon les taux de dopage en Mg^{2+} testés. La synthèse du Mg-TCP se réalise selon l'équation (eq2.1).



À la suite de plusieurs essais préliminaires, les concentrations initialement testées et également utilisées pour synthèse du β -TCP non dopé sont divisées par deux afin de réduire la viscosité du milieu réactionnel. En effet, il semble que le fait d'ajouter des dopants augmente légèrement la viscosité de celui-ci engendrant des problèmes d'agitation. Le tableau 10 reprend les proportions de réactifs pour les différentes synthèses au magnésium.

Dopage Mg^{2+}	Quantité de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	Quantité de $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$	Quantité de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$
9,00 mol%	3,103 moles	0,307 moles	2,269 moles
4,50 mol%	3,257 moles	0,153 moles	2,269 moles
2,25 mol%	3,333 moles	0,077 moles	2,269 moles

Tableau 10 : Proportions de réactifs pour les synthèses de β -TCP dopé au magnésium.

Pour les différentes synthèses, la quantité de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ reste constante et seules les quantités de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ et $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ varient selon le taux de dopage. Même si ces proportions ont été calculées pour synthétiser du Mg-TCP stœchiométrique sans phase secondaire, il n'est pas impossible de détecter des traces de CPP ou d'HA dans la poudre finale. Concernant la synthèse de Mg-TCP, ce sont principalement de légers pourcentages de CPP qui sont détectés dans plusieurs synthèses (figure 45 et figure 46). La présence de CPP peut s'expliquer de deux façons : soit le pH du milieu réactionnel est trop acide, soit le rapport Ca/P est inférieur à 1,5. En effet, Gras *et al.*, ont montré que la synthèse de CPP est favorisée en conditions acides ($\text{pH} < 7$). Ensuite, comme mentionné dans le chapitre 1, un rapport Ca/P inférieur à 1,5 entraîne la formation de phosphate dibasique anhydre (CaHPO_4) qui est converti en CPP lors de la calcination.

Dans le cas des synthèses de β -TCP dopé au magnésium, il apparaît que la présence de CPP viendrait davantage du pH trop acide. En effet, l'ion Mg^{2+} présenterait un caractère acide de Lewis plus élevé que celui de Ca^{2+} [GaHa17, Hawt12]. La force de l'acide de Lewis est liée à la densité de charge du cation et Mg^{2+} possède une densité de charge plus élevée que Ca^{2+} puisque le rayon ionique du premier est plus petit que le second [Hawt12]. Par conséquent, Mg^{2+} est plus acide que Ca^{2+} ce qui entraîne probablement une diminution locale du pH au sein du réacteur de synthèse. Finalement, cette acidité locale favorise la formation de CPP.

Une comparaison de l'acidité de Ca^{2+} et Mg^{2+} , ainsi que des autres cations étudiés dans cette thèse, est reprise dans le tableau 11.

Cations	Force acide de Lewis
Ca^{2+}	0,264
Mg^{2+}	0,337
Sr^{2+}	0,222
Ag^+	0,191
Cu^{2+}	0,374

Tableau 11 : Acidité des cations utilisés comme dopants dans le cadre de cette thèse [24].

Afin de lutter contre l'effet de l'acidité sur la formation de CPP, il est nécessaire d'élever le pH du milieu réactionnel par rapport à la synthèse de β -TCP non dopé. La figure 45 et la figure 46 comparent les diffractogrammes et spectres infrarouges de deux synthèses de β -TCP dopé à 9,0 mol% en Mg^{2+} à pH 6,7 et pH 8,0. Les proportions de réactifs sont identiques et seul le pH du milieu réactionnel est différent.

Concernant la synthèse au même pH que le β -TCP non dopé, pH 6,7, la présence de CPP est bien visible tant sur le diffractogramme que sur le spectre infrarouge correspondant. L'augmentation du pH de synthèse à 8,0 permet de faire disparaître cette phase secondaire ne laissant que la phase β -TCP. Le pH 8,0 se révèle optimal pour la synthèse de Mg-TCP puisqu'il permet, à la fois, de s'affranchir de l'effet acide du Mg^{2+} mais n'est pas trop élevé pour ne pas favoriser la formation d'HA. En effet, cette dernière est préférablement formée à des pH alcalins.

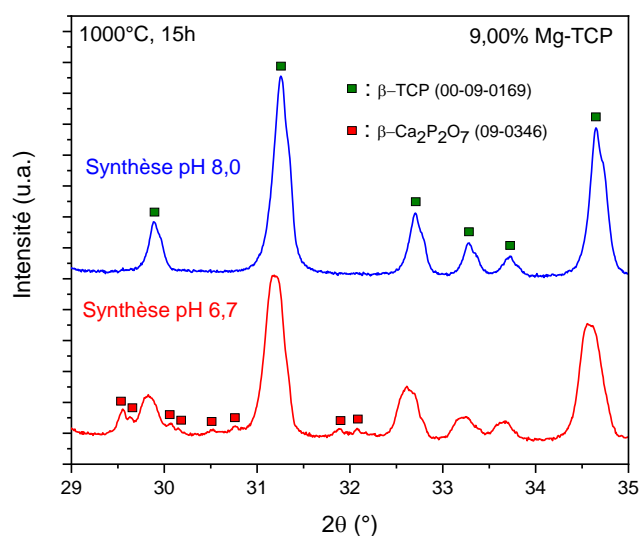


Figure 45 : Diffractogrammes de poudres de β -TCP dopé à 9 mol% en Mg^{2+} synthétisées à pH 6,7 et 8,0, respectivement.

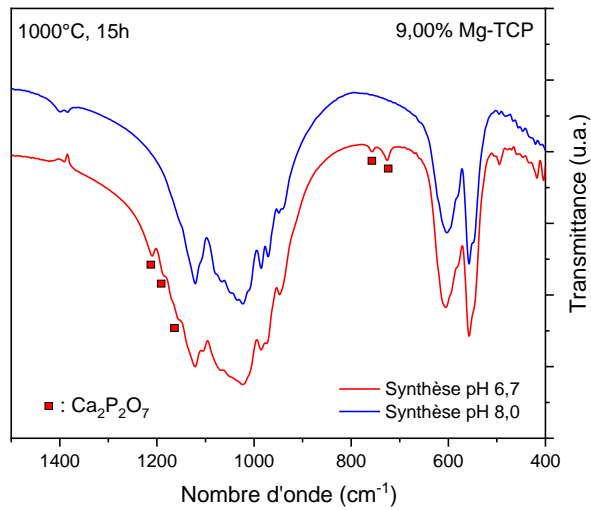


Figure 46 : Spectres infrarouges de poudres de β -TCP dopé à 9 mol% en Mg^{2+} synthétisées à pH 6,7 et 8,0, respectivement.

Après application d'un pH plus élevé pour les synthèses au β -TCP dopé au Mg^{2+} , deux autres compositions ont été produites : 4,50 et 2,25 mol% en Mg^{2+} . La figure 47 montre les diffractogrammes des trois compositions de β -TCP dopé au Mg^{2+} . Ces diffractogrammes indiquent l'absence d'HA et de CPP et tous les pics de diffraction correspondent à la phase β -TCP. Un léger décalage des positions des pics vers des valeurs de 2θ plus élevées est observé en raison de la modification du volume de la maille par la substitution du Ca^{2+} par le Mg^{2+} . Afin d'illustrer davantage la modification de la maille cristalline du β -TCP avec l'insertion de Mg^{2+} , la figure 48 montre les changements des paramètres de maille pour les différentes compositions dopées au magnésium.

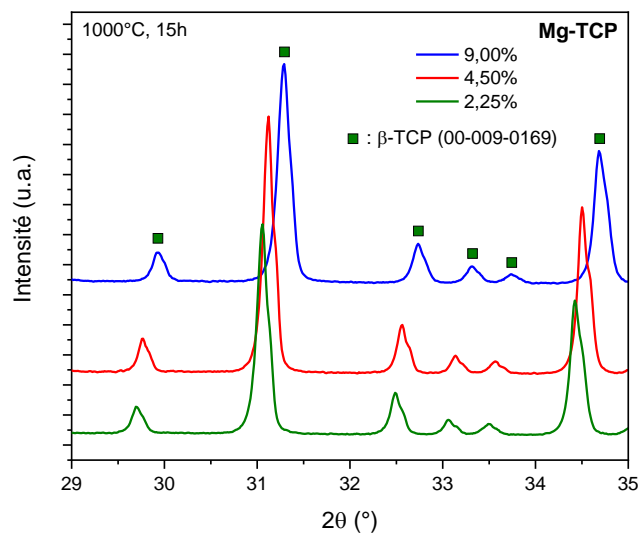


Figure 47 : Diffractogrammes des trois compositions de β -TCP dopé au Mg^{2+} : 9,00 ; 4,50 et 2,25 mol% (calciniées à 1000°C durant 15h).

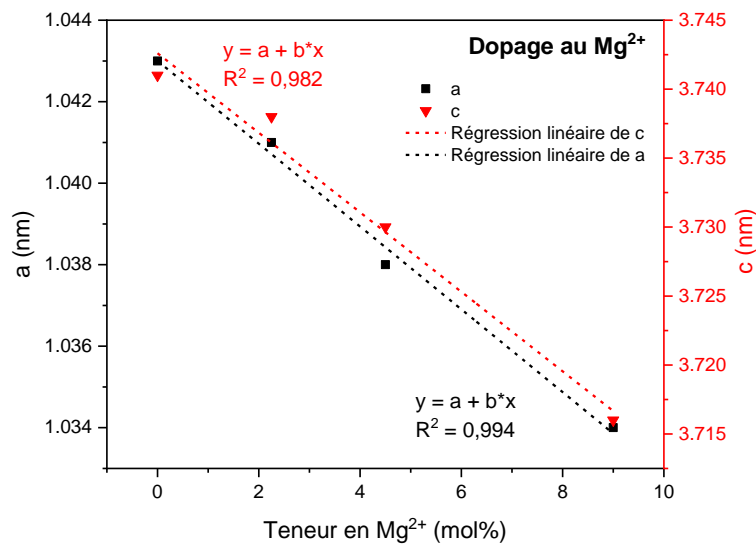


Figure 48 : Evolution des paramètres de maille a et c pour les différentes compositions dopées au magnésium.

Typiquement, une loi de Vegard linéaire est observée pour le dopage au Mg^{2+} sur la figure 48 [DeAs91]. La réduction des paramètres de maille avec l'augmentation de la teneur en Mg^{2+} est logique et cohérente avec de précédentes études de la littérature. Selon Enderle *et al.* [EGGM05], Mg^{2+} ne peut remplacer Ca^{2+} que sur les sites Ca(4) et Ca(5) dans la structure β -TCP avec une préférence pour les sites Ca(5) (figure 49). Cette substitution de Ca^{2+} par Mg^{2+} conduit à une diminution des paramètres de maille de la structure β -TCP et donc à un décalage des pics de diffraction vers des valeurs 2θ plus élevées. Cela est dû au plus petit rayon ionique de Mg^{2+} (0,89 Å) par rapport à Ca^{2+} (1,12 Å) réduisant la taille de la maille cristalline, comme expliqué au chapitre 1 [KGNP10]. Ainsi, les liaisons chimiques sont plus courtes avec le magnésium. C'est, d'ailleurs, cette contraction de la maille provoquée par la substitution Mg^{2+} qui augmenterait la stabilité thermique du β -TCP et retarderait la transition de phase en α -TCP [TDBB15].

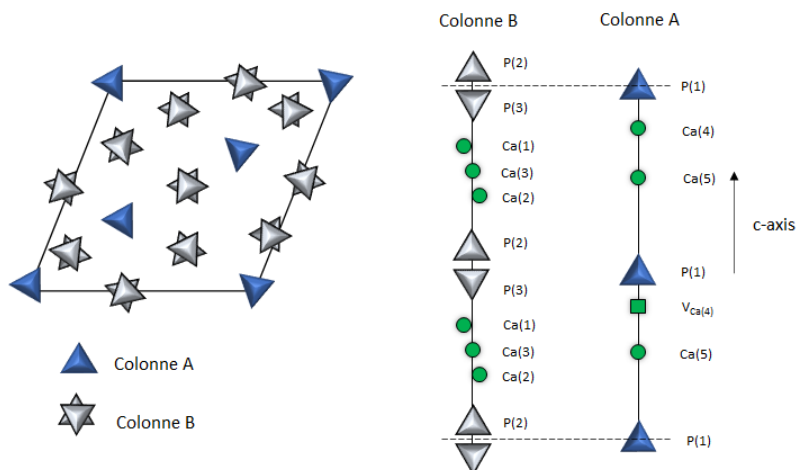


Figure 49 : Représentation de la structure cristalline du β -TCP et ses différents sites cristallographiques. Inspiré de [YKKM05].

En termes d'analyse infrarouge, la figure 50 reprend les spectres IRTF des trois compositions de β -TCP dopé au Mg^{2+} . Ces spectres ne présentent aucune bande de vibration correspondant au CPP, confirmant l'absence de cette phase secondaire au sein des poudres de Mg-TCP synthétisées.

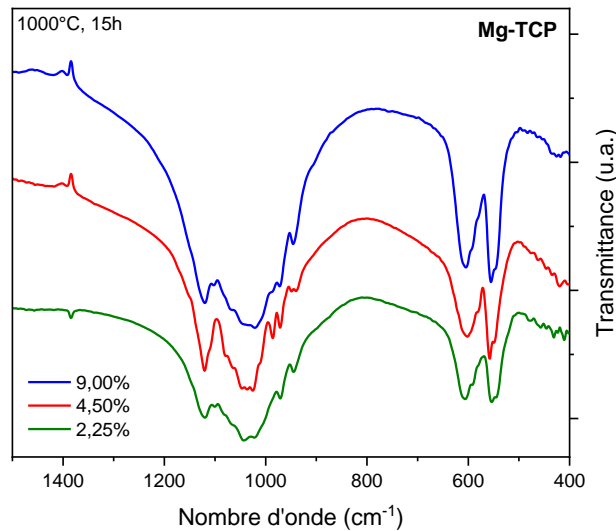


Figure 50 : Spectre IRTF des poudres de β -TCP dopé au Mg^{2+} après calcination à 1000 °C pendant 15 h.

Finalement, les résultats ICP-AES des poudres de β -TCP dopé au Mg^{2+} sont présentés dans le tableau 12 . Le rapport dopant(s)/(Ca + dopant(s)) est légèrement supérieur aux valeurs théoriques pour les dopages à 2,25 et 4,50 mol% en Mg^{2+} alors qu'il est légèrement inférieur pour le dopage à 9,00 mol%. De même, les rapports molaires (Ca + Mg)/P sont légèrement supérieurs à la valeur stœchiométrique de 1,5 pour toutes les compositions. Ces légères différences sont probablement dues à la pureté des matières premières et/ou d'éventuelles erreurs de pesée dues à l'imprécision des balances (0,01g). Le Gars Santoni *et al.* [GNSA21] ont d'ailleurs montré que la pureté de la poudre de β -TCP finale est fortement influencée par la pureté des matières premières. Ainsi, la pureté des réactifs de départ pourrait être améliorée pour limiter ces écarts entre les rapports atomiques théoriques et mesurés. Cependant, ces résultats ICP-AES restent très satisfaisants et confirment la bonne incorporation des ions Mg^{2+} au sein du β -TCP.

Composition	Rapport théorique Mg/(Ca + Mg) (en mol%)	Rapport ICP-AES Mg/(Ca+ Mg) (en mol%)	Rapport théorique (Ca+ Mg)/P (rapport molaire)	Rapport ICP-AES (Ca+ Mg)/P (rapport molaire)
2,25% Mg-TCP	2,25	2,43	1,50	1,57
4,50% Mg-TCP	4,50	4,65	1,50	1,55
9,00% Mg-TCP	9,00	8,34	1,50	1,55

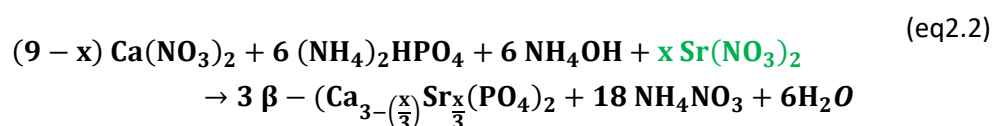
Tableau 12 : Résultats ICP-AES des poudres de β -TCP dopé au Mg^{2+} .

Une voie de synthèse de β -TCP dopé au Mg^{2+} sans phase secondaire et avec des taux d'incorporation du magnésium proches des rapports théoriques prévus est ainsi développée. Les techniques de caractérisations que sont le DRX, l'IR et l'ICP-AES permettent d'appuyer ces résultats.

Dopage au strontium

Après avoir développé et optimisé le dopage au magnésium avec trois différents taux de dopage, il a été décidé d'étudier le dopage au strontium de la même manière afin de comparer l'effet de ces deux cations.

Les trois taux de dopage (2,25 ; 4,50 et 9,00 mol%) sont conservés et la toxicité du Sr^{2+} devrait être négligeable à ces concentrations. En effet, le dopage au Sr^{2+} dans l'HA a été testé sur une large plage de concentrations (jusqu'à 40 mol%) et aucun signe de cytotoxicité n'a été reporté [JCNH05, TPBB18]. La synthèse du Sr-TCP se réalise selon l'équation (eq2.2).



La synthèse de β -TCP dopé au strontium est réalisée en suivant la même procédure que pour le β -TCP dopé au magnésium. Du nitrate de strontium, $Sr(NO_3)_2$ (> 99%, MW 211,63, Carlo Erba, France) est ajouté sous forme de poudre au sein de la solution de nitrate de calcium dans le réacteur avant l'introduction de la solution de phosphate. Les mêmes taux de dopage que pour le magnésium (2,25 ; 4,50 et 9,00 mol%) sont testés afin de comparer les deux dopants. Par conséquent, les mêmes proportions que le tableau 10 sont utilisées ici (tableau 13).

Dopage Sr^{2+}	Quantité de $Ca(NO_3)_2$	Quantité de $Sr(NO_3)_2$	Quantité de $(NH_4)_2HPO_4$
9,00 mol%	3,103 moles	0,307 moles	2,269 moles
4,50 mol%	3,257 moles	0,153 moles	2,269 moles
2,25 mol%	3,333 moles	0,077 moles	2,269 moles

Tableau 13 : Proportions de réactifs pour les différentes synthèses de β -TCP dopé au strontium.

Contrairement au dopage avec Mg^{2+} , il n'est pas nécessaire d'augmenter le pH du milieu réactionnel pour obtenir du β -TCP sans phase secondaire. Cela est probablement dû au fait que les ions Sr^{2+} sont moins acides que les ions Mg^{2+} et donc entraînent moins aisément la formation de CPP, favorisée en conditions plus acides [Hawt12]. Les ions Sr^{2+} sont même moins acides que les ions Ca^{2+} ce qui permet de conserver le même pH (6,7) que pour la synthèse de TCP non dopé (tableau 11).

De la même manière que pour le dopage au Mg^{2+} , la figure 51 montre les diffractogrammes des trois compositions de β -TCP dopé au Sr^{2+} . Ces diffractogrammes indiquent l'absence d'HA ou de CPP et tous les pics de diffraction correspondent à la phase β -TCP. De plus, un léger décalage des positions des pics vers des valeurs de 2θ plus faibles est observé. Cela est dû à la modification du volume de la maille par la substitution du Ca^{2+} par le Sr^{2+} mais avec l'effet inverse du Mg^{2+} en raison du rayon ionique plus grand du Sr^{2+} (1,25 Å). Plus le taux de dopage est élevé, plus cet effet est marqué.

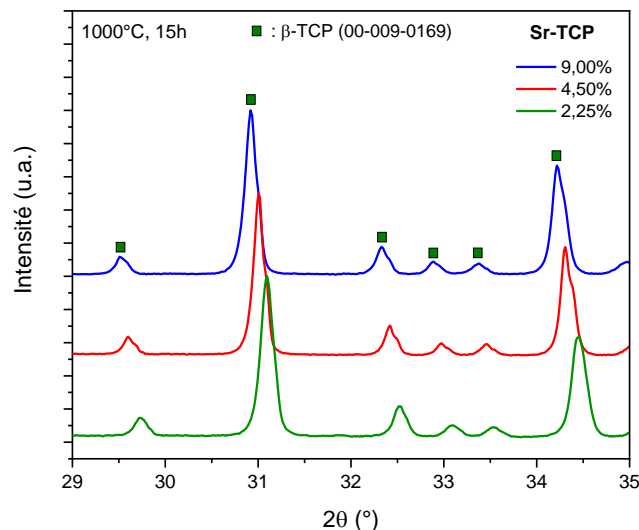


Figure 51: Diffractogrammes des trois compositions de β -TCP dopé au Sr^{2+} : 9,00 ; 4,50 et 2,25 mol%.

Cette modification de la maille cristalline par l'incorporation de Sr^{2+} est visible sur la figure 52 montrant les changements des paramètres de maille pour les différentes compositions dopées au strontium. Une loi de Vegard linéaire est observée pour le dopage au Sr^{2+} avec une discontinuité dans l'évolution des paramètres de l'axe c. Ceci peut être dû à un changement de site d'incorporation du strontium. En effet, Renaudin *et al.* [ReJN09] suggèrent que le strontium, à des taux de dopage inférieurs à 5 mol%, serait préférentiellement substitué au site Ca(4) du β -TCP (figure 49). Ceci est également confirmé par Boanini *et al.* [BGNC19] qui indiquent une substitution Sr^{2+} à partir de Ca(4) suivi de Ca(3) (figure 49). Au fur et à mesure que le degré de substitution global augmente, le remplissage des sites Ca(1) et Ca(2) devient

également important mais la localisation du strontium dans le site Ca(5) est fortement défavorable en raison de distances Ca(5)-O trop courtes [BGNC19]. Ainsi, la discontinuité dans l'évolution des paramètres de l'axe c provient probablement du changement de site de substitution de Sr^{2+} avec l'augmentation du taux de dopage. Au début, le strontium entre dans le site Ca(4) provoquant une expansion significative de l'axe c. Une substitution supplémentaire du strontium par le calcium conduirait à un remplissage des sites Ca(3) pour compenser l'incrément le long de l'axe c (figure 49). Enfin, à des taux de dopage plus élevés, le Sr^{2+} continuerait à remplacer Ca^{2+} et augmenterait la taille du réseau.

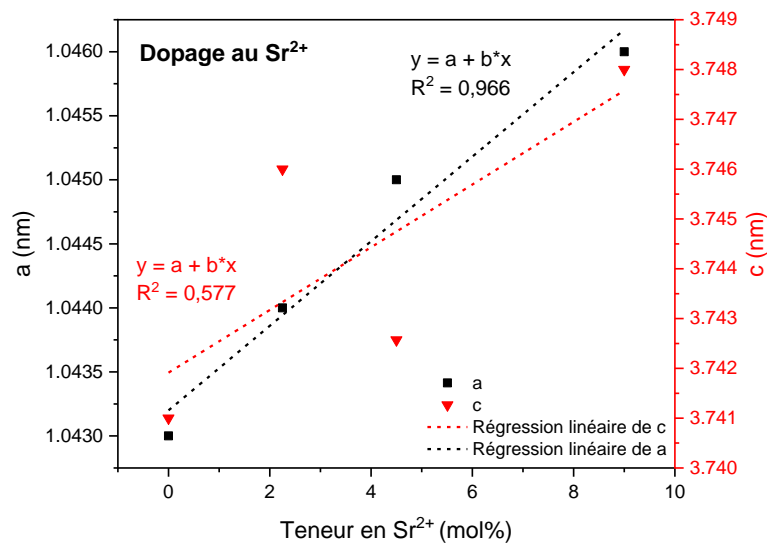


Figure 52 : Evolution des paramètres de maille a et c pour les différentes compositions dopées au strontium.

Concernant l'analyse par spectroscopie infrarouge, la figure 53 reprend les spectres IRTF des trois compositions de β -TCP dopé au Sr^{2+} . Ces spectres ne présentent aucune bande de vibration correspondant au CPP, confirmant l'absence de cette phase secondaire au sein des poudres de Sr-TCP synthétisées, de la même manière qu'avec les compositions de Mg-TCP.

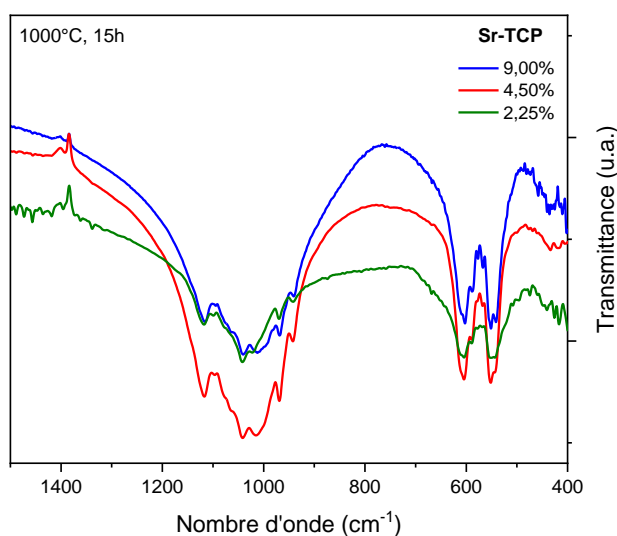


Figure 53: Spectres IRTF des poudres de TCP dopé au Sr^{2+} après calcination à $1000\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 15 h .

Les résultats ICP-AES des poudres de β -TCP dopé au Sr^{2+} sont présentés dans le tableau 14. Comme pour le dopage au Mg^{2+} , les rapports molaires dopant(s)/(Ca + dopant(s)) présentent peu de différence par rapport aux valeurs théoriques. Ce rapport est légèrement inférieur aux valeurs théoriques pour l'ensemble des dopages. Les rapports atomiques (Ca + Sr)/P sont légèrement supérieurs à la valeur stœchiométrique de 1,5 pour toutes les compositions. Ces légères différences sont probablement dues à la pureté des matières premières et/ou la précision de la balance utilisée pour les pesées, comme mentionné dans le cas du dopage au magnésium. Les résultats ICP-AES confirment la bonne incorporation des ions Sr^{2+} au sein du β -TCP.

Composition	Rapport théorique $\text{Sr}/(\text{Ca} + \text{Sr})$ (en mol%)	Rapport ICP-AES $\text{Sr}/(\text{Ca} + \text{Sr})$ (en mol%)	Rapport théorique (Ca + Sr)/P (rapport molaire)	Rapport ICP-AES (Ca + Sr)/P (rapport molaire)
2,25% Sr-TCP	2,25	2,07	1,50	1,56
4,50% Sr-TCP	4,50	4,00	1,50	1,55
9,00% Sr-TCP	9,00	8,52	1,50	1,58

Tableau 14 : Résultats ICP-AES des poudres de TCP dopé au strontium après calcination à $1000\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 15 h .

Le procédé de synthèse de β -TCP dopé au Mg^{2+} est donc adapté pour produire trois compositions de β -TCP dopé au Sr^{2+} sans phase secondaire et avec des taux d'incorporation du strontium proches des rapports théoriques prévus. Le co-dopage du β -TCP avec ces deux cations est abordé plus loin dans ce chapitre.

Après optimisation du dopage au magnésium et au strontium, deux cations antibactériens intéressants sont étudiés : l'Ag⁺ et le Cu²⁺. Au vu de la cytotoxicité associée à ces cations à relativement basses concentrations (dès 0,5 mol% [Vand12]), un seul taux de dopage a été retenu pour chacun des deux cations séparément : 2,25 mol%.

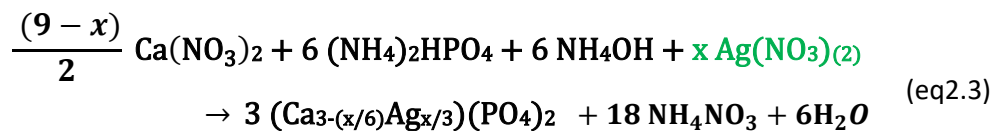
Le tableau 7 reprend les proportions pour les dopages à l'argent et au cuivre. Ces cations sont également introduits au sein des synthèses sous forme de nitrates, AgNO₃ (> 99%, FW 169,88, Alfa Aesar, Germany) et Cu(NO₃)₂ • 5 H₂O (98,0-102,0%, FW 232,59, Alfa Aesar, Germany).

Dopage Ag ⁺ ou Cu ²⁺	Quantité de Ca(NO ₃) ₂	Quantité d'Ag(NO ₃) ou Cu(NO ₃) ₂	Quantité de (NH ₄) ₂ HPO ₄
2,25 mol%	3,333 moles	0,077 moles	2,269 moles

Tableau 15 : Proportions de réactifs pour les synthèses de β -TCP dopé à l'argent et au cuivre.

Dopage à l'argent

La synthèse d'Ag-TCP se réalise selon l'équation (eq2.3).



Concernant le dopage à l'argent, la difficulté majeure à surmonter est sa réaction avec les groupements phosphates en solution qui forment un précipité de phosphate d'argent, Ag₃PO₄, de couleur jaune comme illustré à la figure 16.

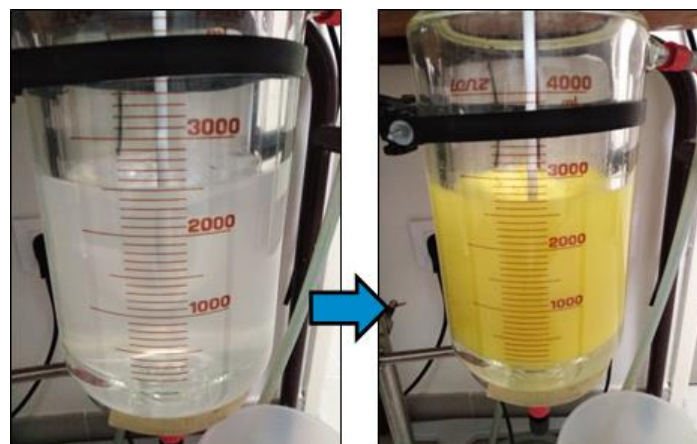
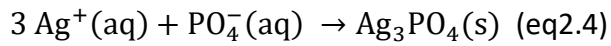


Figure 54: Formation d'Ag₃PO₄, de couleur jaune, lors d'une synthèse de β -TCP dopé à l'argent, à pH de 6,7 et à 31°C.

Cette réaction de précipitation est analytiquement significative et se produit pour de très faibles concentrations des deux composés. La précipitation d'Ag₃PO₄ est notamment utilisée pour des tests qualitatifs ou quantitatifs pour les phosphates [PoSi47]. L'équation de la réaction (eq2.4) est exprimée ci-dessous :



La formation de ce précipité est problématique puisque le phosphate d'argent est stable une fois formé. Cela pose un problème vis-à-vis du dopage puisque les ions Ag^+ ne sont plus disponibles pour être incorporés au sein de la structure du β -TCP à cause de leur réaction avec les groupements PO_4^- . Cela peut donc favoriser la formation de pyrophosphate de calcium puisque le rapport $(\text{Ca}+\text{Ag})/\text{P}$ devient nettement inférieur à 1,5. La formation de CPP est d'ailleurs bien visible à la figure 55 qui montre le diffractogramme d'un essai de synthèse de β -TCP dopé à l' Ag^+ dans les mêmes conditions que le β -TCP non dopé (pH 6,7 ; 31°C). La présence de CPP est également bien visible sur le spectre infrarouge présenté figure 56.

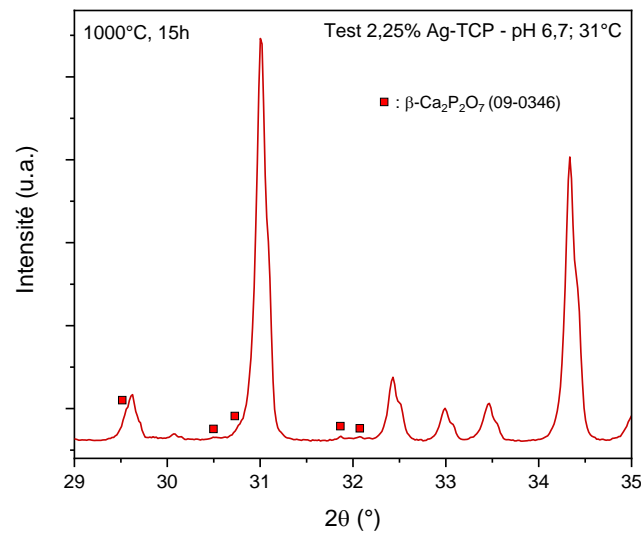


Figure 55 : Diffractogramme d'une poudre de β -TCP dopé à l' Ag^+ obtenue dans les mêmes conditions que le β -TCP non dopé (pH 6,7 ; 31°C).

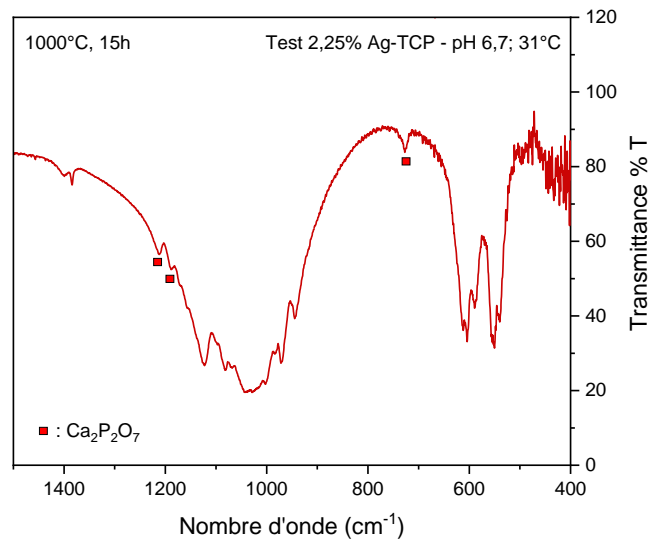
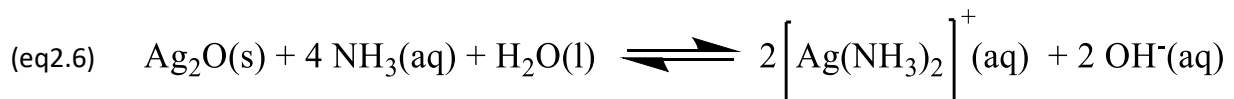
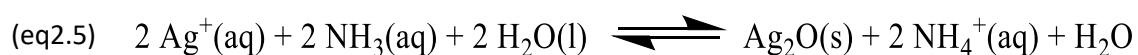


Figure 56 : Spectre infrarouge d'une poudre de β -TCP dopé à l' Ag^+ obtenue dans les mêmes conditions que le β -TCP non dopé (pH 6,7, 31°C).

Le phosphate d'argent formé peut être redissous dans l'acide nitrique ou l'ammoniaque, laissant donc les ions Ag^+ disponibles pour être inséré dans la structure du β -TCP. Il apparaît plus approprié ici d'utiliser l'ammoniaque puisque ce dernier est déjà utilisé pour ajuster le pH lors de la synthèse. De plus, une étude poussée réalisée au préalable par Nicolas Vandecandelaere lors de ses travaux de thèse sur « *L'élaboration et [la] caractérisation de biomatériaux osseux innovants à base d'apatites phospho-calciques dopées* » a également mis en évidence le rôle de l'ammoniaque et du pH sur la présence ou non d' Ag_3PO_4 [Vand12]. En effet, ce dernier a montré qu'il est possible d'empêcher la formation d' A_3PO_4 en fixant le pH à 8,0 lors de la synthèse par co-précipitation d'apatites phospho-calciques dopées à l'argent.

Un pH basique de 8,0 a donc été fixé pour synthétiser une poudre de TCP dopé à 2,25 mol% en Ag^+ . Cependant, dans ces conditions, une nouvelle difficulté apparaît ici due à la présence d'ammoniaque. De fait, l'argent forme un complexe avec l'ammoniaque, $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$, selon les réactions suivantes :



Dans un premier temps, l'équation (eq2.5) décrit la réaction entre les ions Ag^+ et l'ammoniaque pour former un précipité brun d' Ag_2O , visible à la figure 57.

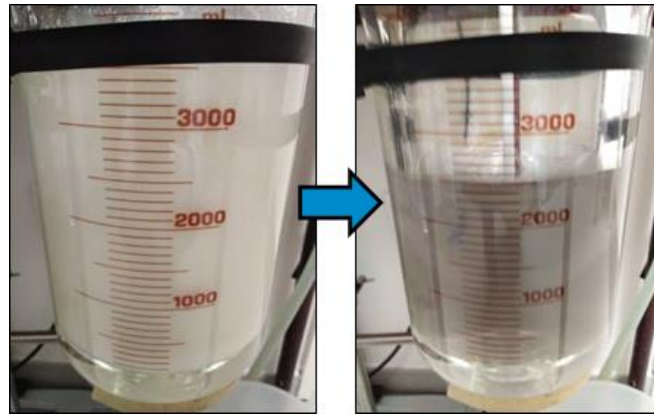
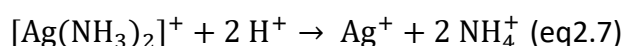


Figure 57: Formation de précipité d' Ag_2O en début de synthèse ($t=1$ minute) réalisée à pH 8,0 et à 31°C .

Si un excès d'ammoniaque est ajouté, ce précipité d' Ag_2O est dissous pour former le complexe incolore $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ selon la réaction (eq2.6).

La formation de ce complexe argent-ammoniaque est également problématique puisque la constitution de ce dernier pourrait réduire la teneur en ions Ag^+ libres susceptibles d'entrer dans la structure du β -TCP. En effet, les travaux de la thèse de Nicolas Vandecandelaere ont montré que la teneur en argent introduite dans la solution de précipitation est systématiquement supérieure à la teneur en argent présente dans le composé final [Vand12]. Le complexe $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ aurait une taille probablement trop importante pour pouvoir être incorporé au niveau du précurseur apatitique formé lors de la co-précipitation. Nicolas Vandecandelaere a également montré que les apatites synthétisées s'enrichissent de plus en plus en ions argent à mesure que le temps de maturation en solution augmente. Ce phénomène est expliqué par la formation réversible du complexe $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ qui se formerait dans les premiers instants qui suivent la précipitation, limitant ainsi l'incorporation des ions Ag^+ dans le précipité formé. Toutefois, ce complexe $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ se dissocierait partiellement en raison de l'acidification progressive du milieu liée à l'hydroxylation de l'apatite et à la déprotonation d'ions HPO_4 . La dissociation du complexe provoquerait alors la libération additionnelle d'ions Ag^+ disponibles pour être incorporés à l'apatite, justifiant ainsi l'accroissement de la teneur finale en argent dans le précipité formé avec l'augmentation du temps de maturation en solution [Vand12]. La dissociation partielle du complexe a lieu selon la réaction (eq2.7).



Toujours selon Nicolas Vandecandelaere, le maximum de l'incorporation d'argent se produirait durant les premières 24 heures de maturation. Par conséquent, le procédé optimisé

dans le cadre de ce travail pour la synthèse de β -TCP conviendrait au dopage à l'argent puisqu'un temps de maturation de 20 heures est utilisé.

Finalement, à l'aide de ces différentes observations, du β -TCP dopé à l'argent (2,25 mol%) a été synthétisé dans les mêmes conditions que le β -TCP non dopé en modifiant uniquement le pH à 8,0 au lieu de 6,7. La figure 58 montre le diffractogramme de la poudre produite dans ces conditions. Le diffractogramme indique seulement la présence des pics de diffraction de la phase β -TCP avec l'absence des possibles phases secondaires que ce soit l'hydroxyapatite, le pyrophosphate de calcium ou le phosphate d'argent.

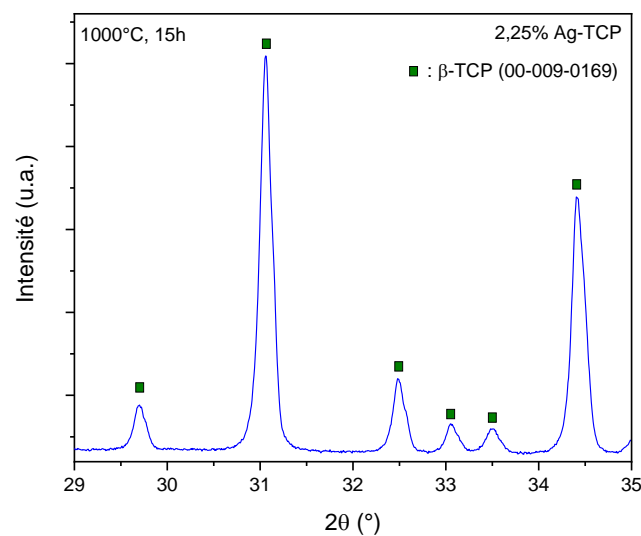


Figure 58: Diffractogramme de la poudre d'Ag-TCP (2,25 mol%) synthétisée à pH 8 et 31 °C après calcination à 1000 °C pendant 15 h.

Une analyse des paramètres de maille de la poudre d'Ag-TCP produite est présentée à la figure 59. Une augmentation des paramètres de maille a et c est observée avec l'incorporation d' Ag^+ . Ce résultat est cohérent puisque l'ion Ag^+ possède un rayon ionique supérieur à l'ion Ca^{2+} (1,15 Å contre 1,12 Å). Cette modification des paramètres de maille prouve que l'argent est bien incorporé au sein de la structure du β -TCP.

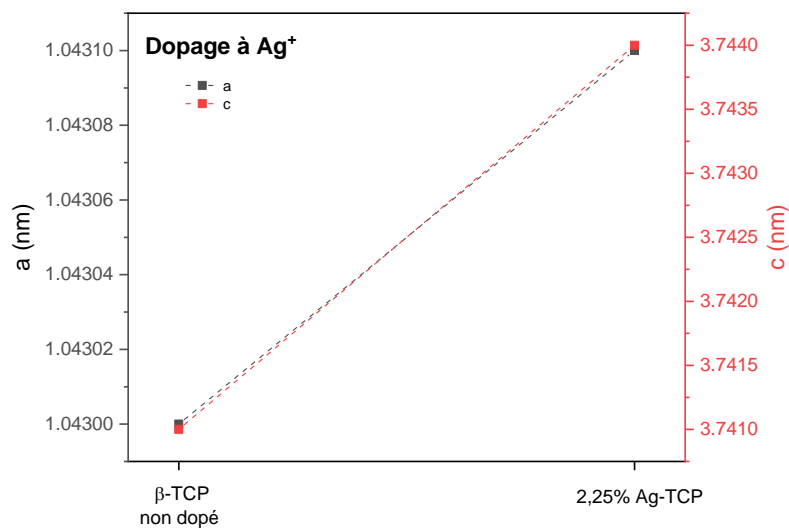


Figure 59 : Evolution des paramètres de maille a et c avec l'incorporation d'argent (2,25 mol%) au sein du β -TCP.

Comme pour l'analyse DRX, l'absence de CPP est également visible sur le spectre infrarouge correspondant (figure 60) puisqu'aucune des bandes d'absorption caractéristiques de ce dernier n'est observée.

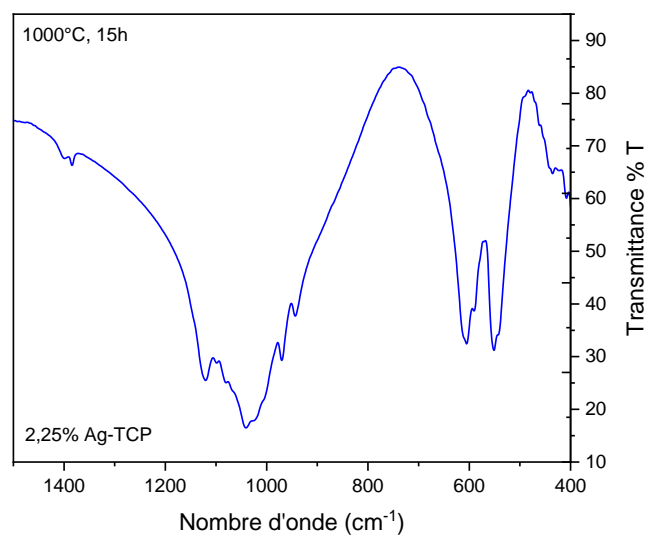


Figure 60: Spectre infrarouge de la poudre d'Ag-TCP (2,25 mol%) après calcination à 1000 °C pendant 15 h.

Les résultats ICP-AES de la poudre de β -TCP dopé à l' Ag^+ sont présentés dans le tableau 16. Le rapport molaire $\text{Ag}/(\text{Ca} + \text{Ag})$ est près de deux fois inférieur au rapport théorique. Ce résultat est la preuve que les proportions en argent initialement introduites lors de la synthèse ne se retrouvent pas en totalité dans la poudre finale. Cela a déjà été reporté dans la littérature par Nicolas Vandecandelaere [Vand12] et Gokcekaya *et al.* [GUNE15]. Ces derniers ont même

montré que les rapports atomiques $Ag/(Ca + Ag)$ mesurés étaient 5 à 10 fois inférieurs aux valeurs théoriques correspondantes. Cette sous-présence d' Ag^+ au sein du β -TCP vient probablement des réactions secondaires de l'argent avec l'ammoniaque et les groupes phosphates. L'argent est donc en partie éliminé lors du rinçage sous forme du complexe avec l'ammoniaque. Malgré l'amélioration des conditions de synthèse, ces réactions dites « parasites » ne peuvent pas être totalement évitées et une partie de l'argent introduit est perdu. Il n'est donc pas étonnant d'obtenir un rapport atomique $(Ca + Ag)/P$ légèrement inférieur à la valeur stœchiométrique de 1,5 car la sous-présence d' Ag^+ au sein du β -TCP diminue ce rapport.

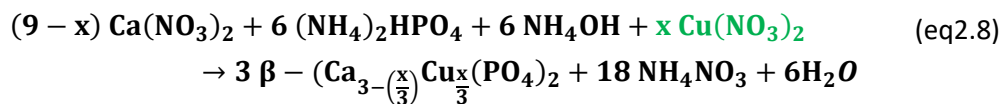
Composition	Rapport théorique $Ag/(Ca + Ag)$ (en mol%)	Rapport ICP-AES $Ag/(Ca + Ag)$ (en mol%)	Rapport théorique $(Ca + Ag)/P$ (rapport molaire)	Rapport ICP-AES $(Ca + Ag)/P$ (rapport molaire)
2,25% Ag-TCP	2,25	0,94	1,50	1,47

Tableau 16 : Résultats ICP-AES de la poudre de β -TCP dopé à l' Ag^+ (2,25 mol%).

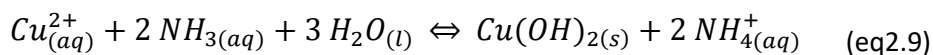
Le procédé de synthèse de β -TCP dopé mis en place pour le magnésium et le strontium est adapté pour synthétiser du β -TCP dopé à l'argent sans phase secondaire. Cependant, contrairement à Mg^{2+} et Sr^{2+} , la teneur finale d' Ag^+ dans la composition reste nettement inférieure à la teneur initialement incorporée lors de la synthèse.

Dopage au cuivre

La synthèse de Cu-TCP se réalise selon l'équation (eq2.8).



De la même manière qu'avec l'argent, la synthèse de β -TCP dopé au cuivre est plus compliquée que les dopages au magnésium et au strontium. En effet, le cuivre précipite en hydroxyde de cuivre, $Cu(OH)_2$, et forme un complexe avec l'ammoniaque, $[Cu(NH_3)_4]_2^+$, comme indiqué par les réactions (eq2.9) et (eq2.10) (figure 61).



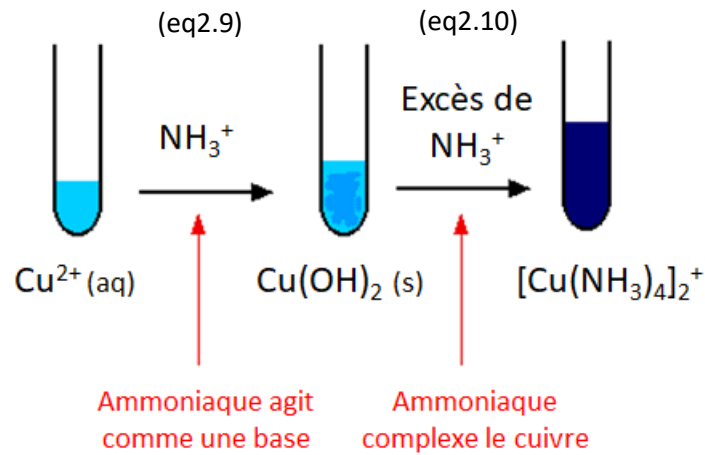


Figure 61 : Réactions entre l'ion Cu^{2+} et l'ammoniaque. Inspiré de [WEB07].

De plus, le cuivre est acide, ce qui change considérablement le pH de la solution de synthèse. En effet, comme le montre le tableau 11, le cuivre possède la plus grande acidité de Lewis parmi les quatre dopants étudiés durant ces travaux de thèse. Cette forte acidité peut favoriser la formation de pyrophosphate de calcium lors de la synthèse de TCP dopé au cuivre.

Dans un premier temps, les mêmes conditions de synthèse que pour le β -TCP non dopé sont testées (pH 6,7 et 31°C). Or, d'importantes quantités de pyrophosphate de calcium sont détectées tant en IRTF qu'en DRX (figure 62 et figure 63).

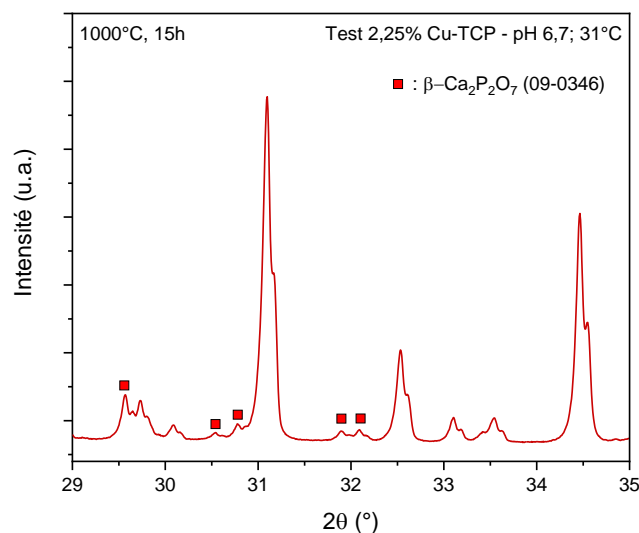
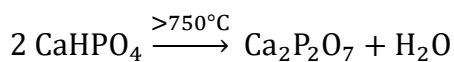


Figure 62 : Diffractogramme d'une poudre de β -TCP dopé au Cu^{2+} synthétisée à pH 6,7 et 31°C .

En raison de la présence de pyrophosphate de calcium, les paramètres de synthèse pour le dopage au cuivre ont été modifiés en se basant sur les travaux de thèse de Nicolas

Vandecandelaere sur l'étude d'apatites phospho-calciques dopées au cuivre [Vand12]. Ce dernier a montré que, contrairement au dopage à l'argent, la teneur en cuivre globale dans le composé produit peut être équivalente à celle introduite initialement lors de la synthèse. Le problème majeur rencontré est la présence de brushite ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) dans les poudres d'apatite produites. La brushite se forme en milieu plus acide ($\text{pH} < 4$) et l'acidification du milieu par la présence du cuivre contribuerait à sa formation. De plus, le cuivre favoriserait la formation de brushite en s'incorporant au sein de sa structure. Il est important de tenir compte de ces paramètres car la brushite se convertit en pyrophosphate de calcium à hautes températures ($> 750^\circ\text{C}$) selon la réaction (eq2.11) [Ropp13].



Cela peut donc expliquer la présence de CPP lors des synthèses de Cu-TCP effectuées avec les conditions appliquées au β -TCP non dopé (figure 62 et figure 63). Pour confirmer cette hypothèse, un spectre infrarouge de la poudre non calcinée a été enregistré et la présence les bandes caractéristiques de la brushite sont bien visibles (figure 64).

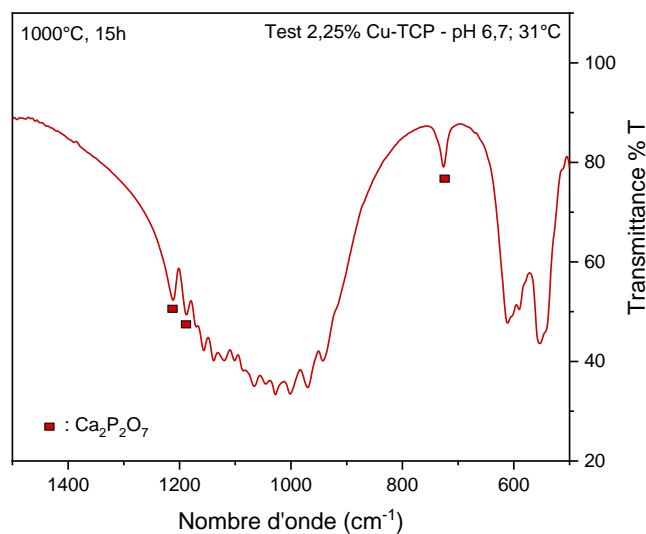


Figure 63 : Spectre infrarouge d'une poudre de β -TCP dopé au Cu^{2+} synthétisée à pH 6,7 et 31°C . Poudre calcinée 15 h à 1000°C .

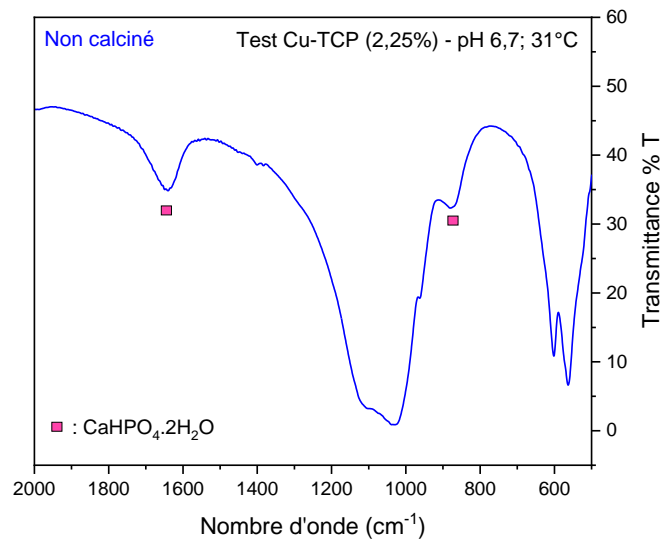


Figure 64 : Spectre infrarouge d'une poudre de β -TCP dopé au Cu^{2+} synthétisée à pH 6,7 et 31°C. Poudre non calcinée.

Afin d'empêcher la formation de brushite, Nicolas Vandecandelaere a montré qu'il est possible de travailler à pH plus alcalin (pH 8,0). La formation de brushite n'apparaît alors plus favorisée par la présence de cuivre. Cela est probablement dû à une proportion d'ions HPO_4^{2-} plus faible dans ces conditions de pH. Comme la formation de brushite n'est pas favorisée, la présence de CPP après calcination peut être évitée.

Il est donc nécessaire d'augmenter davantage le pH du milieu réactionnel lors de la synthèse de β -TCP dopé au cuivre pour éviter cette phase secondaire de CPP. Cependant, il est également important de pas trop augmenter le pH puisqu'un pH trop élevé peut amener la présence d'hydroxyapatite. En tenant compte de ces différents points, la synthèse de Cu-TCP (2,25 mol%) a été réalisée dans les mêmes conditions que la synthèse de β -TCP non dopé en augmentant la valeur de pH à 8,0 (figure 65).

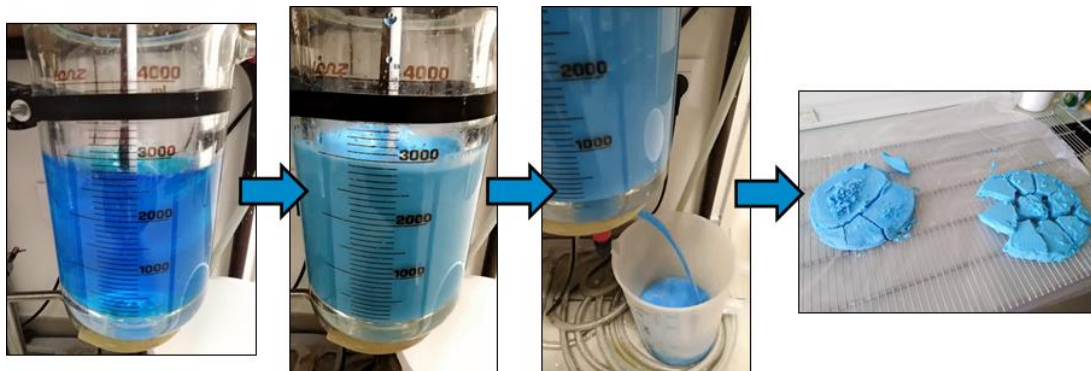


Figure 65 : Photographies du réacteur lors de la synthèse de β -TCP dopé au Cu^{2+} (2,25 mol%) à pH 8,0 et 31°C.

La figure 66 représente le diffractogramme de la poudre de β -TCP dopé au Cu^{2+} (2,25 mol%) synthétisée à pH 8,0 et 31°C. Le diffractogramme indique seulement la présence des pics de diffraction de la phase β -TCP avec l'absence de phase secondaire que ce soit l'HA, le CPP ou d'autres phases à base cuivre.

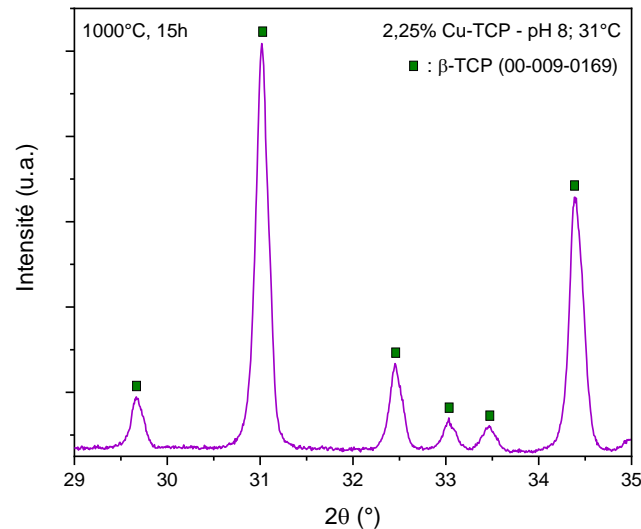


Figure 66 : Diffractogramme de la poudre de β -TCP dopé au Cu^{2+} (2,25 mol%) synthétisée à pH 8,0 et 31°C. Poudre calcinée 15 h à 1000 °C.

Une analyse des paramètres de maille de la poudre produite est présentée à la figure 67. Logiquement, l'insertion des ions Cu^{2+} devrait se dérouler de la même manière que celle des ions Mg^{2+} étant donné qu'ils possèdent la même valence et des rayons ioniques proches (0,80 Å pour le Cu^{2+} et 0,89 Å pour le Mg^{2+}). La réduction du paramètre de maille « a » avec l'incorporation de cuivre paraît logique et cohérente. Cependant, une augmentation inattendue du paramètre de maille « c » est observée ici. Comme le dopage au Mg^{2+} , l'insertion de cuivre devrait réduire les longueurs des liaisons chimiques ainsi que le volume de la maille [RWGF17, YHKK06]. L'origine de l'augmentation inattendue du paramètre de maille « c » pour le dopage au cuivre viendrait de l'incorporation du Cu^{2+} dans un autre site cristallographique du β -TCP. En effet, selon le modèle établi par Yoshida *et al.* [YHKK06], les ions métalliques divalents se substitueraient préférentiellement aux sites $\text{Ca}(4)$ et aux sites $\text{Ca}(5)$ dans le β -TCP. Cependant, comme dans le cas du strontium, il se pourrait qu'une partie des ions Cu^{2+} commence à substituer d'autres sites, notamment les sites vacants $V_{\text{Ca}(4)}$ (figure 49). En effet, selon mes mêmes auteurs [YHKK06], ces sites vacants peuvent également être substitués par des cations. Le remplissage de ces sites vacants pourrait donc mener à l'étirement de la maille selon l'axe « c » et donc l'augmentation du paramètre de maille

correspondant (figure 49). La taille relativement petite des ions Cu^{2+} pourrait expliquer cette insertion dans d'autres sites cristallographiques comme les sites vacants $V_{\text{Ca}(4)}$.

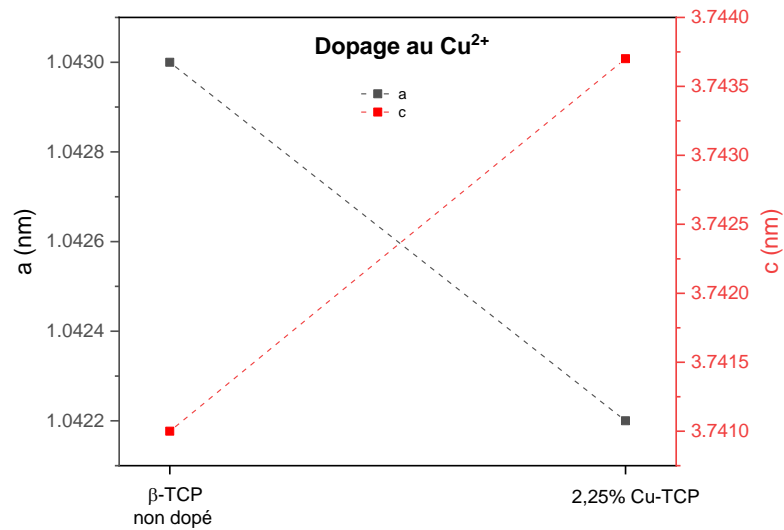


Figure 67 : Evolution des paramètres de maille a et c avec l'incorporation de cuivre (2,25 mol%) au sein du β -TCP.

L'absence de la phase secondaire CPP est également visible sur le spectre infrarouge à la figure 68. En effet, aucune des bandes d'absorption caractéristiques de ce dernier n'est observée.

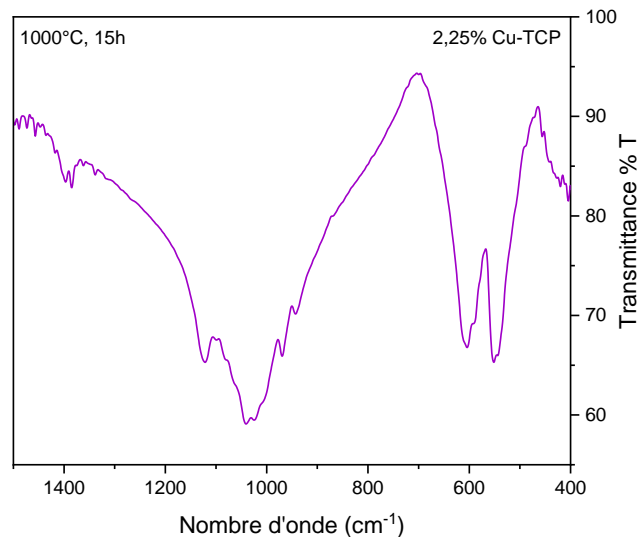


Figure 68 : Spectre infrarouge de la poudre de β -TCP dopé au Cu^{2+} (2,25 mol%) synthétisée à pH 8,0 et 31°C. Poudre calcinée 15 h à 1000 °C.

Les résultats ICP-AES de la poudre de β -TCP dopé au Cu^{2+} (2,25 mol%) sont présentés dans le tableau 17. Comme pour le dopage au Sr^{2+} , le rapport molaire dopant(s)/(Ca + dopant(s)) présente peu de différence par rapport aux valeurs théoriques et est légèrement inférieur. Le

rapport atomique (Ca + Cu)/P est légèrement supérieur à la valeur stœchiométrique de 1,5. Ces légères différences sont probablement dues à la pureté des matières premières et/ou la précision de la balance utilisée pour les pesées, comme mentionné précédemment. Les résultats ICP-AES confirment la bonne incorporation des ions Cu^{2+} au sein du β -TCP.

Composition	Rapport théorique Cu/(Ca + Cu) (en mol%)	Rapport ICP-AES Cu/(Ca + Cu) (en mol%)	Rapport théorique (Ca + Cu)/P (rapport molaire)	Rapport ICP-AES (Ca + Cu)/P (rapport molaire)
2,25% Cu-TCP	2,25	2,02	1,50	1,53

Tableau 17 : Résultats ICP-AES de la poudre de β -TCP dopé au Cu^{2+} (2,25 mol%) poudre de β -TCP dopé au Cu^{2+} (2,25 mol%) synthétisée à pH 8,0 et 31°C.

Le procédé de synthèse de β -TCP dopé mis en place pour le magnésium, le strontium et l'argent est également adapté pour synthétiser du β -TCP dopé au cuivre sans phase secondaire et avec un taux d'incorporation du cuivre proche du rapport molaire dopant(s)/(Ca + dopant(s)) théorique.

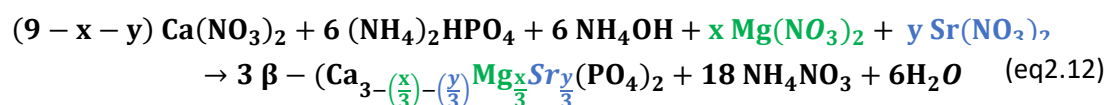
Dopages avec plusieurs éléments

À la suite des synthèses de β -TCP dopé avec un cation à la fois, des dopages avec plusieurs cations simultanément sont entrepris afin de combiner leurs propriétés. Dans un premier temps, le système co-dopé magnésium-strontium est testé puisqu'il a déjà été étudié par Kannan *et al.* [KGNP10] ainsi que Bose *et al.* [BTBD11, BTDB10, TDBB15]. Ce système sert donc de référence sur le co-dopage car il est possible de comparer les résultats obtenus avec de précédentes études.

Système Mg^{2+} - Sr^{2+}

D'après la littérature, la combinaison des ions magnésium et strontium au sein de la structure du β -TCP aurait des effets positifs sur les propriétés mécaniques des pièces céramiques frittées grâce à une réduction de la taille des grains et des pores ainsi que l'amélioration de la densité par rapport au β -TCP non dopé. De plus, la présence de Sr^{2+} et Mg^{2+} permettait une formation osseuse *in vivo* (modèle de rat) plus rapide par rapport à un implant de β -TCP non dopé.

La synthèse de (Mg-Sr)-TCP se réalise selon l'équation (eq2.12).



La synthèse de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} - Sr^{2+} a été conduite de la même manière que la synthèse de β -TCP dopé au Mg^{2+} seul. Du nitrate de magnésium, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ (98,0-102,0%, MW

256,41, Alfa Aesar, Germany) et du nitrate de strontium, $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ (> 99%, MW 211,63, Carlo Erba, France) ont été ajoutés sous forme de poudre au sein de la solution de nitrate de calcium dans le réacteur avant l'introduction de la solution de phosphate. En se basant sur les concentrations de dopants utilisées par Kannan *et al.*, [KGNP10] et afin de comparer les résultats obtenus, nous avons choisi de tester une composition avec 2 mol% de chaque dopant et une autre avec 4 mol%.

Au regard de la présence de Mg^{2+} et de l'effet de son acidité sur la formation de pyrophosphate, il est nécessaire d'augmenter le pH de la synthèse pour les deux taux de co-dopages par rapport au pH utilisé pour la synthèse de β -TCP non dopé. Cette augmentation du pH réactionnel permet d'éviter la présence de phase secondaire. Le tableau 18 reprend les proportions des deux synthèses.

Co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+}	Quantité de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	Quantité de $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$	Quantité de $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$	Quantité de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$
2,0-2,0 mol%	3,274 moles	0,068 moles	0,068 moles	2,269 moles
4,0-4,0 mol%	3,137 moles	0,136 moles	0,136 moles	2,269 moles

Tableau 18 : Proportions de réactifs pour les synthèses de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} et Sr^{2+} .

Les diffractogrammes de ces deux compositions sont représentés à la figure 69. Seuls les pics de diffraction de la phase β -TCP sont présents. L'analyse des paramètres de maille des compositions co-dopées est présentée à la figure 70. Pour les deux co-dopages, l'effet est similaire au dopage au Mg^{2+} avec une diminution globale des paramètres de maille et un décalage vers des valeurs de 2θ plus élevées pour les pics de diffraction par rapport au TCP non dopé. Ces résultats sont en accord avec les précédents travaux sur le co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} de Banerjee *et al.* [BTDB10] et Kannan *et al.* [KGNP10]. En effet, ces derniers ont observé que la substitution combinée de Sr^{2+} et Mg^{2+} avec des concentrations égales dans la structure β -TCP provoquait une réduction des paramètres de la maille cristalline. Cette tendance est due au fait que la taille moyenne des ions substitués ($1,07 \text{ \AA}$: $1,25 \text{ \AA}$ pour Sr^{2+} et $0,89 \text{ \AA}$ pour Mg^{2+}), est inférieure à la taille de l'ion Ca^{2+} qui a été substitué ($1,12 \text{ \AA}$) [KGNP10]. Cette diminution du rayon ionique est confirmée par la diminution des paramètres de maille observée sur la figure 70. Concernant les sites de substitution de Mg^{2+} et Sr^{2+} dans ces compositions co-dopées, Kannan *et al.* [KGNP10] montrent également que Mg^{2+} occupe de préférence le site Ca(5) du β -TCP tandis que Sr^{2+} s'adapte facilement au site Ca(4). Ainsi, la co-substitution de Sr^{2+} et Mg^{2+} est complémentaire en termes de site de substitution conduisant à une réduction significative de la taille de la maille. De plus, l'incorporation de Mg^{2+} jouerait un rôle majeur dans la réduction de la taille de la maille par rapport à Sr^{2+}

[KGNP10] ce qui pourrait expliquer les différences d'évolution des paramètres de maille entre le dopage au Sr^{2+} (figure 52) et le co-dopage (figure 70).

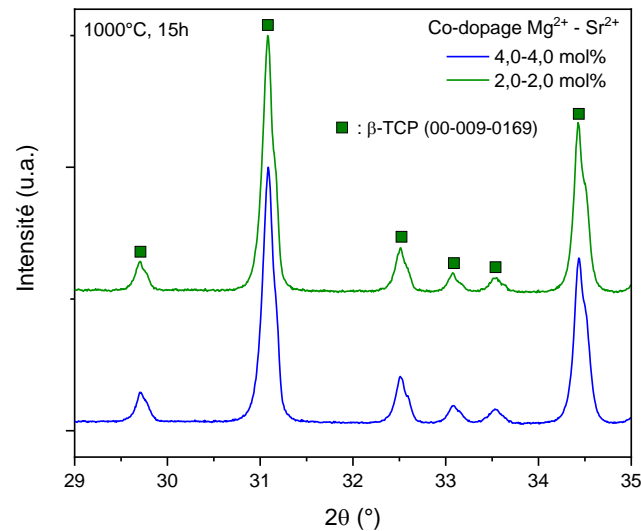


Figure 69 : Diffractogrammes des poudres de β -TCP co-dopé à Mg^{2+} et Sr^{2+} , calcinées 15 h à 1000°C.

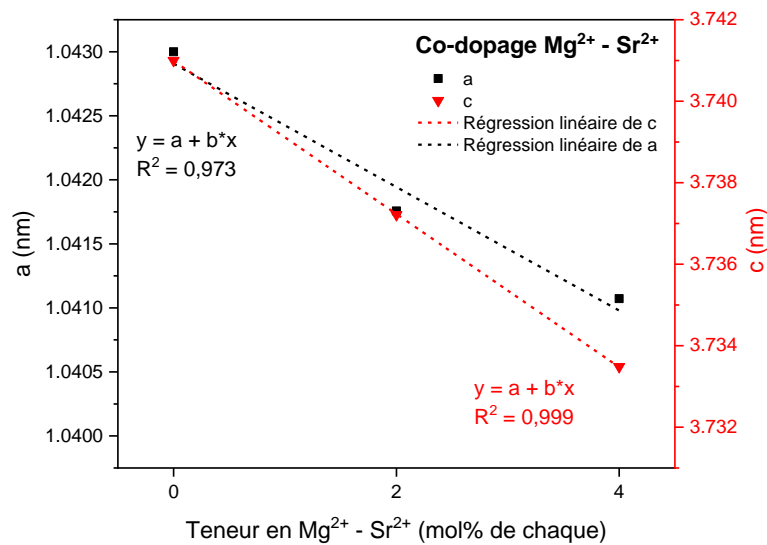


Figure 70 : Evolution des paramètres de maille a et c pour les co-dopages Mg^{2+} - Sr^{2+} (2 et 4 mol%) du β -TCP.

L'analyse infrarouge des compositions co-dopées au magnésium et au strontium est représentée à la figure 71. Les bandes de vibration correspondant au CPP sont absentes des courbes pour les deux co-dopages.

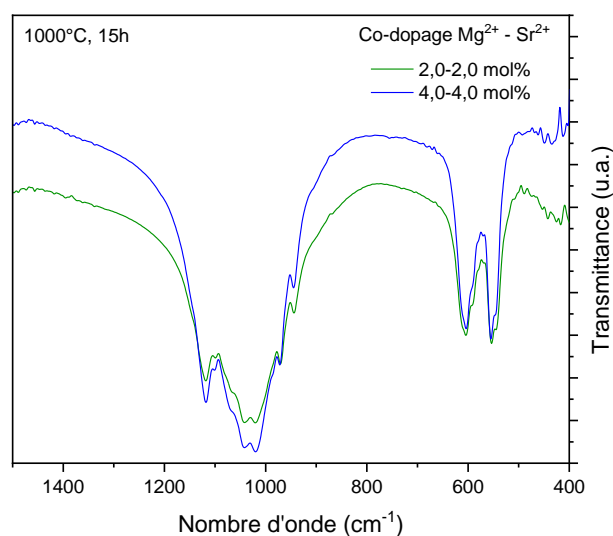


Figure 71 : Spectres infrarouges des poudres de β -TCP co-dopé à Mg^{2+} et Sr^{2+} , calcinées 15 h à 1000°C.

Les résultats ICP-AES des co-dopages Mg^{2+} - Sr^{2+} , présentés dans le tableau 19, sont similaires aux résultats des dopages au Mg^{2+} et Sr^{2+} avec de faibles écarts par rapport aux valeurs théoriques. Une teneur légèrement supérieure en Mg^{2+} est observée pour le co-dopage 2,0-2,0 mol% alors que la teneur en Sr^{2+} paraît correspondre à la teneur théorique. Concernant le co-dopage 4,0-4,0 mol%, les rapports molaires dopant(s)/(Ca + dopant(s)) sont légèrement inférieurs à la valeur théorique aussi bien pour le Mg^{2+} que pour le Sr^{2+} . Le rapport atomique (Ca + Mg + Sr)/P est légèrement supérieur à la valeur stœchiométrique de 1,5. Il apparaît que, comme dans le cas des dopages individuels, ces légères différences soient probablement dues à la pureté des matières premières et/ou la précision de la balance utilisée pour les pesées, comme mentionné précédemment. Les résultats ICP-AES confirment la bonne incorporation des ions Mg^{2+} et Sr^{2+} au sein du β -TCP.

Composition théorique Mg-Sr	Rapport ICP-AES Mg/(Ca + Mg + Sr) (en mol%)	Rapport ICP-AES Sr/(Ca + Mg + Sr) (en mol%)	Rapport théorique (Ca + Mg + Sr)/P (rapport molaire)	Rapport ICP-AES (Ca + Mg + Sr)/P (rapport molaire)
2,0-2,0 mol%	2,80	2,00	1,50	1,57
4,0-4,0 mol%	3,93	3,66	1,50	1,58

Tableau 19 : Résultats ICP-AES des compositions de β -TCP co-dopé à Mg^{2+} et Sr^{2+} .

Dans l'optique d'avoir une idée de la reproductibilité de ces synthèses de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} - Sr^{2+} , une deuxième synthèse avec un co-dopage 2-2 mol% est réalisée dans les mêmes conditions que la première. L'objectif est de vérifier la quantification des teneurs en dopants

insérés. Cette comparaison entre deux synthèses différentes d'une même composition est réalisée dans le tableau 20.

Composition théorique Mg-Sr	Rapport ICP-AES Mg/(Ca + Mg + Sr) (en mol%)	Rapport ICP-AES Sr/(Ca + Mg + Sr) (en mol%)	Rapport théorique (Ca + Mg + Sr)/P (rapport molaire)	Rapport ICP-AES (Ca + Mg + Sr)/P (rapport molaire)
2,0-2,0 mol% (1)	2,80	2,00	1,50	1,57
2,0-2,0 mol% (2)	3,17	2,28	1,50	1,50

Tableau 20 : Résultats ICP-AES de deux synthèses différentes d'une même composition de co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} de β -TCP.

De faibles écarts sont observés concernant les rapports molaires en Mg^{2+} et Sr^{2+} . Seuls les rapports atomiques (Ca + Mg + Sr)/P varient davantage, même si cela reste un résultat acceptable compte tenu du caractère parfois non-reproductible des synthèses par co-précipitation.

Le procédé de synthèse de β -TCP dopé mis en place pour des dopages individuels de Mg^{2+} et Sr^{2+} est donc adapté pour produire du β -TCP co-dopé avec ces deux cations. L'absence de phase secondaire et les taux d'incorporation des cations proches des valeurs théoriques font que ces synthèses sont un succès. De plus, les résultats obtenus sont cohérents avec les précédents travaux de la littérature.

Etant données les intéressantes propriétés du co-dopage Mg-Sr mentionnées par Bose *et al.* [BTBD11, TDBB15] et Kannan *et al.* [KGNP10] comme la forte stabilisation thermique et les propriétés biologiques, il apparaît être opportun de tenter, en plus, de conférer des propriétés antibactériennes à ces matériaux co-dopés. En effet, malgré les avantages du magnésium et du strontium, ces derniers ne possèdent aucun potentiel antibactérien. Or, comme mentionné dans le chapitre 1, la fabrication de substituts osseux antibactériens est très recherchée afin d'éviter les infections post-opératoires. L'idée de la section suivante est de combiner ce co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} avec des cations antibactériens que sont l'argent (Ag^+) et le cuivre (Cu^{2+}). Parmi les deux compositions co-dopées (2,0-2,0 mol% et 4,0-4,0 mol% en Mg^{2+} et Sr^{2+}), seul le co-dopage à 2-2 mol% de chaque cation est conservé afin d'y ajouter du Cu^{2+} et de l' Ag^+ . En effet, ce co-dopage paraît le plus approprié pour éviter tout risque de toxicité liée à une trop grande quantité de dopants. De plus, la norme NF ISO 13175-3 sur les substituts osseux à base d'HA et de β -TCP mentionne qu'une poudre pure d'HA ou de β -TCP ne doit contenir que maximum 5% d'espèces étrangères. Si la fraction d'HA ou de TCP est inférieure à 95%, la certification pour une mise sur le marché peut s'avérer plus longue et compliquée. Il apparaît donc plus aisé de travailler avec une concentration totale en dopant inférieure à 5% pour conserver l'appellation β -TCP pur.

Système Mg^{2+} - Sr^{2+} avec ajout de cations antibactériens, Ag^+ et Cu^{2+}

- **Choix des compositions**

Le co-dopage 2,0-2,0 mol% en Mg^{2+} et Sr^{2+} a été combiné avec de faibles proportions en Ag^+ et Cu^{2+} séparément mais également avec les deux simultanément. Ces faibles proportions en Ag^+ et Cu^{2+} ont été choisies en accord avec des précédentes études sur la toxicité de ces éléments. En effet, le but est ici de pouvoir produire du β -TCP dopé doté d'un pouvoir antibactérien tout en étant non-cytotoxique. Nicolas Vandecandelaere a notamment étudié le dopage d'apatites phospho-calciques à l'aide d'argent et de cuivre [Vand12]. Il a montré que la présence de Cu^{2+} et d' Ag^+ dans les apatites nanocristallines génère dans certains cas un caractère cytotoxique.

Pour le dopage au Cu^{2+} , les essais d'évaluation de la cytotoxicité de Nicolas Vandecandelaere ont montré que les cellules ne survivent pas à une teneur relative de 0,5% molaire en cuivre (pourcentage molaire initial par rapport aux ions calcium) et au-delà (figure 72). Cependant, aucune toxicité n'apparaît pour des teneurs relatives strictement inférieures à 0,5% molaire en cuivre, même après 48 heures de mise en contact, entre les cellules et les matériaux (figure 72). Au sein de la littérature, d'autres exemples confirment ces observations. Cummings [Cumm18] a montré que l'ajout de concentrations de Cu^{2+} plus élevées que 0,25 mol% au sein du β -TCP entraîne une diminution significative de la prolifération cellulaire, de manière dose-dépendante, après 5 et 10 jours (lignée cellulaire d'ostéoblastes hFOB 1,19). De plus, Bazin *et al.* [BMMC21] ont étudié le dopage de l'hydroxyapatite par du Cu^{2+} ainsi que l'effet sur la biocompatibilité. Ils ont montré que la viabilité cellulaire de la lignée cellulaire MC3T3-E1 diminue légèrement au-dessus d'une teneur de 0,5 mol% en Cu^{2+} . Des résultats contradictoires existent également au sein de la littérature. Par exemple, Huang *et al.* [HZZM15] ont réalisé des revêtements d'HA dopé à 2 mol% en Cu^{2+} qui présentent une bonne cytocompatibilité envers les ostéoblastes du crâne de souris (MC3T3-E1). De plus, Maurmann *et al.* [MaPB17] ont produit des nanoparticules de Cu-HA, avec une concentration théorique en Cu^{2+} d'environ 5 mol%, qui sont efficaces contre les bactéries de *S. aureus* et *E. coli*, tout en étant cytocompatibles avec les ostéoblastes. Dans l'ensemble, les comparaisons sont rendues difficiles car le taux de dopage, la technologie de synthèse ainsi que la lignée cellulaire de test influencent fortement les performances biologiques des phosphates de calcium dopés. Malgré cela, il apparaît que la teneur de 0,5 mol% en Cu^{2+} soit la limite cytotoxique pour les phosphates de calcium dopés au cuivre, comme montré précédemment [BMMC21, Cumm18, Vand12].

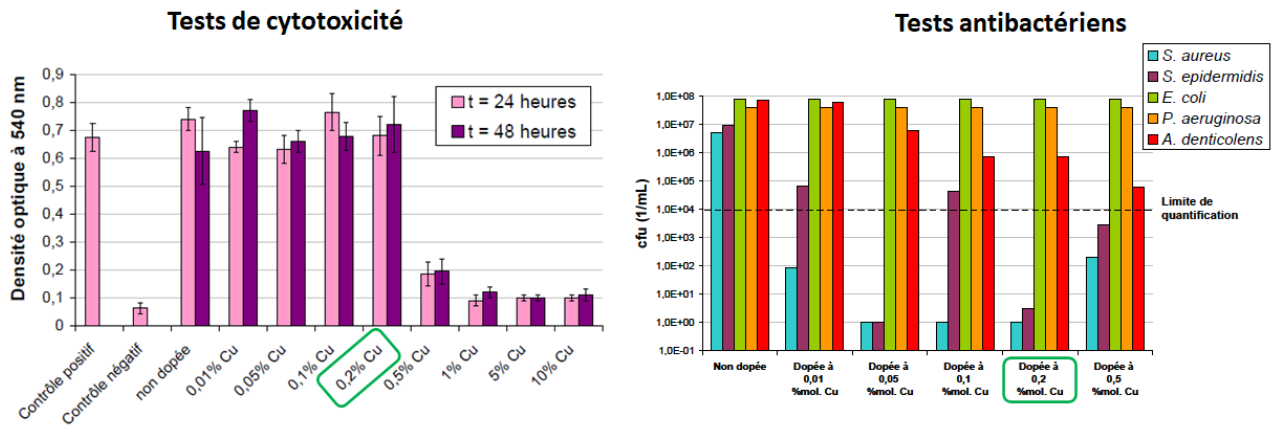


Figure 72 : Tests de cytotoxicité et antibactériens sur des apatites dopées au Cu^{2+} . Repris de [Vand12].

Concernant le dopage à l' Ag^+ , Hoover *et al.* [HTBB17] ont montré qu'un dopage jusqu'à 2% massique en Ag_2O du β -TCP n'est pas cytotoxique pour les ostéoblastes. Jelinek *et al.* [JKRW13] ont également montré que des revêtements d'HA dopé à l'argent contenant moins de 5 mol% d' Ag^+ n'ont pas d'effet cytotoxique. Cependant, les essais d'évaluation de la cytotoxicité réalisés lors de la thèse de Nicolas Vandecandelaere montrent qu'une teneur de 0,1 mol% d'argent apparaît comme une valeur seuil pour la toxicité des apatites dopées à l' Ag^+ (figure 73). Ainsi, dès 0,1 mol% d'argent, les échantillons montrent des effets cytotoxiques notables vis-à-vis de ces cellules ostéogéniques, d'autant plus importants que la teneur en argent augmente (figure 73). Selon ses conclusions, un dopage en Ag^+ de 0,2 mol% pour des apatites phospho-calciques nous est apparu comme un bon compromis entre efficacité antibactérienne et faible toxicité envers les cellules.

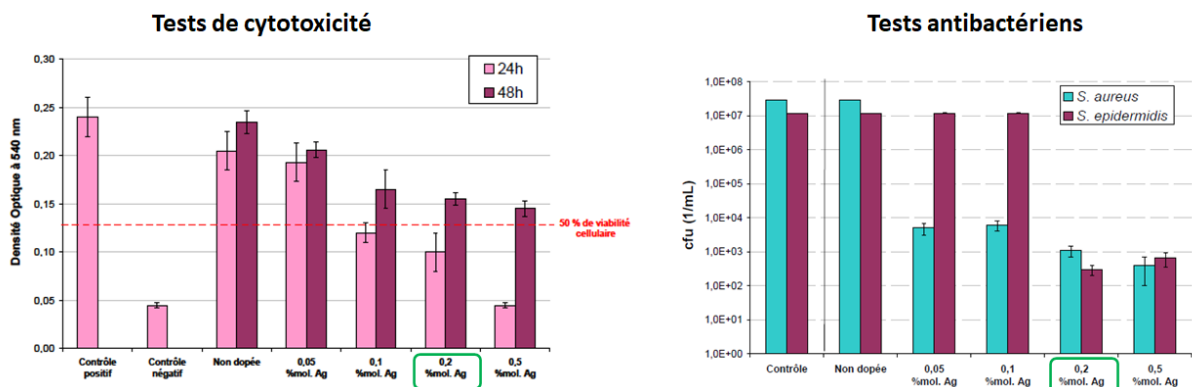


Figure 73 : Tests de cytotoxicité et antibactériens sur des apatites dopées à l' Ag^+ . Repris de [Vand12].

Ainsi, pour les co-dopages Mg-Sr-Cu et Mg-Sr-Ag, deux taux de dopage de Cu^{2+} et l' Ag^+ ont été testés : 0,1 et 0,2 mol% (par rapport au pourcentage d'ions calcium).

Finalement, un co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu a été étudié avec 0,1 mol% d' Ag^+ et de Cu^{2+} afin d'allier les bénéfices des deux cations antibactériens et d'analyser leur complémentarité. En effet, comme expliqué par Nicolas Vandecandelaere des effets synergiques entre des cations

antibactériens ont été décrits lorsque des cations métalliques sont associés entre eux. Par exemple, Pedahzur *et al.* [PeSU97] et Lin *et al.* [LVS96] ont étudiés les combinaisons $\text{Ag}^+/\text{Cu}^{2+}$, $\text{Ag}^+/\text{Zn}^{2+}$ et $\text{Cu}^{2+}/\text{Zn}^{2+}$ par mélanges d'ions en solution et ont découvert une activité antibactérienne synergique en comparaison avec l'activité antibactérienne respective des ions. Ce qui est intéressant dans le cadre de cette thèse, c'est la synergie engendrée par le couple $\text{Ag}^+/\text{Cu}^{2+}$, étudiée principalement par Lin *et al.* [LVS96]. Ces derniers ont émis l'hypothèse que la synergie engendrée par le couple $\text{Ag}^+/\text{Cu}^{2+}$ serait due à des modes d'action antibactérienne complémentaires. Le cuivre aurait une action plus spécifiquement ciblée sur les membranes et les parois des bactéries alors que l'argent agit principalement sur la dénaturation des protéines à l'intérieur de la bactérie. Le cuivre permettrait donc à l'argent de pénétrer plus facilement au sein de la cellule en détruisant la protection externe de celle-ci et pourrait agir plus efficacement au sein de la bactérie [Vand12].

Système Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+

La synthèse de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ est réalisée de la même manière que pour la synthèse de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} - Sr^{2+} seul. Du nitrate de magnésium, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ (98,0-102,0%, MW 256,41, Alfa Aesar, Germany), du nitrate de strontium, $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ (> 99%, MW 211,63, Carlo Erba, France) et du nitrate d'argent, AgNO_3 (> 99%, FW 169.88, Alfa Aesar, Germany) ont été ajoutés sous forme de poudre au sein de la solution de nitrate de calcium dans le réacteur avant l'introduction de la solution de phosphate.

Après différents essais, le pH de la synthèse a été fixé à 7,50 pour le co-dopage 2,0-2,0-0,2 mol% et 7,15 pour le co-dopage 2,0-2,0-0,1 mol%. Ces pH permettent, à la fois, de contrer l'acidité du Mg^{2+} et les réactions « parasites » de l'argent comme expliqué précédemment. Le tableau 21 reprend les proportions des deux synthèses.

Co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+	Quantité de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	Quantité de $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$	Quantité de $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$	Quantité d' $\text{Ag}(\text{NO}_3)$	Quantité de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$
2,0-2,0-0,1 mol%	3,270 moles	0,068 moles	0,068 moles	0,003	2,269 moles
2,0-2,0-0,2 mol%	3,267 moles	0,068 moles	0,068 moles	0,006	2,269 moles

Tableau 21 : Proportions de réactifs pour les synthèses de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} , Sr^{2+} et Ag^+ .

Les diffractogrammes de ces deux compositions sont représentés à la figure 74. Seuls les pics de diffraction de la phase β -TCP sont présents avec l'absence des phases secondaires HA et CPP pour les deux compositions. De plus, un léger décalage des pics de diffraction est observé entre les deux co-dopages. Celui-ci peut être expliqué grâce à l'analyse des paramètres de maille présentée à la figure 75.

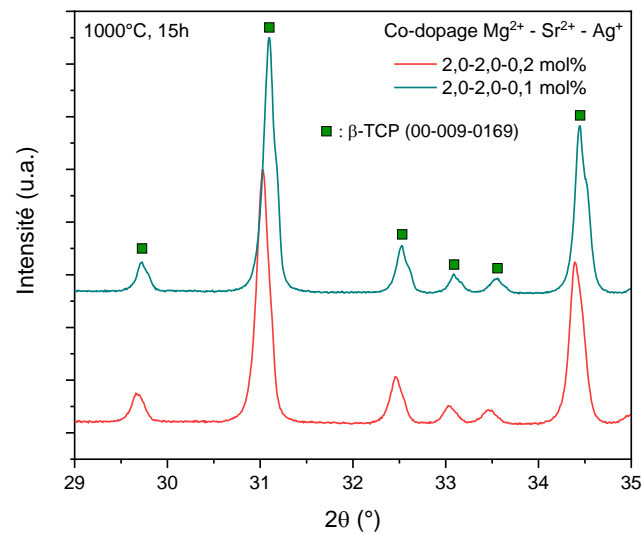


Figure 74 : Diffractogrammes des poudres de β -TCP co-dopé à Mg^{2+} , Sr^{2+} et Ag^+ (2,0-2,0-0,1 mol% et 2,0-2,0-0,2 mol%), calcinées 1000°C, 15h.

Une augmentation des paramètres de maille « a » et « c » est observée avec l'introduction d' Ag^+ au sein du β -TCP par rapport au co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} . Cette augmentation est d'autant plus marquée pour le co-dopage 2,0-2,0-0,2 mol% lorsque la proportion d' Ag^+ augmente davantage. Ce résultat est cohérent avec les précédents résultats sur le dopage à l'argent (figure 59) qui montrent une augmentation du volume de la maille due au rayon ionique plus important de l'ion Ag^+ par rapport à Ca^{2+} . Le volume de maille de la composition 2,0-2,0-0,1 mol% étant plus petit que celui du co-dopage 2,0-2,0-0,2 mol%, les pics de diffraction correspondants sont décalés vers des plus grandes valeurs de 2θ .

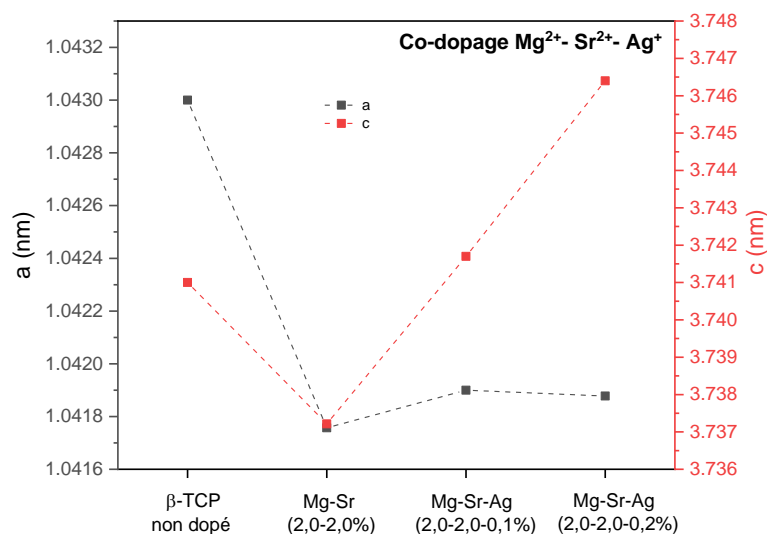


Figure 75 : Evolution des paramètres de maille a et c pour les co-dopages Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ du β -TCP.

Les spectres infrarouges de ces deux co-dopages Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ sont représentés à la figure 76 et sont marqués par l'absence des bandes de vibration du CPP.

Les résultats ICP-AES des compositions de β -TCP co-dopé par Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ sont présentés dans le tableau 22 : résultats icp-aes des compositions de β -tcp co-dopé à mg^{2+} , sr^{2+} et ag^+ . Comme observé pour le dopage à l' Ag^+ seul, la teneur en Ag^+ est largement inférieure à la teneur théorique. Comme expliqué précédemment, cette sous-présence d' Ag^+ au sein du β -TCP vient probablement des réactions secondaires de l'argent avec l'ammoniaque et les groupes phosphates. Concernant les proportions en Mg^{2+} et Sr^{2+} , les rapports molaires dopant(s)/(Ca + dopant(s)) mesurés sont relativement proches des rapports théoriques et sont cohérents avec les résultats obtenus précédemment dans le cas des co-dopages Mg^{2+} - Sr^{2+} . De même, les rapports atomiques (Ca + Mg + Sr + Ag)/P sont relativement proches de la valeur stœchiométrique de 1,5.

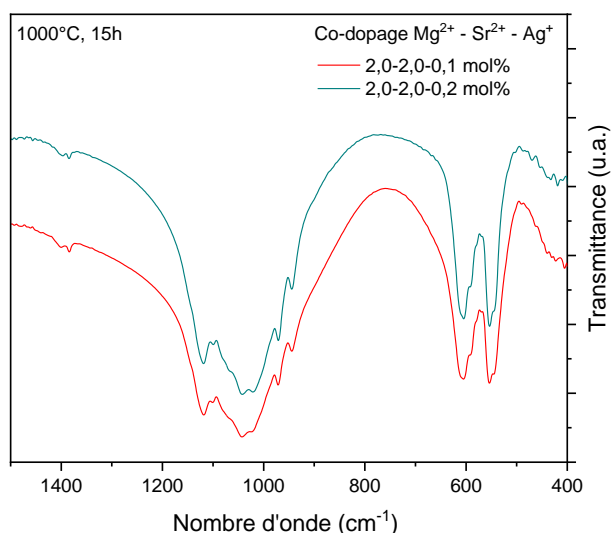


Figure 76 : Spectres infrarouges des compositions de β -TCP co-dopé à Mg^{2+} , Sr^{2+} et Ag^+ .

Composition théorique Mg-Sr-Ag	Rapport ICP-AES Mg/(Ca + Mg + Sr + Ag) (en mol%)	Rapport ICP-AES Sr/(Ca + Mg + Sr + Ag) (en mol%)	Rapport ICP-AES Ag/(Ca + Mg + Sr + Ag) (en mol%)	Rapport ICP-AES (Ca + Mg + Sr + Ag)/P (rapport molaire)
2,0-2,0-0,2 mol%	2,18	1,76	0,04	1,56
2,0-2,0-0,1 mol%	2,98	2,00	0,005	1,50

Tableau 22 : Résultats ICP-AES des compositions de β -TCP co-dopé à Mg^{2+} , Sr^{2+} et Ag^+ .

Le procédé de synthèse de β -TCP co-dopé par Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ développé permet de produire deux compositions (2,0-2,0-0,1 mol% et 2,0-2,0-0,2 mol%) sans phase secondaire. Malgré une incorporation incomplète de l'ion Ag^+ , les cations Mg^{2+} et Sr^{2+} sont incorporés avec succès au sein de la structure du β -TCP.

Système Mg^{2+} - Sr^{2+} - Cu^{2+}

La synthèse de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} - Sr^{2+} - Cu^{2+} a été réalisée de la même manière que pour la synthèse de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ . Du nitrate de magnésium, $Mg(NO_3)_2$ (98,0-102,0%, MW 256,41, Alfa Aesar, Germany), du nitrate de strontium, $Sr(NO_3)_2$ (> 99%, MW 211,63, Carlo Erba, France) et du nitrate de cuivre, $Cu(NO_3)_2 \cdot 5 H_2O$ (98,0-102,0%, FW 232,59, Alfa Aesar, Germany) ont été ajoutés sous forme de poudre au sein de la solution de nitrate de calcium dans le réacteur avant l'introduction de la solution de phosphate.

Après différents essais, le pH de la synthèse a été fixé à 7,5 pour le co-dopage 2,0-2,0-0,2 mol% et 7,2 pour le co-dopage 2,0-2,0-0,1 mol%. Ces pH permettent, à la fois, de contrer l'acidité du Mg^{2+} et du Cu^{2+} . Le tableau 23 reprend les proportions des deux synthèses.

Co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+	Quantité de $Ca(NO_3)_2$	Quantité de $Mg(NO_3)_2$	Quantité de $Sr(NO_3)_2$	Quantité d' $Ag(NO_3)$	Quantité de $(NH_4)_2HPO_4$
2,0-2,0-0,1 mol%	3,270 moles	0,068 moles	0,068 moles	0,003 moles	2,269 moles
2,0-2,0-0,2 mol%	3,267 moles	0,068 moles	0,068 moles	0,006 moles	2,269 moles

Tableau 23 : Proportions de réactifs pour les synthèses de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} , Sr^{2+} et Cu^{2+} .

Les diffractogrammes des deux compositions co-dopées au Mg^{2+} - Sr^{2+} - Cu^{2+} sont représentés à la figure 77. Seuls les pics de diffraction de la phase β -TCP sont présents avec l'absence des phases secondaires HA et CPP pour les deux compositions. Comme dans le cas du co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ , un léger décalage des pics de diffraction est observé entre les deux compositions.

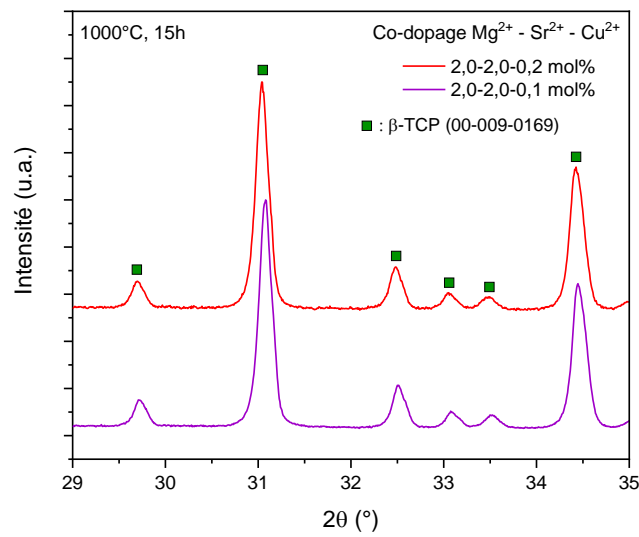


Figure 77 : Diffractogrammes des compositions de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} , Sr^{2+} et Cu^{2+} .

L'évolution des paramètres de maille pour ces compositions co-dopées est représentée à la figure 78. Un comportement similaire au co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ est retrouvé ici avec une augmentation significative du paramètre de maille « c » lors de l'introduction de Cu^{2+} en comparaison avec le co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} . Ce résultat est cohérent avec l'augmentation du paramètre de maille « c » déjà observée pour le dopage au Cu^{2+} seul (figure 67) avec la possible insertion des cations Cu^{2+} au sein des sites vacants $V_{Ca(4)}$ de la structure cristalline du β -TCP (figure 49) et l'expansion de la maille selon l'axe c, comme expliqué précédemment.

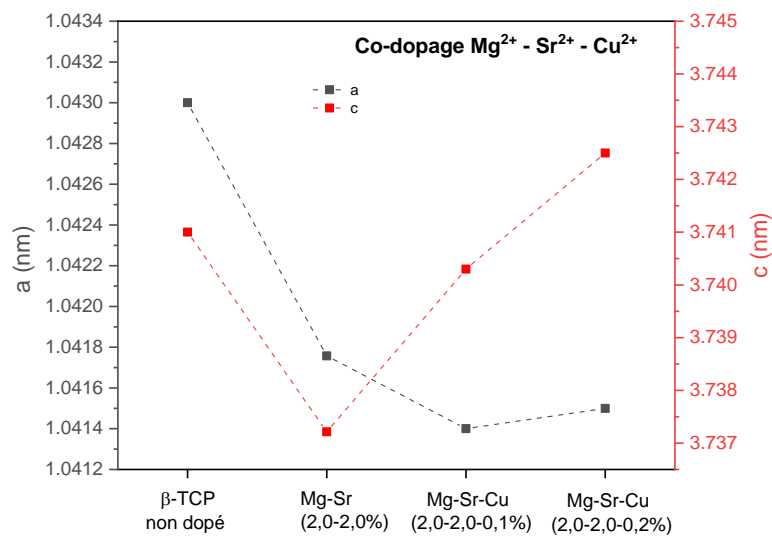


Figure 78 : Evolution des paramètres de maille a et c pour les co-dopages Mg^{2+} - Sr^{2+} - Cu^{2+} du β -TCP.

Les spectres infrarouges de ces deux co-dopages au Mg^{2+} - Sr^{2+} - Cu^{2+} sont représentés à la figure 79 et sont marqués par l'absence des bandes de vibration du CPP.

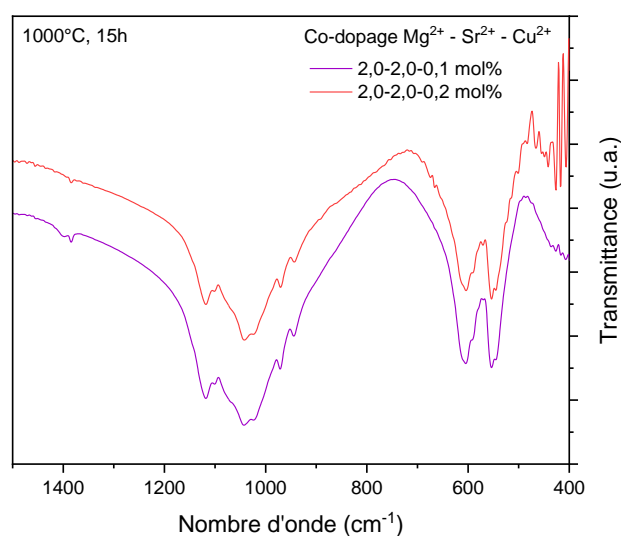


Figure 79 : Spectres infrarouges des poudres de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} , Sr^{2+} et Cu^{2+} .

Les résultats ICP-AES des deux compositions de β -TCP co-dopé par Mg^{2+} - Sr^{2+} - Cu^{2+} sont présentés dans le tableau 24. La teneur en Cu^{2+} est inférieure à la teneur théorique mais relativement proche par rapport à l'argent dans le co-dopage au Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ . Ces écarts paraissent logiques compte tenu des légers écarts observés également pour le magnésium et le strontium mais restant proches des valeurs de rapports molaires théoriques. Le rapport atomique $(Ca + Mg + Sr + Cu)/P$ est légèrement supérieur à la valeur stœchiométrique de 1,5. Les résultats ICP-AES confirment la bonne incorporation des ions Mg^{2+} , Sr^{2+} et Cu^{2+} au sein du β -TCP.

Composition théorique Mg-Sr-Cu	Rapport ICP-AES Mg/(Ca + Mg + Sr + Cu) (en mol%)	Rapport ICP-AES Sr/(Ca + Mg + Sr + Cu) (en mol%)	Rapport ICP-AES Cu/(Ca + Mg + Sr + Cu) (en mol%)	Rapport ICP-AES (Ca + Mg + Sr + Cu)/P (rapport molaire)
2,0-2,0-0,2 mol%	2,26	1,75	0,12	1,60
2,0-2,0-0,1 mol%	2,31	1,77	0,08	1,58

Tableau 24 : Résultats ICP-AES des compositions de β -TCP co-dopé à Mg^{2+} , Sr^{2+} et Cu^{2+} .

Le procédé de synthèse de β -TCP co-dopé par Mg^{2+} - Sr^{2+} - Cu^{2+} développé permet de produire deux compositions (2,0-2,0-0,1 mol% et 2,0-2,0-0,2 mol%) sans phase secondaire et des taux d'incorporation des dopants proches des valeurs théoriques.

Système $Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ - Cu^{2+}$

La synthèse de β -TCP co-dopé au $Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ - Cu^{2+}$ est réalisée de la même manière que pour les co-dopages précédents. Du nitrate de magnésium, $Mg(NO_3)_2$ (98,0-102,0%, MW 256,41, Alfa Aesar, Germany), du nitrate de strontium, $Sr(NO_3)_2$ (> 99%, MW 211,63, Carlo Erba, France), du nitrate d'argent, $AgNO_3$ (> 99%, FW 169,88, Alfa Aesar, Germany) et du nitrate de cuivre, $Cu(NO_3)_2 \cdot 5 H_2O$ (98,0-102,0%, FW 232,59, Alfa Aesar, Germany) ont été ajoutés sous forme de poudre au sein de la solution de nitrate de calcium dans le réacteur avant l'introduction de la solution de phosphate. Le pH de la synthèse a été fixé à 7,2 pour contrer l'acidité du Mg^{2+} et du Cu^{2+} ainsi que les réactions « parasites » de l'argent comme expliqué précédemment. Le tableau 25 reprend les proportions des deux synthèses.

Co-dopage $Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ - Cu^{2+}$	Quantité de $Ca(NO_3)_2$	Quantité de $Mg(NO_3)_2$	Quantité de $Sr(NO_3)_2$	Quantité d' $Ag(NO_3)$	Quantité de $Cu(NO_3)_2$	Quantité de $(NH_4)_2HPO_4$
2,0-2,0-0,1-0,1 mol%	3,267 moles	0,068 moles	0,068 moles	0,003	0,003	2,269 moles

Tableau 25 : Proportions de réactifs pour la synthèse de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} , Sr^{2+} , Cu^{2+} et Ag^+ .

Le diffractogramme de ce co-dopage à quatre cations est représenté à la figure 80. Seuls les pics de diffraction de la phase β -TCP sont présents et il n'apparaît aucune trace de phase secondaire. Concernant l'analyse des paramètres de maille (figure 81), le même comportement que les co-dopages $Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+$ et $Mg^{2+} - Sr^{2+} - Cu^{2+}$ est observé ici avec une augmentation significative du paramètre de maille « c ». Ceci est cohérent puisque à la fois l'argent et le cuivre mènent à l'étirement de la maille selon l'axe cristallographique c.

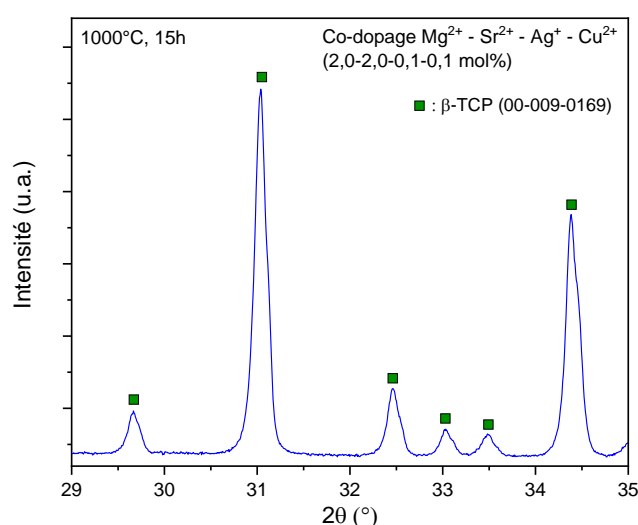


Figure 80 : Diffractogramme de la composition de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+} .

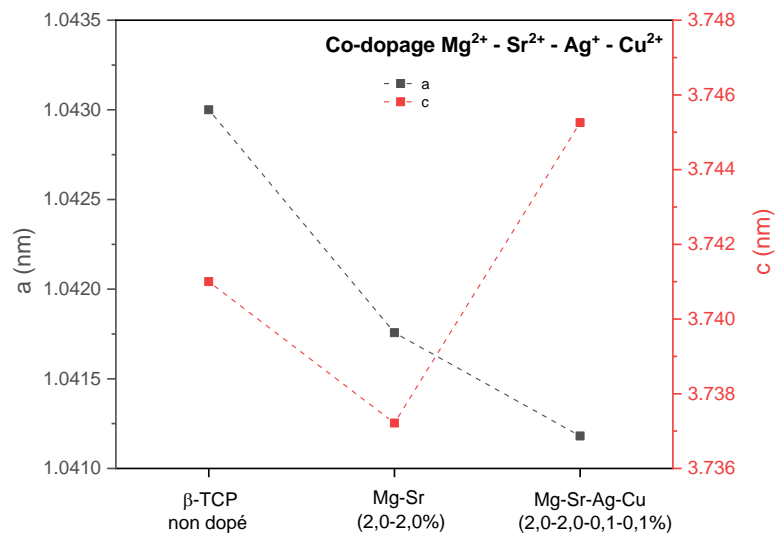


Figure 81 : Evolution des paramètres de maille a et c pour les co-dopages Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ - Cu^{2+} du β -TCP.

Le spectre infrarouge de ce co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ - Cu^{2+} est représenté à la figure 82 et est marqué par l'absence des bandes de vibration du CPP.

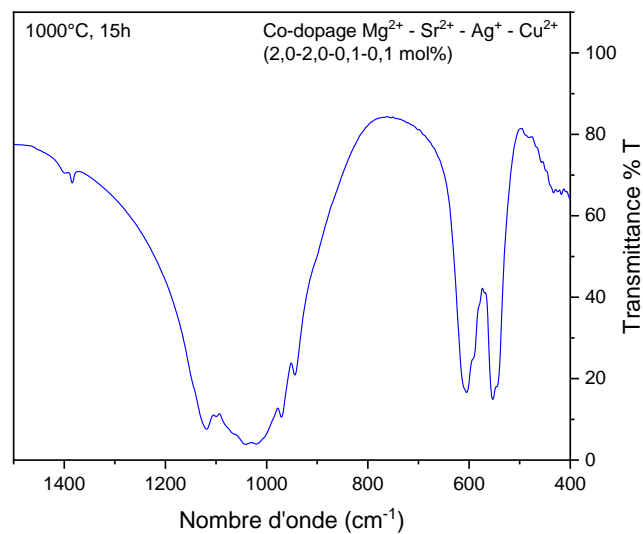


Figure 82 : Spectre infrarouge de la composition de β -TCP co-dopé à Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+} .

Les résultats ICP-AES de la composition de β -TCP co-dopé avec les quatre cations étudiés sont présentés dans le tableau 26. Malgré une teneur en argent qui est légèrement inférieure à la teneur théorique, les rapports molaires mesurés des autres dopants sont proches des rapports théoriques. Le rapport atomique $(Ca + Mg + Sr + Ag + Cu)/P$ correspond au rapport stœchiométrique de 1,5. Les résultats ICP-AES confirment la bonne incorporation des ions Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+} au sein du β -TCP pour ce co-dopage inédit à quatre cations.

Composition théorique Mg-Sr-Ag-Cu	Rapport ICP-AES Mg/(Ca + Mg + Sr + Ag + Cu) (en mol%)	Rapport ICP-AES Sr/(Ca + Mg + Sr + Ag + Cu) (en mol%)	Rapport ICP-AES Ag/(Ca + Mg + Sr + Ag + Cu) (en mol%)	Rapport ICP-AES Cu/(Ca + Mg + Sr + Ag + Cu) (en mol%)	Rapport ICP-AES (Ca + Mg + Sr + Cu)/P (rapport molaire)
2,0-2,0-0,1-0,1 mol%	3,10	2,12	0,06	0,14	1,50

Tableau 26 : Résultats ICP-AES du β -TCP co-dopé au Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+} .

Le procédé de synthèse développé permet de produire une poudre de β -TCP co-dopé par quatre cations simultanément (Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ - Cu^{2+}) sans phase secondaire et avec des taux d'incorporation des dopants proches des valeurs théoriques. D'après notre analyse bibliographique, cette composition est le premier co-dopage avec quatre cations insérés simultanément de manière contrôlée au sein de la structure du β -TCP. Un tel co-dopage combinant les avantages de différents cations pourrait améliorer les propriétés mécaniques, biologiques et antibactériennes du β -TCP et contribuer à l'élargissement de ses domaines d'application.

Les perspectives prometteuses en termes d'amélioration des propriétés mécaniques, biologiques et antibactériennes du co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+ - Cu^{2+} pourraient contribuer à l'élargissement des domaines d'application du β -TCP. En effet, peu d'études reportent le co-dopage de β -TCP avec des ions antibactériens ([MSYH09] et [LVSY96]) et encore moins avec deux autres dopants que sont le magnésium et le strontium.

2.4. Conclusion

Ce chapitre se concentrant sur la synthèse du β -TCP dopé à l'aide des cations choisis avait pour objectif de produire différentes compositions de β -TCP dopé sans phase secondaire ni impureté. Compte tenu des résultats et des discussions présentés plus hauts, l'objectif a été atteint. Au total, quinze compositions différentes ont pu être synthétisées sans phase secondaire ni impureté selon les méthodes d'analyses mises en place. Les taux d'incorporation des dopants obtenus par ICP-AES sont généralement proches des valeurs théoriques sauf pour l' Ag^+ qui reste un cation difficilement intégrable à cause de ses réactions secondaires « parasites » en solution. Les compositions dopées réalisées sont reprises dans le tableau 27 :

Dopant(s)	Teneur ICP-AES en dopant (dopant/calcium) en % molaire		
Mg ²⁺	2,43	4,65	8,34
Sr ²⁺	2,07	4,00	8,52
Ag ⁺	0,94		
Cu ²⁺	2,02		
Mg ²⁺ - Sr ²⁺	2,80 - 2,00	3,93 - 3,66	
Mg ²⁺ - Sr ²⁺ - Ag ⁺	2,98 - 2,00 - 0,005	2,18 - 1,76 - 0,04	
Mg ²⁺ - Sr ²⁺ - Cu ²⁺	2,31 - 1,77 - 0,08	2,26 - 1,75 - 0,12	
Mg ²⁺ - Sr ²⁺ - Ag ⁺ - Cu ²⁺	3,10 - 2,12 - 0,06 - 0,14		

Tableau 27 : Récapitulatif des différents dopages et co-dopages du β -TCP réalisés.

Ces compositions dopées vont permettre d'étudier l'effet de l'insertion de dopants sur les différentes propriétés du β -TCP telles que sa stabilité thermique, son aptitude au frittage et sa cytocompatibilité et de les comparer au β -TCP pur non dopé.

Chapitre 3 : Etude de l'effet des dopants sur la stabilité thermique, la densification et les propriétés mécaniques du β -TCP

Suite à la synthèse des poudres de β -TCP dopé et co-dopé, cette partie traite de l'effet de l'insertion des différents dopants sur les propriétés thermiques et mécaniques du β -TCP. La première section de ce chapitre se focalise sur l'effet des dopants sur la stabilité thermique des différentes compositions de β -TCP dopé. Pour ce faire, une étude d'analyse thermique a été réalisée sur les différentes poudres synthétisées décrites au chapitre 2. La deuxième section concerne l'étude de la densification des différentes compositions de β -TCP dopé et co-dopé. Une étude dilatométrique ainsi qu'une comparaison entre le frittage conventionnel et frittage par micro-ondes ont été réalisées. Finalement, la dernière section décrit l'effet des différents dopages sur les propriétés mécaniques des pièces céramiques frittées. La dureté et le module d'élasticité des différentes compositions y sont analysées et comparées.

3.1. Etude de la stabilité thermique : analyse thermique ATD

Le comportement thermique des poudres produites a été étudié en couplant l'analyse thermique différentielle (ATD) et l'analyse thermogravimétrique (ATG) à l'aide d'un équipement LabSysEvo (Setaram).

Les poudres brutes non calcinées ont été préalablement séchées après synthèse et environ 25 mg de poudre ont été utilisés pour la mesure. Une vitesse de chauffe de 10 °C/min jusqu'à 1500 °C avec un débit d'air de 40 mL/min a permis de visualiser la transition de phase β -TCP vers α -TCP. De plus, la température de formation du β -TCP à partir de l'ATP est également visible sur les courbes.

β -TCP non dopé de référence

Dans un premier temps, la poudre de β -TCP non dopé est analysée afin de constituer une référence pour l'étude de la stabilité thermique des compositions dopées. La poudre de β -TCP non dopé a déjà été analysée par ATG-ATD au chapitre 2 afin de déterminer le cycle de calcination de la poudre brute après synthèse. Cependant, l'analyse s'était arrêtée à la température de conversion de l' α -TCP en β -TCP en dessous de 1000 °C. Dans ce chapitre, l'analyse est poussée jusqu'à 1500 °C afin de visualiser la température de transition en α -TCP. La figure 83 montre la courbe ATD complète de 30 à 1500 °C du β -TCP non dopé.

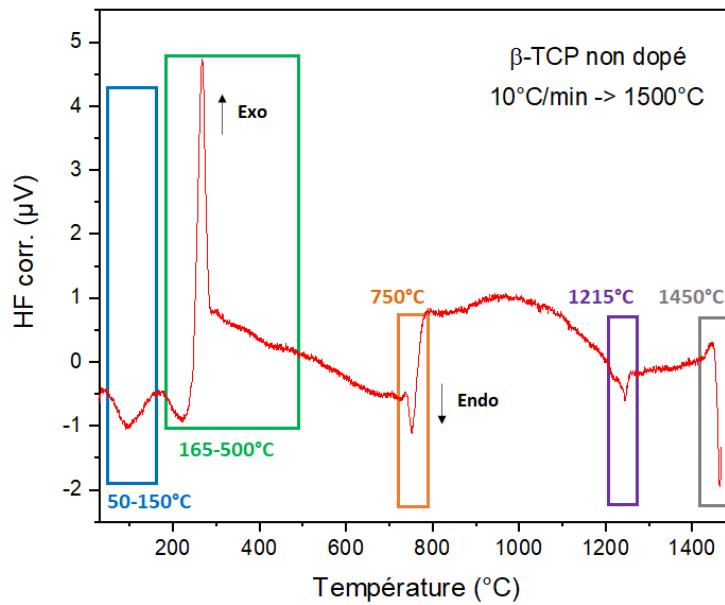


Figure 83 : Courbe ATD de 30 à 1500 °C de la poudre non calcinée de β -TCP non dopé.

Les phénomènes thermiques mentionnés au chapitre 2 sont repris sur la figure mais ne sont pas réexpliqués ici, seuls les phénomènes à plus hautes températures sont discutés. Au-delà de 1000 °C, deux pics endothermiques sont visibles : un signal faible autour de 1215 °C et un pic, plus intense et net, autour de 1450 °C. Le premier phénomène peut être attribué à la transition β -TCP en α -TCP tandis que le second est associé à la transition α -TCP en α' -TCP [CaBi11, DeCL03, FrSg16], α' -TCP étant la phase stable à des températures typiquement au-dessus de 1450 °C. Ces résultats sont cohérents avec les précédentes recherches effectuées sur le sujet, notamment par Frasnelli *et al.* [FrSg16] et Cacciotti *et al.* [CaBi11] qui ont reporté des températures similaires pour du β -TCP non dopé.

Dopages et co-dopages au Mg^{2+} et Sr^{2+}

Après l'étude du comportement thermique du β -TCP non dopé, les compositions dopées et co-dopées au Mg^{2+} et Sr^{2+} ont été analysées. La figure 84 et la figure 85 montrent les courbes ATD pour ces différentes compositions (trois dopages au Mg^{2+} , trois dopages au Sr^{2+} et deux co-dopages).

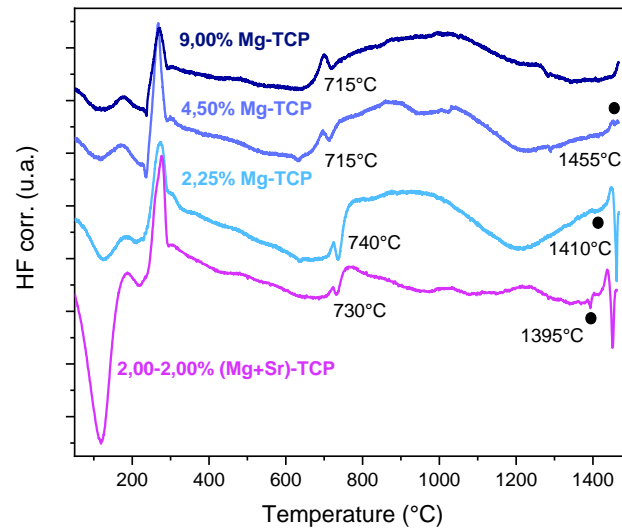


Figure 84 : Courbes ATD de poudres de β -TCP dopé au Mg^{2+} et co-dopées au $Mg^{2+} - Sr^{2+}$ (2-2 mol%). Les points noirs correspondent aux transitions de phase β -TCP en α -TCP identifiées pour chaque composition.

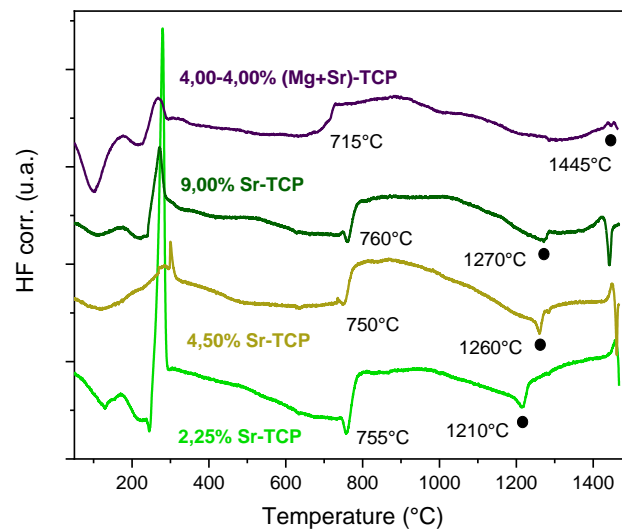


Figure 85 : Courbes ATD de poudres de β -TCP dopé au Sr^{2+} et co-dopées au $Mg^{2+} - Sr^{2+}$ (4-4 mol%). Les points noirs correspondent aux transitions de phase β -TCP en α -TCP identifiées pour chaque composition.

Concernant le dopage au Mg^{2+} , une nette diminution de la température de formation du β -TCP à partir de l' α -TCP est observée (figure 84). En effet, cette transformation se produit à près de 715 °C (pour les dopages à 4,50 et 9,00 mol% en Mg^{2+}) et 735 °C (pour un dopage à 2,25 mol% en Mg^{2+}) au lieu de 750 °C pour le β -TCP non dopé. Ainsi, il est clair que l'incorporation de magnésium promouvoit la formation de β -TCP. Ce résultat est cohérent avec les travaux de Cacciotti *et al.* [CaBi11] qui ont démontré que la présence de magnésium dans le réseau de phosphate de calcium modifie la formation de β -TCP à partir d'espèces

d'apatite à des températures légèrement plus basses. La contraction du réseau provoquée par la substitution du Ca^{2+} par Mg^{2+} tend à induire cette réaction en plusieurs étapes à des températures légèrement inférieures par rapport au β -TCP non dopé, conduisant à un élargissement de la zone de stabilité du β -TCP. Concernant la température de conversion du β -TCP en α -TCP, la présence de magnésium permet de reporter cette transition à des températures beaucoup plus élevées. En effet, le pic endothermique caractéristique de cette transition est observé à 1410 et 1455 °C pour un dopage à 2,25 mol% et 4,50 mol% en Mg^{2+} , respectivement. Cette transition n'est plus détectable pour un dopage à 9,00 mol% en Mg^{2+} puisque la température de transition associée est supérieure à 1500 °C (limite de mesure de l'appareil). L'amélioration de la stabilité thermique du β -TCP est donc d'autant plus marquée avec l'augmentation de la teneur en Mg^{2+} . Ces résultats sont cohérents avec les précédentes études consacrées au dopage du β -TCP par du magnésium. Comme mentionné dans l'étude bibliographique sur le dopage du β -TCP (chapitre 1), Enderle *et al.* [EGGM05] ont, entre autres, montré qu'un dopage de 9,1 mol% en Mg^{2+} permet de déplacer la température de transition en α -TCP jusqu'à 1600 °C.

L'effet de la substitution du Ca^{2+} par le Sr^{2+} sur la stabilisation thermique de la phase β -TCP est moins prononcé qu'avec le Mg^{2+} . Aucun changement significatif n'est observé au niveau de la température de formation du β -TCP. Cependant, une légère augmentation de la température de transition de phase en α -TCP est observée avec le dopage à 4,50 mol% molaire en Sr^{2+} et augmente encore un peu avec 9,00 mol% pour atteindre des températures de 1260 °C et 1270 °C, respectivement. Ainsi, la substitution au Sr^{2+} permet une légère stabilisation du β -TCP malgré une augmentation des paramètres de maille due au rayon ionique plus élevé du Sr^{2+} (1,25 Å) comparé au Ca^{2+} (1,12 Å) [KGNP10]. De plus, cette stabilisation est améliorée avec la teneur croissante de Sr^{2+} incorporée. Ceci est cohérent avec les résultats montrés par Renaudin *et al.* [ReJN09] où l'insertion de Sr^{2+} dans la structure du β -TCP a clairement un effet stabilisant en améliorant la forme géométrique des différents sites cationiques. Comme expliqué par les auteurs, les cations Sr^{2+} sont préférentiellement insérés dans les sites Ca(4) de la structure β -TCP (chapitre 2). Dans la structure non dopée, ces sites présentent un déficit au niveau de la valence de liaison avec trois liaisons Ca-O plus courtes et trois plus grandes. Cependant, l'insertion du strontium dans les sites Ca(4) modifie son polyèdre de coordination conduisant à six atomes d'oxygène voisins avec des distances de liaison (Ca, Sr) - O tout à fait équivalentes. Par conséquent, même si la maille est agrandie par un dopage au Sr^{2+} comme cela est visible sur les résultats DRX présentés au chapitre 2, il a un effet bénéfique sur les forces de liaison avec l'oxygène au sein de la maille, ce qui conduit à une stabilisation thermique du β -TCP [ReJN09]. Finalement, il est clair que le Sr^{2+} ne permet pas un report de la transition de phase en α -TCP à des températures aussi élevées que le Mg^{2+} pour des taux

de dopage identiques. En effet, pour un taux de dopage de 2,25 mol%, le pic endothermique de la formation d' α -TCP est déjà visible à 1210 °C dans le cas du strontium alors que ce dernier est identifié à 1410°C dans le cas du magnésium. Cette différence s'accroît avec des taux de dopage plus élevés.

Concernant les deux compositions co-dopées, les co-dopages 2-2-mol% et 4-4 mol% permettent un report de la température de transition de phase jusqu'à 1395 et 1445 °C, respectivement (figure 84 et figure 85). Une amélioration de la stabilité thermique du β -TCP avec la teneur en Mg^{2+} et Sr^{2+} est donc observée au même titre que les dopages individuels. Un faible pic endothermique autour de 1280 °C est visible sur certaines courbes ATD (dopages à 4,50 et 9,00 mol% en Mg^{2+} ainsi que dans le co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} à 4,00% molaire (figure 84 et figure 85). Ce pic est associé à l'apparition d'une phase liquide dans le système TCP-CPP (pyrophosphate de calcium) causée par la fusion du CPP [DeCL03]. Le CPP peut être détecté sur les courbes ATD de poudres de CaP contenant plus de 0,5% en masse de CPP [DeCL03]. Par conséquent, de petites quantités de ce dernier peuvent être présentes dans certaines poudres (dopages à 4,50 et 9,00 mol% en Mg^{2+} ainsi que dans le co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} à 4,00 mol%) malgré l'absence de ses bandes caractéristiques dans les spectres IR où la limite de détection est d'environ 1% en masse.

Dopages et co-dopages à l' Ag^+ et Cu^{2+}

Après l'analyse thermique par ATD des dopages et co-dopage au Mg^{2+} et Sr^{2+} , il est intéressant de comparer ces résultats avec les dopages et co-dopages impliquant Ag^+ et Cu^{2+} . En outre, l'effet de ces deux cations sur la stabilité thermique du β -TCP n'a pratiquement pas été étudié au préalable puisque seulement deux articles ont été reportés (par Gokcekaya *et al.* [GUNE15] pour l' Ag^+ et par Cummings *et al.* [Cumm18] pour le Cu^{2+}). L'analyse de l'effet de l' Ag^+ et du Cu^{2+} sur l'amélioration de la stabilité thermique du β -TCP, lorsqu'ils sont incorporés dans des co-dopages avec Mg^{2+} et Sr^{2+} , présente également un intérêt.

Les courbes ATD des différentes poudres dopées impliquant l' Ag^+ (dopage à 2,25 mol% ainsi que les deux co-dopages Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^+) sont présentées sur la figure 86.

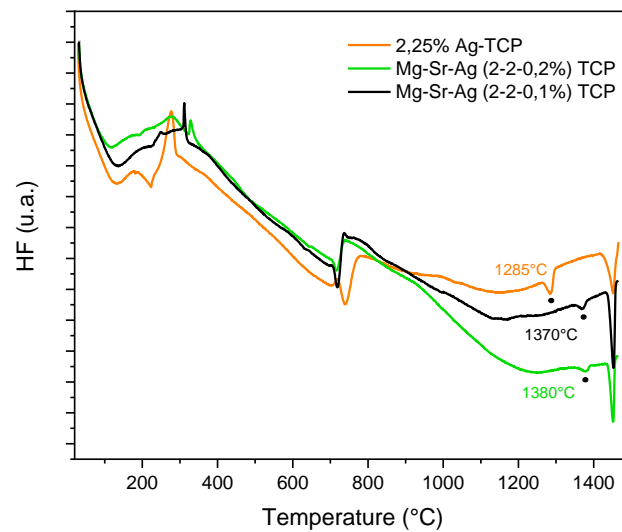


Figure 86 : Courbes ATD des différentes poudres dopées impliquant l'Ag⁺ (dopage à 2,25 mol% ainsi que les deux co-dopages Mg²⁺ - Sr²⁺ - Ag⁺). Les points noirs correspondent aux transitions de phase β -TCP en α -TCP identifiées pour chaque composition.

Deux informations peuvent être retenues de cette figure 86. Tout d'abord, le dopage à l'Ag⁺ avec 2,25 mol% a un effet positif sur la stabilité thermique du β -TCP. En effet, une transition de phase β -TCP en α -TCP à environ 1285 °C est observée, ce qui correspond à une augmentation de 70 °C par rapport à la température de transition observée pour le β -TCP non dopé (figure 83). Cela confirme les résultats obtenus par Gokcekaya *et al.* [GUNE15] qui ont montré que la formation d' α -TCP est limitée lorsque la teneur en argent augmente au sein de la structure du β -TCP.

De plus, l'ajout d'Ag⁺ au co-dopage Mg²⁺ - Sr²⁺ ne diminue que très légèrement la stabilisation thermique du β -TCP. En effet, la transition β -TCP en α -TCP est observée à 1370 et 1380 °C pour les co-dopages Mg²⁺ - Sr²⁺ - Ag⁺ (2,0-2,0-0,1 mol% et 2,0-2,0-0,2 mol%, respectivement) alors qu'elle apparaît à 1395 °C pour le co-dopage Mg²⁺ - Sr²⁺.

Les courbes ATD des différents dopages impliquant le Cu²⁺ (dopage à 2,25 mol% ainsi que les deux co-dopages Mg²⁺ - Sr²⁺ - Cu²⁺) sont présentées sur la figure 87.

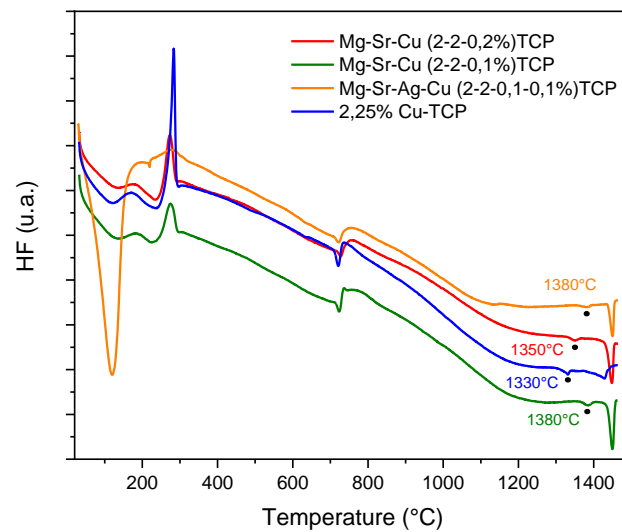


Figure 87 : Courbes ATD des différents poudres dopées impliquant le Cu^{2+} (dopage à 2,25 mol% ainsi que les deux co-dopages $\text{Mg}^{2+} - \text{Sr}^{2+} - \text{Cu}^{2+}$ et le co-dopage $\text{Mg}^{2+} - \text{Sr}^{2+} - \text{Ag}^{+} - \text{Cu}^{2+}$). Les points noirs correspondent aux transitions de phase β -TCP en α -TCP identifiées pour chaque composition.

De la même manière qu'avec l'argent, différentes observations peuvent être faites concernant l'influence du cuivre sur la stabilité thermique du β -TCP. Le dopage à 2,25 mol% de Cu^{2+} a également un effet positif sur la stabilité thermique du β -TCP. En effet, une température de transition de phase du β -TCP en α -TCP d'environ 1330 °C est observée, ce qui correspond à une augmentation de 115 °C par rapport à la température de transition observée pour le β -TCP non dopé (figure 83). Cela confirme les résultats obtenus par Cummings *et al.* [Cumm18] montrant la stabilisation de la phase β -TCP par le cuivre et le report de la formation d' α -TCP lorsqu'il est incorporé au sein de la structure.

Concernant la présence du Cu^{2+} dans les co-dopages, ce dernier ne diminue que très légèrement la stabilisation thermique du β -TCP. En effet, la transition β -TCP en α -TCP est observée à 1380 et 1350°C pour les co-dopages $\text{Mg}^{2+} - \text{Sr}^{2+} - \text{Cu}^{2+}$ (2,0-2,0-0,1 mol% et 2,0-2,0-0,2 mol%, respectivement) comparé à une température de transition de 1395 °C pour le co-dopage classique $\text{Mg}^{2+} - \text{Sr}^{2+}$. Il semble, cependant, que plus la teneur en cuivre augmente, plus cette température de transition diminue. Cela est probablement dû à l'étirement de la maille causée par l'insertion de quantités supplémentaires de Cu^{2+} .

Finalement, la courbe ATD du co-dopage à quatre cations $\text{Mg}^{2+} - \text{Sr}^{2+} - \text{Ag}^{+} - \text{Cu}^{2+}$ est présentée également à la figure 87. Il semble que le comportement thermique de cette composition soit similaire aux co-dopages $\text{Mg}^{2+} - \text{Sr}^{2+} - \text{Cu}^{2+}$ et $\text{Mg}^{2+} - \text{Sr}^{2+} - \text{Ag}^{+}$ avec une légère diminution de la température de transition du β -TCP en α -TCP par rapport au co-dopage $\text{Mg}^{2+} - \text{Sr}^{2+}$. Cependant, cette dernière reste relativement élevée (1380 °C) par rapport au β -TCP non dopé

(1215 °C). Il a donc été possible de réaliser un co-dopage inédit du β -TCP à l'aide de quatre cations aux propriétés intéressantes et de prouver l'amélioration de la stabilité thermique de ce dernier grâce aux analyses ATD. Il reste maintenant à étudier l'effet du dopage sur la densification des différentes compositions lors du frittage de pièces céramiques.

3.2. Etude de la densification et du frittage

Afin d'étudier et de comparer la densification des différentes compositions de β -TCP lors du frittage, les poudres synthétisées doivent d'abord être mises en forme. La technique de coulage (figure 88) a été sélectionnée pour sa facilité de mise en œuvre, la densité en cru élevée des pièces produites et la possibilité de produire simultanément un nombre important de pièces (30 pastilles par composition). Des cylindres de 12,1 mm de diamètre et environ 9,5 mm d'épaisseur ont ainsi été obtenus. Comme le montre la figure 88, le coulage en moule est un mode de production de céramiques qui consiste à verser une barbotine dans un moule poreux, généralement en plâtre, pour former une couche à l'intérieur du moule. Des formes très précises et reproductibles peuvent être réalisées [Groo10].

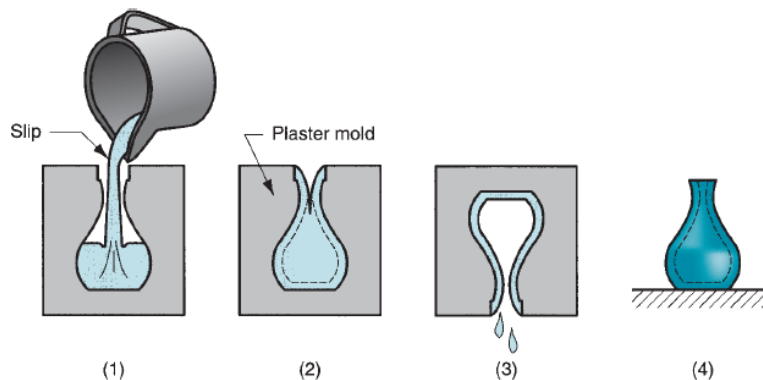


Figure 88 : Procédé du coulage de barbotine céramique : (1) la barbotine est versée dans la cavité du moule ; (2) l'eau est absorbée par le moule en plâtre par capillarité pour former une couche fine ; (3) l'excès de barbotine est déversé ; (4) la pièce est retirée du moule pour être séchée, retravaillée et frittée. Issus de [Groo10].

Dans un premier temps, une étude dilatométrique est réalisée à l'aide de pièces coulées pour comparer la densification des différentes compositions. Après l'étude dilatométrique, des pastilles obtenues par coulage sont frittées à différentes températures par frittage conventionnel et micro-ondes.

Mise en forme par coulage

Afin d'être mises en forme de manière optimale, les poudres calcinées selon le cycle de calcination mentionné au chapitre 2 doivent subir un broyage. En effet, lors de la calcination, les cristallites forment des agrégats difficiles à briser en raison des fortes liaisons formées lors du traitement thermique (figure 89, (a)). Un broyage est donc nécessaire pour éliminer ces

agrégats ainsi que la porosité intergranulaire (figure 89, (a)). Cette étape est essentielle pour optimiser les propriétés de la poudre pour le coulage et le frittage. Il y a un compromis à trouver pour les caractéristiques des poudres utilisées. En effet, des particules plus grosses et/ou agglomérées seront plus faciles à disperser du fait de leur plus faible surface spécifique. D'un autre côté, des particules plus fines et/ou moins agglomérées possèdent une meilleure réactivité lors du frittage et conduisent généralement à de meilleures densités des pièces finales.

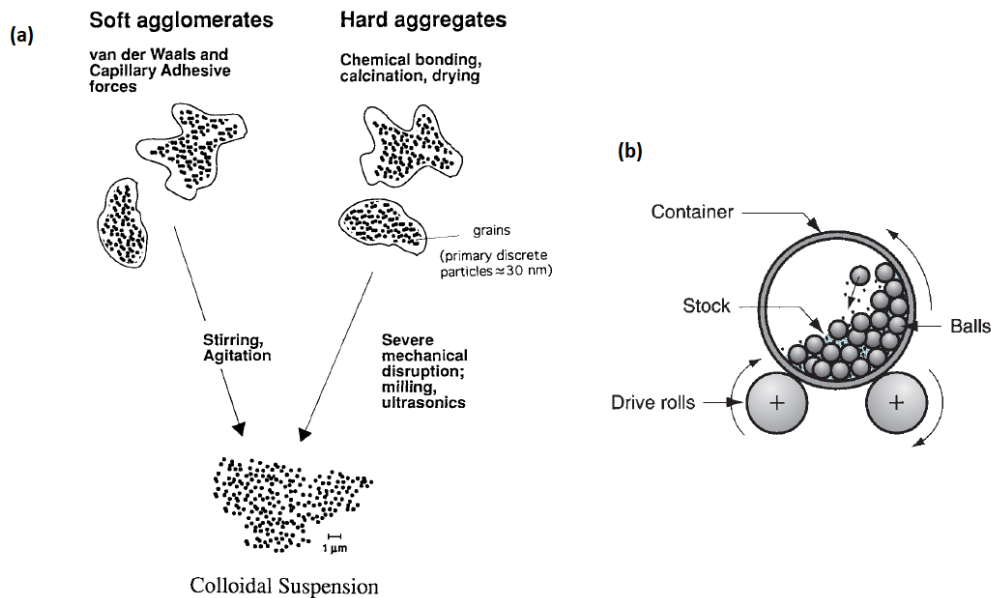


Figure 89: (a) Structure d'une poudre céramique avec la présence d'agrégats et d'agglomérats. (b) Broyage à billes. Issus de [PuBe94].

Pour atteindre ce compromis entre désagrégation et bonne dispersibilité, les poudres sont broyées par broyage à billes en suspension aqueuse pendant 4h dans des jarres en polyéthylène haute densité (PEHD) (figure 89, (b)). Les jarres sont remplies de 1,28 kg de billes en zircone yttrée (3 mol% d'oxyde d'yttrium). Elles sont de dimensions suivantes : 10, 15, 20 mm de diamètre et sont utilisées dans les proportions massiques de 25, 50 et 25 %, respectivement. Après broyage, les suspensions sont filtrées sur Büchner et séchées 24h à 70 °C.

La distribution granulométrique des poudres obtenues après calcination et après broyage a été déterminée à l'aide d'un granulomètre laser (Malver Mastersizer 3000). Pour ces essais, des suspensions chargées à 65 % massique de poudre avec du dispersant (Darvan C,R.t.Vanderbilt. Co.), introduit à hauteur de 0,002 g/m² par rapport à la surface spécifique des poudres, sont préparées. La suspension est dispersée à l'aide d'une sonde à ultrasons juste avant la mesure. La mesure est réalisée 10 fois à température ambiante afin d'obtenir une

moyenne. Le logiciel Mastersizer 3000 permet de déterminer la valeur moyenne de la distribution granulométrique, le D50, qui est la valeur pour laquelle 50% des particules sont de tailles supérieures et 50% sont de tailles inférieures. La notation $Dv(50)$ correspond au D50 en densité volumique. Il est supposé que les particules soient non sphériques. L'indice de réfraction du β -TCP a été fixé à 1,63 et celui de l'eau à 1,33 [Web08]. Les valeurs de $Dv(50)$ données sont caractérisées par un écart-type de 0,1 μm .

Premièrement, une étude de l'évolution de la distribution granulométrique en fonction de la durée de broyage est réalisée. L'objectif de cette étude est de déterminer une durée optimale de broyage afin d'obtenir des distributions granulométriques similaires entre les différentes poudres synthétisées. Un suivi de la distribution granulométrique au cours du broyage a été réalisé toutes les 30 minutes avec cinq poudres comprenant le β -TCP non dopé ainsi que les dopages à 9,0 et 4,5 mol% en Mg^{2+} et Sr^{2+} . La figure 90 reprend les distributions granulométriques des poudres étudiées après calcination sans broyage.

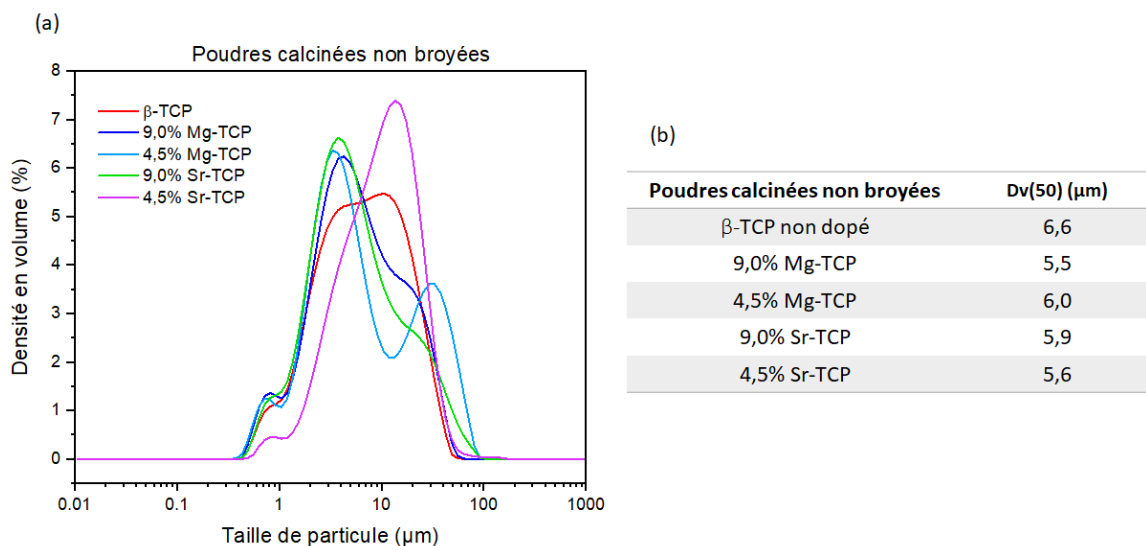


Figure 90 : (a) Distributions granulométriques et (b) $Dv(50)$ des poudres calcinées non broyées comparées lors de l'étude granulométrique du broyage.

Les distributions granulométriques des poudres calcinées non broyées sont assez inhomogènes avec de fortes variations, bien que les $Dv(50)$ soient relativement proches. Il convient d'harmoniser les distributions granulométriques de ces poudres en vue de leur mise en forme et de leur frittage. En effet, l'objectif est d'étudier l'effet de la composition chimique sur la densification. Etant donné que les propriétés physiques de la poudre influencent également la densification, il est donc impératif d'avoir des poudres de tailles relativement similaires afin de limiter l'influence de ce paramètre.

L'évolution de la distribution granulométrique des poudres en fonction du temps de broyage est représentée figure 91. La disparition progressive des plus grosses particules, avec le temps de broyage, est bien visible ici, jusqu'à atteindre des distributions granulométriques presque identiques pour toutes les poudres après quatre heures de broyage. Ce temps de broyage est donc choisi pour broyer les autres poudres synthétisées.

En ce qui concerne ces autres compositions, la figure 92 reprend les distributions granulométriques correspondantes avant (figure 92, (a)) et après un broyage de quatre heures (figure 92, (b)). Les $D_v(50)$ de l'ensemble des poudres avant et après broyage sont indiqués dans le tableau 28.

Globalement, la présence de dopants entraîne une légère diminution du $D_v(50)$ après calcination avec des distributions granulométriques déplacées vers des plus petites tailles de particules. Cet effet est surtout visible pour l'argent et le cuivre puisque la présence de ces deux cations permet de diminuer davantage le $D_v(50)$ par rapport au magnésium et au strontium, aussi bien avant qu'après broyage des poudres. Les distributions granulométriques de l'ensemble des poudres broyées sont clairement bimodales avec une population de particules de taille inférieure à $1 \mu\text{m}$ et une population de taille supérieure. Ces distributions bimodales pourraient être dues à la présence d'agrégats qui subsistent malgré le broyage des poudres, la technique de broyage utilisée ne permettant pas de descendre en dessous d' $1 \mu\text{m}$. De plus, il semble que la fraction submicronique est celle qui existe déjà avant broyage. Cependant, ce caractère bimodal est avantageux lors de la dispersion dans des suspensions très chargées, notamment pour le robocasting. Ce point est développé au chapitre suivant.

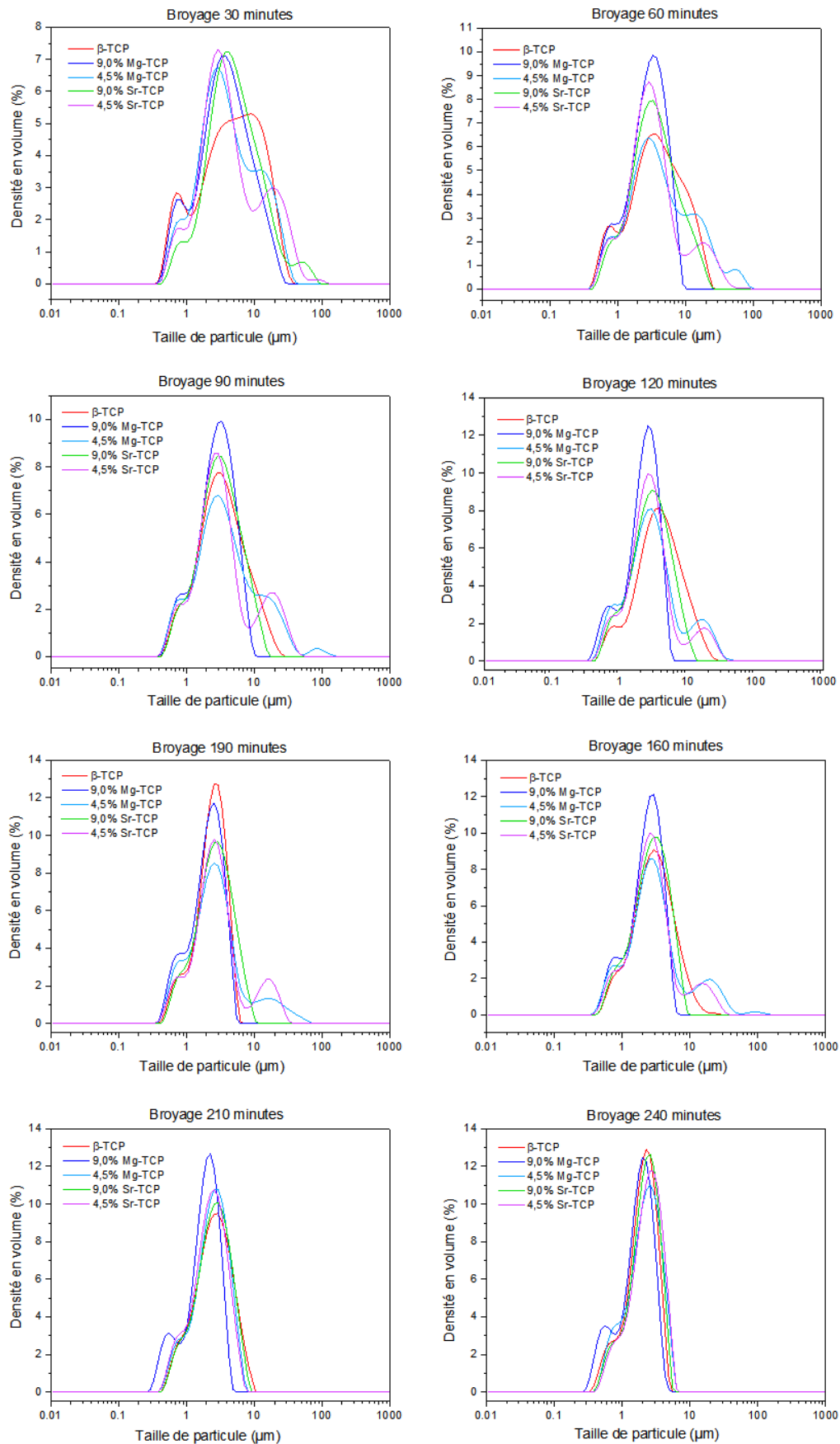


Figure 91 : Evolution de la distribution granulométrique des poudres de β -TCP non dopé et dopé en fonction du temps de broyage (de 30 à 240 minutes).

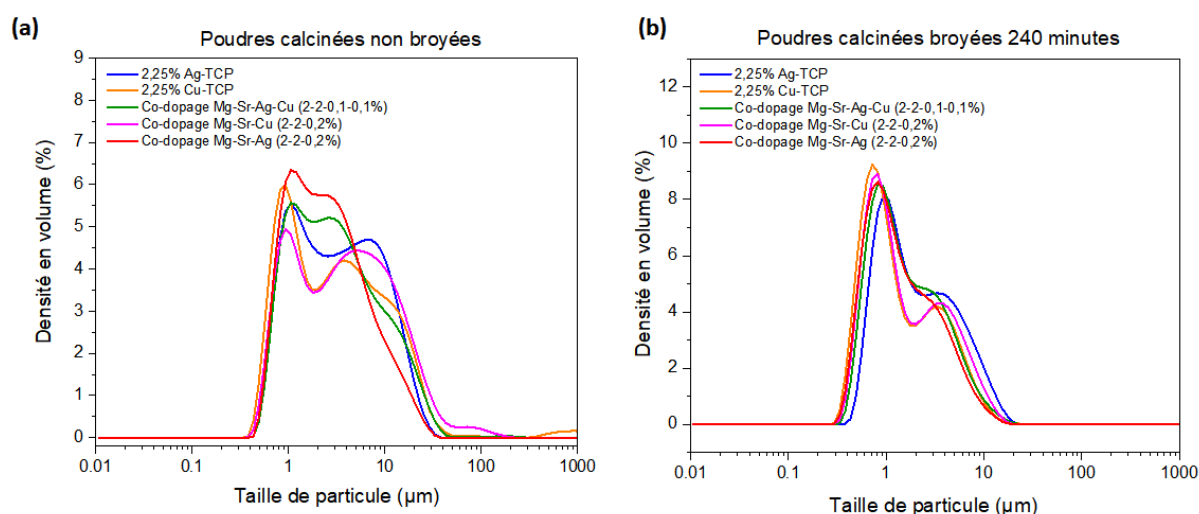


Figure 92 : Distributions granulométriques des poudres de β -TCP dopées et codopées à l' Ag^+ , Cu^{2+} , Mg^{2+} et Sr^{2+} (a) avant et (b) après 4 heures broyage.

Poudres	Dv(50) après calcination (μm)	Dv(50) après calcination et broyage 4h (μm)
β -TCP non dopé	6,6	2,3
2,25 mol% Mg-TCP	6,2	1,0
9,00 mol% Mg-TCP	5,5	2,5
2,25 mol% Sr-TCP	4,3	2,3
9,00 mol% Sr-TCP	5,9	2,1
Co-dopage Mg-Sr (2,0-2,0 mol%)	6,0	2,1
Co-dopage Mg-Sr (4,0-4,0 mol%)	3,6	1,4
2,25 mol% Ag-TCP	3,0	1,8
2,25 mol% Cu-TCP	2,9	1,1
Co-dopage Mg-Sr-Ag (2,0-2,0-0,2 mol%)	2,3	1,2
Co-dopage Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,2 mol%)	3,7	1,3
Co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%)	2,8	1,4

Tableau 28 : Valeurs de Dv(50) des poudres calcinées avant et après broyage.

Des micrographies de poudres de β -TCP sont également réalisées après la calcination et avant le broyage pour observer l'effet de la composition chimique sur la morphologie des particules (Figure 11). Globalement, les différentes poudres présentent des aspects relativement similaires. Les particules pour certaines compositions comme le β -TCP non dopé et le 2,25 mol% Sr-TCP semblent plus agglomérées que pour les autres compositions. Toutes les compositions qui contiennent 2,00 ou 2,25 mol% de Mg^{2+} présentent une taille de particules plus fine comparée à celles des autres compositions.

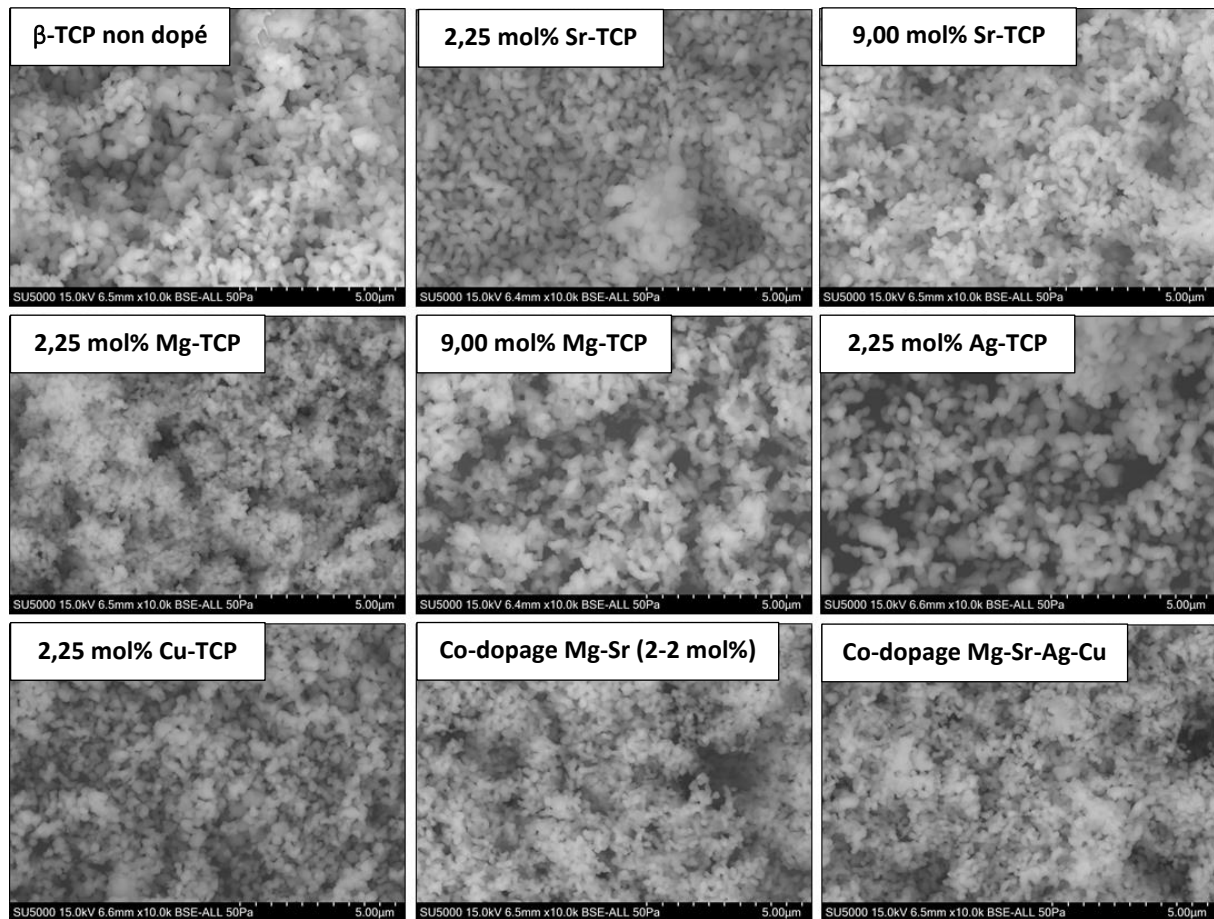


Figure 93 : Micrographies MEB de différentes poudres après calcination et avant broyage.

Afin de compléter ces analyses sur les poudres, la surface spécifique a été déterminée à l'aide de la méthode BET (Brunauer, Emmett et Teller) 8 points avec un analyseur de surface spécifique Micromeritics Flowsorb III. Avant d'effectuer la mesure, les poudres subissent un dégazage à 250 °C pendant 20 h afin d'éliminer l'eau adsorbée en surface ainsi que d'éventuels résidus organiques. La valeur de surface spécifique est obtenue à partir de la mesure de l'isotherme d'adsorption d'un gaz à la température du diazote liquide (77K). Le gaz utilisé pour les expérimentations est le diazote. Les valeurs de surface spécifique des poudres avant et après broyage sont reprises dans le tableau 29.

Pour les poudres calcinées non broyées, les surfaces spécifiques restent dans une gamme assez restreinte de 4,4-8,5 m²/g. Les compositions co-dopées et dopée à 2,25 mol% Mg-TCP présentent les surfaces spécifiques les plus élevées. Cela est cohérent avec les observations faites sur les micrographies (figure 93) et la présence de particules assez fines. A l'inverse, le β -TCP non dopé et la composition 2,25 mol% Sr-TCP ont les surfaces spécifiques les plus faibles, ce qui est cohérent avec les tailles de grains supérieures observées pour ces deux compositions (figure 93).

Pour les poudres calcinées et broyées, la gamme de surface spécifique est comprise entre 6,0 et 11,4 m²/g sans grande tendance entre les compositions. La présence de Mg²⁺ semble, néanmoins, induire une plus forte augmentation de la surface spécifique avec le broyage par rapport à la présence de Sr²⁺, notamment. Hormis les compositions 2,25 mol% Ag-TCP et 9,00 mol% Mg-TCP qui ont des valeurs extrêmes, les autres compositions possèdent des surfaces spécifiques relativement proches.

Poudres	Surface spécifique après calcination (m ² /g)	Surface spécifique après calcination et broyage 4h (m ² /g)
β -TCP non dopé	4,6	7,1
2,25 mol% Mg-TCP	7,7	9,0
9,00 mol% Mg-TCP	5,5	11,4
2,25 mol% Sr-TCP	4,4	7,2
9,00 mol% Sr-TCP	5,8	7,0
Co-dopage Mg-Sr (2,0-2,0 mol%)	7,3	8,5
Co-dopage Mg-Sr (4,0-4,0 mol%)	6,1	7,4
2,25 mol% Ag-TCP	4,8	6,0
2,25 mol% Cu-TCP	6,6	8,7
Co-dopage Mg-Sr-Ag (2,0-2,0-0,2 mol%)	8,5	9,5
Co-dopage Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,2 mol%)	6,9	8,0
Co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%)	7,7	8,8

Tableau 29 : Valeurs de surface spécifique obtenues par la méthode BET pour les poudres non dopées, dopées et co-dopées.

Concernant la mise en forme des poudres par coulage, des suspensions similaires à celles préparées pour les mesures granulométriques ont été réalisées, à savoir des suspensions chargées à 65 % massique de poudre avec et du dispersant (Darvan C,R.t.Vanderbilt. Co.) introduit à hauteur de 0,002 g/m² par rapport à la surface spécifique des poudres. Comme montré à la figure 94, après une heure de mélange en jarre de broyage avec des billes en zircon ytriée, les suspensions sont coulées dans une plaque de culture cellulaire 24 puits posée sur une plaque de plâtre. La plaque de plâtre permet l'absorption de l'eau après le coulage de la suspension. Deux heures après le coulage et lorsque la majorité de l'eau présente a été absorbée par le plâtre, les pastilles sont soigneusement retirées de la plaque de culture et séchées 24h à 40 °C. Les pastilles séchées sont légèrement retravaillées à la main et polies à l'aide de papier abrasif en SiC de grade P1000 afin d'enlever l'excédent de matière. Finalement, les pastilles sont prêtes à être utilisées pour les analyses dilatométriques ou frittées en four conventionnel ou micro-ondes.

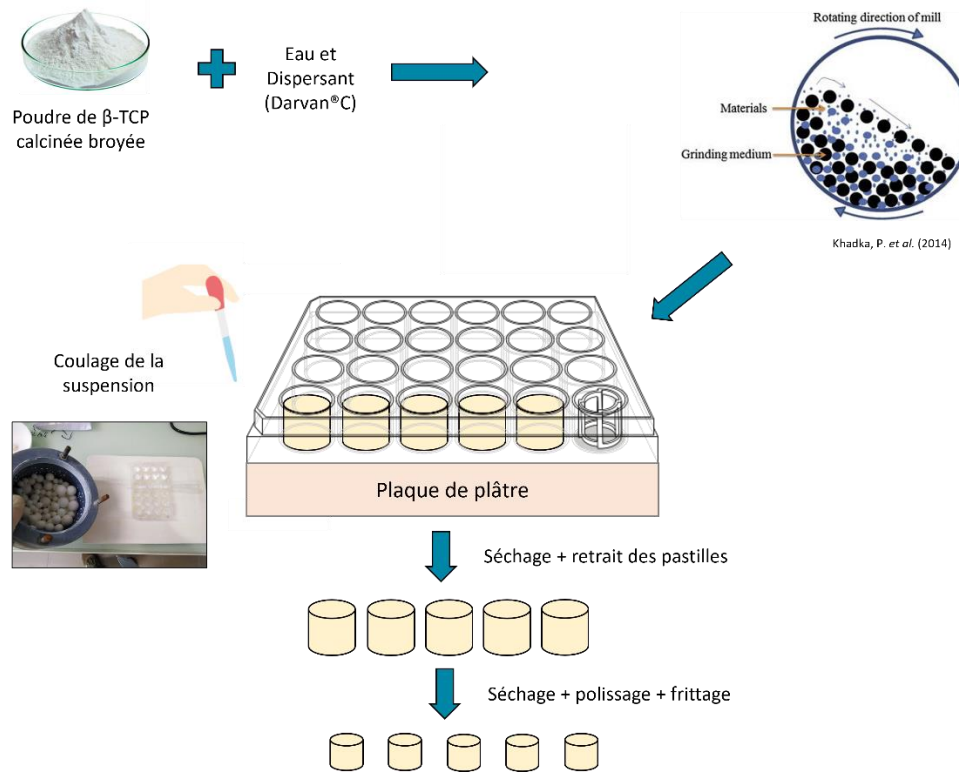


Figure 94 : Représentation du procédé de production de pastilles de β -TCP par coulage en moule.

Dilatométrie

La dilatométrie est une analyse thermique au cours de laquelle les variations dimensionnelles d'un échantillon sont mesurées en fonction de la température. Cette technique permet d'accéder à une valeur de dilatation ou de contraction représentative de l'expansion ou du retrait de l'échantillon étudié, appelée coefficient de dilatation thermique linéaire. D'autres phénomènes comme des recuits ou d'autres transformations physiques ou chimiques entraînant des modifications dimensionnelles peuvent être visualisés [Cham18, Khal17]. Certains auteurs comme Frasnelli *et al.* [FrSg16] et Descamps *et al.* [DeHL07] ont même montré que l'expansion volumétrique associée à la transition de phase de β -TCP en α -TCP peut être visualisée sur les courbes dilatométriques car la densification s'arrête brutalement et l'échantillon se dilate lors de cette transition de phase.

L'équipement utilisé dans le cadre de ces travaux de thèse est le dilatomètre horizontal Netzsch DIL 402 C équipé d'un four résistif (figure 95). Un piston en alumine en contact avec l'échantillon suit les variations dimensionnelles de ce dernier, placé dans le four, qui sont mesurées par le détecteur.

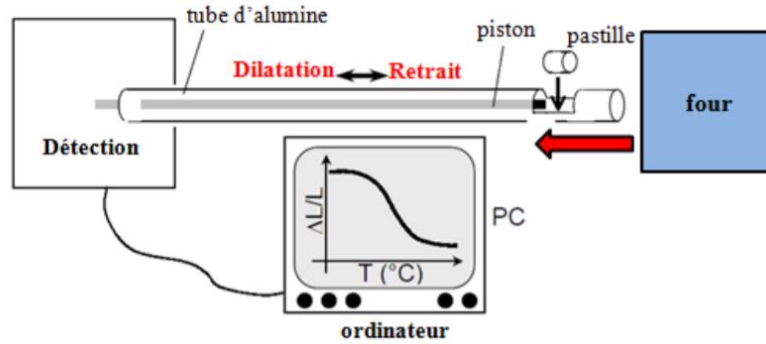


Figure 95 : Représentation schématique du fonctionnement du dilatomètre utilisé pour les analyses dilatométriques. Repris de [Khal17].

Pour les mesures dilatométriques, des pastilles préalablement coulées via le procédé mentionné ci-dessus ont été taillées en forme de parallélépipèdes rectangles d'1 cm de long avec des faces latérales carrées de 5 mm de côté. Un pré-frittage de 12 h à 1000 $^{\circ}\text{C}$ a été réalisé afin de pouvoir visualiser précisément la dilatation générée par la transition de phase en α -TCP. En effet, sans ce pré-frittage, le retrait des pastilles est trop important et il n'est pas possible d'identifier la transition de phase sur les courbes dilatométriques.

Premièrement, l'analyse dilatométrique du β -TCP non dopé de référence est représentée à la figure 96. Sur cette courbe, un retrait linéaire commence aux environs de 1050 $^{\circ}\text{C}$ jusqu'à ce que la densification soit arrêtée par l'expansion volumétrique associée à la transition de β -TCP en α -TCP. Avant cette dilatation aux alentours de 1215 $^{\circ}\text{C}$, le β -TCP non dopé présente un retrait de 2%. Ces observations sont cohérentes avec les travaux de Frasnelli *et al.* [FrSg16] et Descamps *et al.* [DeHL07].

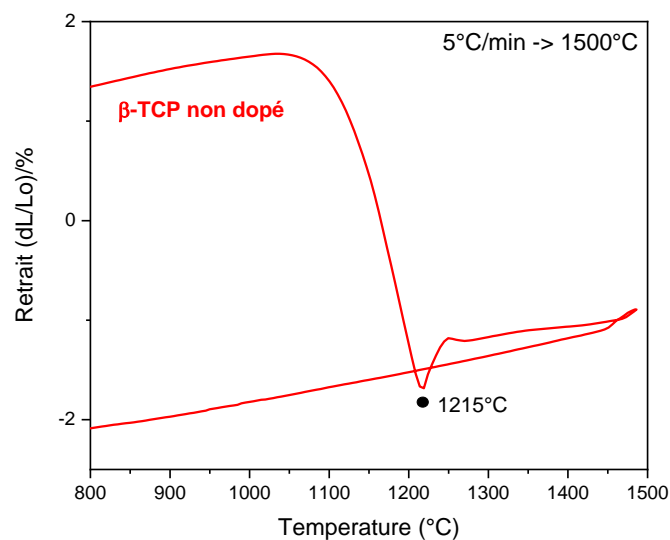


Figure 96: Courbe dilatométrique du β -TCP non dopé de référence. Le point noir représente la dilatation associée à la transition de phase en α -TCP.

Les différentes compositions dopées et co-dopées sont analysées également par dilatométrie afin d'évaluer l'effet des dopants sur la densification du matériau dopé. De plus, ces analyses dilatométriques peuvent être comparées aux résultats d'ATD puisque les deux techniques sont complémentaires dans la visualisation de la transition de phase du β -TCP en α -TCP.

Dopages et co-dopages avec Mg^{2+} et Sr^{2+}

Les courbes dilatométriques des compositions dopées et co-dopées exclusivement avec Mg^{2+} et Sr^{2+} sont présentées figure 97 et figure 98. Les courbes dilatométriques montrent clairement des comportements thermiques différents pour toutes les compositions. Un retrait maximum (environ 13%) est atteint pour la composition 4,50 mol% de Mg-TCP alors que la composition 9,00 mol% Mg-TCP ne présente plus de retrait après le traitement de pré-frittage à 1000 °C pendant 12 heures. Cet échantillon est déjà entièrement dense après ce traitement. L'interruption brutale du retrait associée à la formation de l' α -TCP est reportée vers de plus hautes températures pour la plupart des compositions dopées et co-dopées par rapport au β -TCP non dopé. Ces températures où la dilatation associée à la transition de phase commence sont représentées par des points noirs sur les courbes dilatométriques (figure 97 et figure 98). Seul le dopage au strontium à 2,25 mol% ne permet pas un report de ce phénomène. La dilatation volumétrique du Mg-TCP apparaît aux alentours de 1365 °C pour 2,25 mol% de Mg^{2+} alors qu'elle a lieu vers 1200 °C pour 2,25 mol% de Sr^{2+} . Ainsi, le magnésium a un effet plus marqué que le strontium sur la stabilisation de la phase pour un même taux de dopage. Ceci est cohérent avec l'hypothèse de Tarafder *et al.* [TDBB15] à propos de la stabilité de phase qui est probablement causée par la présence de magnésium dans le Sr-Mg-TCP co-dopé. Cette stabilisation du Mg^{2+} observée est également cohérente avec les résultats d'ATD (figure 84 et figure 85).

Les deux compositions co-dopées présentent également des températures de dilatation associées à la transition de phase plus élevées que celles obtenues avec le β -TCP non dopé (figure 97 et figure 98). Ce report de la transition de phase est d'autant plus marqué lorsque la teneur en Mg^{2+} et Sr^{2+} augmente (1380 °C pour le co-dopage 2,0-2,0 mol% pour 1445 °C pour le co-dopage 4,0-4,0 mol%).

Ces résultats confirment la stabilisation de la phase β -TCP par l'incorporation à la fois du magnésium et du strontium de la même manière que les travaux précédents de Frasnelli *et al.* [FrSg16] et Cacciotti *et al.* [CaBi11] et sont cohérents avec les observations réalisées par ATD.

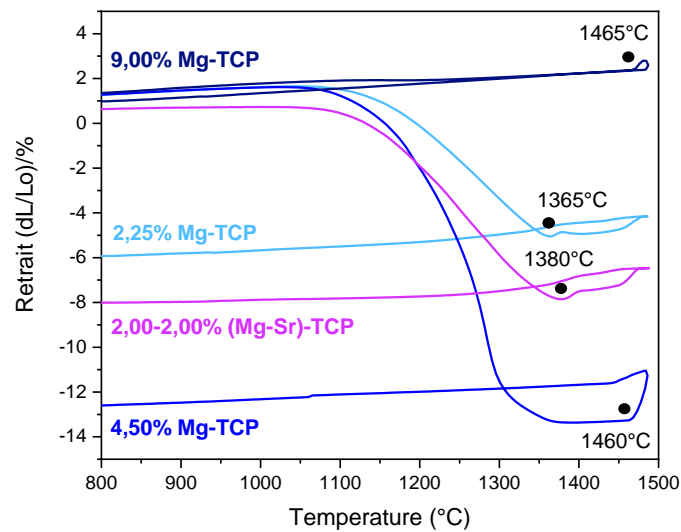


Figure 97 : Courbes dilatométriques des compositions dopées au Mg^{2+} (2,25 ; 4,50 et 9,00 mol%) ainsi que le co-dopage 2,0-2,0 mol%. Les points noirs représentent la dilation associée à la transition de phase en α -TCP.

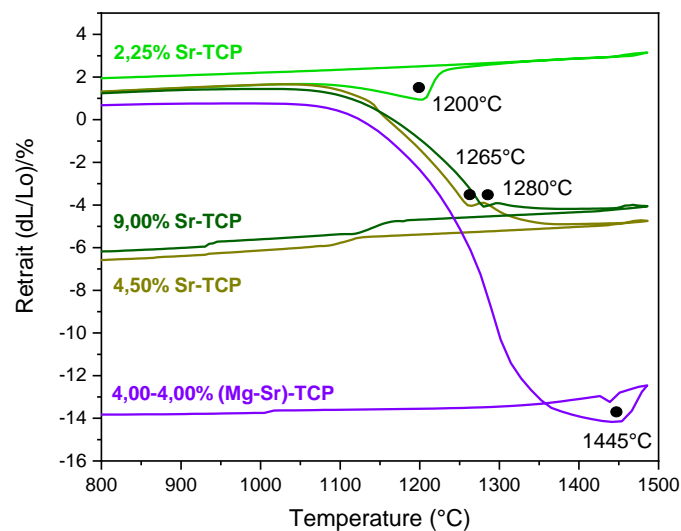


Figure 98 : Courbes dilatométriques des compositions dopées au Sr^{2+} (2,25 ; 4,5 et 9 mol%) ainsi que le co-dopage 4-4 mol%. Les points noirs représentent la dilation associée à la transition de phase en α -TCP.

Dopages et co-dopages avec Ag^+ et Cu^{2+}

Suite aux résultats obtenus pour les dopages au Mg^{2+} et Sr^{2+} , l'influence de l'incorporation au sein de la structure du β -TCP des deux cations antibactériens Ag^+ et Cu^{2+} a été étudiée. Les analyses dilatométriques pour les compositions dopées avec Ag^+ et Cu^{2+} sont reprises aux figure 99 et figure 100.

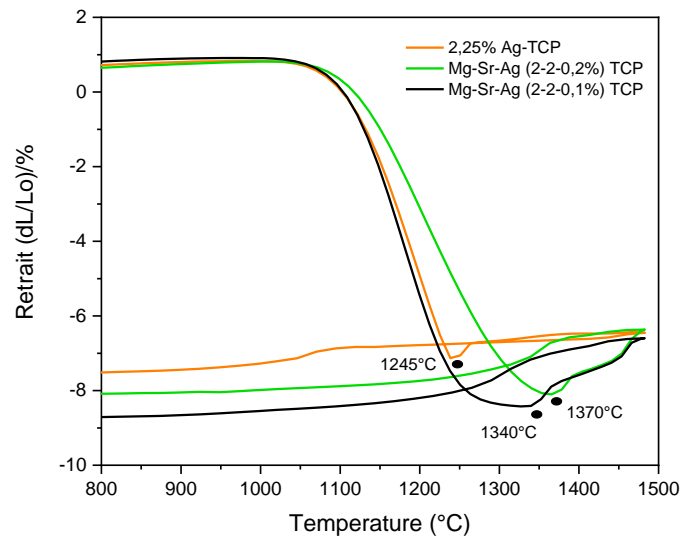


Figure 99 : Courbes dilatométriques des compositions dopées à l'Ag⁺. Les points noirs représentent la dilatation associée à la transition de phase en α -TCP.

Concernant l'effet de l'Ag⁺ sur la densification du β -TCP, il apparaît à la figure 99 que la présence d'argent permet de reporter la dilatation associée à la formation d' α -TCP à une température plus élevée que le β -TCP non dopé. En effet, cette dilatation est observée aux environs de 1245 °C pour un dopage à 2,25 mol% en Ag⁺ et à 1215 °C pour le β -TCP non dopé de référence (figure 96). Cela confirme les résultats obtenus par ATD (figure 86) ainsi que les observations faites par Gokcekaya *et al.* [GUNE15] qui ont montré que la formation d' α -TCP est limitée lorsque la teneur en argent augmente au sein de la structure du β -TCP.

De la même manière que pour les analyses ATD, sur les courbes dilatométriques (figure 99), le fait d'ajouter de l'argent au co-dopage Mg²⁺ - Sr²⁺ ne diminue que très légèrement la stabilisation thermique du β -TCP. La dilatation associée à la transition β -TCP en α -TCP est observée à 1340 et 1370 °C pour les co-dopages Mg²⁺ - Sr²⁺ - Ag⁺ (2,0-2,0-0,1 mol% et 2,0-2,0-0,2 mol%, respectivement) contre une température de 1395°C pour le co-dopage Mg²⁺ - Sr²⁺ (2,0-2,0 mol%).

Concernant le dopage au cuivre, la courbe dilatométrique du dopage à 2,25 mol% en Cu²⁺ (figure 100) montre un report de la dilatation associée à la formation d' α -TCP à une température plus élevée que le β -TCP non dopé. Cette dilatation est observée aux environs de 1265 °C lorsque le Cu²⁺ est présent contre 1215 °C pour le β -TCP non dopé de référence (figure 96). Par conséquent, tout comme l'argent, le cuivre permet une stabilisation thermique de la phase β -TCP. Il n'est cependant pas possible de comparer l'effet de ces deux cations au même taux de dopage puisque les analyses ICP-AES ont montré que la quantité d'Ag⁺ présente au sein du β -TCP est nettement inférieure à la quantité théorique prévue (chapitre 2). Les teneurs réelles en Cu²⁺ et Ag²⁺ pour ces dopages ne sont donc pas identiques.

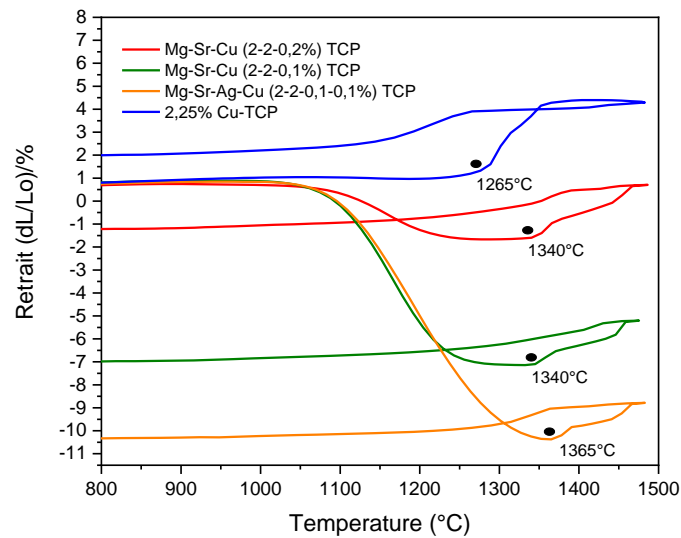


Figure 100 : Courbes dilatométriques des compositions dopées au Cu^{2+} . Les points noirs représentent la dilatation associée à la transition de phase en α -TCP.

L'analyse dilatométrique des autres compositions incluant du cuivre (figure 100) montre que, comme l'argent, la présence de Cu^{2+} dans les compositions co-dopées Mg^{2+} - Sr^{2+} ne diminue que très légèrement la stabilisation thermique du β -TCP. La dilatation associée à la transition du β -TCP en α -TCP est observée à une température de 1340 °C pour les deux co-dopages Mg^{2+} - Sr^{2+} - Cu^{2+} alors qu'elle apparaît à 1380°C pour le co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} (2,0-2,0 mol%).

Finalement, l'analyse dilatométrique du β -TCP co-dopé à quatre cations Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^{+} - Cu^{2+} est présentée à la figure 100. De manière similaire aux analyses ATD, le comportement thermique de cette composition est similaire aux co-dopages Mg^{2+} - Sr^{2+} - Cu^{2+} et Mg^{2+} - Sr^{2+} - Ag^{+} avec une légère diminution de la température de dilatation associée à la transition en α -TCP par rapport au co-dopage Mg^{2+} - Sr^{2+} seul. Cette dernière reste, néanmoins, relativement élevée (1365 °C) par rapport au β -TCP non dopé (1215 °C).

Grâce à la possibilité d'identifier la température de transition de β -TCP en α -TCP avec, à la fois, l'analyse thermique ATD et par dilatométrie, une comparaison du potentiel de stabilisation de la phase β -TCP des différents dopages peut être réalisée. Les températures de transition observées avec les mesures dilatométriques et ATD pour les différentes poudres synthétisées sont rassemblées dans le tableau 30 et comparées aux travaux antérieurs sur le dopage au Mg^{2+} de Frasnelli *et al.* [FrSg16] et Enderle *et al.* [EGGM05]. Dans les travaux de Frasnelli *et al.*, les températures de transition ont été mesurées en ATD (10 °C/min) d'une manière similaire à la méthode employée durant ces travaux de thèse. En revanche, les températures de transition relevées dans les travaux d'Enderle *et al.* ont été obtenues par ATD pour le β -TCP non dopé et dopé à 2,00 mol% de Mg^{2+} (5° C/min) et par DRX pour les compositions

dopées à 4,00 et 8,00 mol%. Pour cette raison, les valeurs de température peuvent légèrement différer des valeurs ATD mesurées dans le cadre de ce travail. Néanmoins, les températures de transition en α -TCP obtenues ici sont tout à fait cohérentes avec les valeurs de la littérature. Concernant le dopage au Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+} , aucune donnée n'est disponible dans la littérature car leur influence sur la stabilité thermique du β -TCP n'a pas encore été évaluée.

Compositions (ICP-AES)	ATD: $\beta \rightarrow \alpha$ (T°C)	Dilatométrie : $\beta \rightarrow \alpha$ (T°C)	Frasnelli <i>et al.</i> 2016 [FrSg16] (T°C)	Enderle <i>et al.</i> 2005 [EGGM05] (T°C)
Non dopé	≈1220	≈ 1215	1225	1150 ± 25°C
2,43% Mg^{2+}	≈1360	≈ 1365	Pour 2,00% Mg^{2+} : 1332	Pour 2,00% Mg^{2+} : 1290 ± 25
4,65% Mg^{2+}	≈1455	≈ 1460	Pour 4,60% Mg^{2+} : 1474	Pour 4,00% Mg^{2+} : 1460* ± 20
8,34% Mg^{2+}	Non détectée	≈ 1465 ?	Non détectée	Pour 8,00% Mg^{2+} : 1540* ± 20
2,07% Sr^{2+}	≈1210	≈ 1200	/	/
4,00% Sr^{2+}	≈ 1260	≈ 1265	/	/
8,52% Sr^{2+}	≈1270	≈ 1280	/	/
0,94% Ag^+	≈1285	≈ 1245	/	/
2,02% Cu^{2+}	≈ 1330	≈ 1265	/	/
2,80 - 2,00% Mg-Sr	≈1395	≈1380	/	/
3,93 - 3,66% Mg-Sr	≈1445	≈ 1445	/	/
2,98 - 2,00 - 0,005% Mg-Sr-Ag	≈1370	≈ 1340	/	/
2,18 - 1,76 - 0,04% Mg-Sr-Ag	≈1380	≈1370	/	/
2,31 - 1,77 - 0,08% Mg-Sr-Ag	≈1380	≈ 1340	/	/
2,26 - 1,75 - 0,12% Mg-Sr-Cu	≈1350	≈1340	/	/
3,10 - 2,12 - 0,06 - 0,14% Mg-Sr-Ag-Cu	≈1380	≈ 1365	/	/

Tableau 30 : Températures de transition observées avec les analyses dilatométriques et ATD pour les différentes poudres synthétisées. Ces valeurs sont comparées aux données de la littérature lorsque cela est possible. Les valeurs sont prises au sommet des différents pics. Les valeurs de température de la littérature avec une * ont été mesurées par DRX.

La complémentarité des deux techniques d'analyse est confirmée puisque les mêmes tendances sont observées. Les températures de transition associées aux différents dopages sont assez similaires pour les deux techniques avec des écarts de température de 10-15 °C en moyenne. Les plus gros écarts de température (environ 70 °C) concernent les dopages à 2,25 mol% en Ag^+ et Cu^{2+} . Pour ces compositions, la dilatation observée pourrait être influencée par d'autres phénomènes que la transition de phase en α -TCP comme la réduction et la diffusion du Cu^{2+} . L'effet de stabilisation thermique plus élevé du magnésium par rapport aux autres dopants est observé pour les taux de dopage identiques avec les deux techniques. De plus, l'amélioration de la stabilisation de la phase β -TCP avec l'augmentation de la teneur en dopants est également clairement visible. Concernant le dopage à 9,00 mol% en Mg^{2+} , il semble que la dilatation observée aux alentours de 1465 °C en dilatométrie ne soit pas due à la transition de phase en α -TCP. En effet, selon les précédentes études de la littérature et des résultats ATD, un tel dopage devrait stabiliser le β -TCP jusqu'aux alentours de 1600 °C

[CATP08, EGM05]. Cette dilatation pourrait être d'origine instrumentale ou due à une croissance des grains excessive menant à une dédensification du matériau. Le dopage à 2,25 mol% en Sr^{2+} ne permet pas une stabilisation suffisante du β -TCP puisque son comportement est proche du β -TCP non dopé pour les deux techniques. Finalement, l'ensemble des co-dopages permet un report de la transition de phase en α -TCP à des températures supérieures à 1350 °C. Cette stabilité thermique améliorée du β -TCP permet d'employer des températures de frittage plus élevées et donne accès à des applications à hautes températures comme la découpe ou la gravure laser de ce matériau [LOBH19].

Frittage

Suite à l'étude de l'impact des différents dopants sur la stabilité thermique du β -TCP, les pastilles produites par coulage des différentes compositions ont été frittées par voie conventionnelle et micro-ondes. Ces deux techniques et les différents dopages sont comparés en termes de composition de phase (DRX), de densité (Archimède) et de microstructure (MEB).

Les diffractogrammes ont été enregistrés avec un diffractomètre $\theta/2\theta$ (Panalytical X'PERT PRO) travaillant avec un rayonnement $\text{Cu K}\alpha$ (1,541874 Å) à 45 kV et 40 mA. Comme dans le chapitre 2, la mesure a été effectuée dans la plage 2θ de 10 à 60 °, avec un pas de 0,0066 ° et 78,795 secondes de temps d'acquisition par pas. Les phases cristallines ont été identifiées à l'aide de la base de données PDF-2 (ICDD - International Center for Diffraction Data).

Les densités relatives apparentes des pastilles frittées sont obtenues en déterminant la masse volumique des pastilles par pesée hydrostatique dans l'eau, selon le principe d'Archimède. Avant la pesée, les pastilles sont séchées pendant 24 h à 70 °C. Après séchage, la masse des pastilles sèches est relevée et notée $m_{\text{sèche}}$. Les pastilles sont placées dans un dessiccateur sous vide pendant 15 min à 0,03 bar environ. Après 15 minutes, elles sont plongées dans de l'eau distillée, en conservant le vide, pendant deux heures. En cassant le vide après deux heures, l'eau imprègne les pores ouverts des pastilles. Ces dernières sont alors pesées sur une nacelle immergée dans de l'eau distillée ($m_{\text{immergée}}$). L'eau restant en surface de l'échantillon est retirée avec un linge humide. La masse de l'échantillon contenant de l'eau distillée dans ses pores est relevée (m_{humide}) [Curt20].

Grâce à ce procédé, il est possible de calculer la masse volumique de l'échantillon, $\rho_{\text{mesurée}}$, selon l'équation (eq3.1) reprenant $m_{\text{sèche}}$, $m_{\text{immergée}}$ et m_{humide} .

$$\rho_{\text{mesurée}} = \frac{m_{\text{sèche}}}{m_{\text{humide}} - m_{\text{immergée}}} * \rho_{\text{eau}} \quad (\text{eq3.1})$$

Dans cette équation, ρ_{eau} correspond à la masse volumique du fluide d'immersion, ici de l'eau prise dans les conditions normales de température et de pression, soit 1 g.cm^{-3} [Curt20].

La densité relative apparente de l'échantillon est obtenue en faisant le rapport entre la masse volumique mesurée et la masse volumique théorique, comme indiqué dans l'équation (eq3.2) [Curt20]. La masse volumique théorique est obtenue pour les différentes compositions par affinement Rietveld comme mentionné au chapitre 2.

$$\rho_{\text{relative}} = 100 * \frac{\rho_{\text{mesurée}}}{\rho_{\text{théorique}}} \quad (\text{eq3.2})$$

Afin d'observer la microstructure au cœur des échantillons, les pastilles frittées sont enrobées et polies avant de subir une attaque thermique pour révéler les joints de grains. Le polissage est réalisé en fixant les pastilles sur des supports en plastique à l'aide d'une pâte de fixation thermoplastique. Ceux-ci sont ensuite installés par 3 ou 6 dans un porte échantillon pour polissage semi-automatique. Le polissage semi-automatique est géré par un bras TegraForce-3, Struers, monté sur une polisseuse TegraPol-21, Struers [Curt20]. Le porte-échantillon est excentré au maximum jusqu'à ce que le bord des échantillons à polir sorte d'environ quelques millimètres du plateau de polissage [Curt20]. Le protocole de polissage est le suivant : 1 minute avec du papier SiC 1200 (PRESI), suivi de 3 minutes avec du papier SiC 2400 (PRESI) pour enfin terminer par 3 minutes avec du papier SiC 4000 (PRESI). Après polissage et une fois les pastilles retirées des supports en plastique, une attaque thermique à $950 \text{ }^\circ\text{C}$ durant 15 minutes est réalisée dans un four Nabertherm LHT 08/17 $1750 \text{ }^\circ\text{C}$ (montée et descente en température à $300 \text{ }^\circ\text{C/h}$). Les tailles de grains sont obtenues à l'aide du logiciel Image J [AbMR04] en prenant 5 mesures par grain sur une centaine de grains (figure 101).

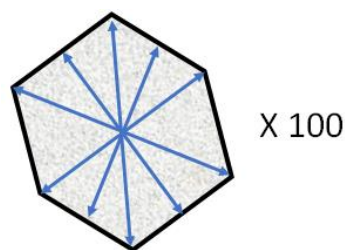


Figure 101 : Méthode d'obtention de la taille moyenne de grains avec Image J [AbMR04].

β -TCP non dopé

Tout d'abord, afin de servir de référence dans cette étude de frittage, des pastilles de β -TCP non dopé ont été frittées et analysées.

Frittage conventionnel

Le frittage conventionnel des pastilles coulées a été réalisé dans un four électrique (Nabertherm LHT 08/17 1750 °C) avec une vitesse de chauffe de 5 °C/min jusqu'à la température de frittage. Cette dernière est de 1100, 1200 ou 1300 °C avec un temps de palier de 3 h. Le choix de ces températures de frittage permet d'avoir une gamme étendue au niveau de la température habituelle d'apparition de l' α -TCP. La durée du palier a été sélectionnée à la suite de précédents travaux sur le frittage de β -TCP au sein du laboratoire [BDRT13, Cham18, DeHL07].

La figure 102 reprend les diffractogrammes de la surface des pastilles de β -TCP non dopé pour les trois températures de frittage.

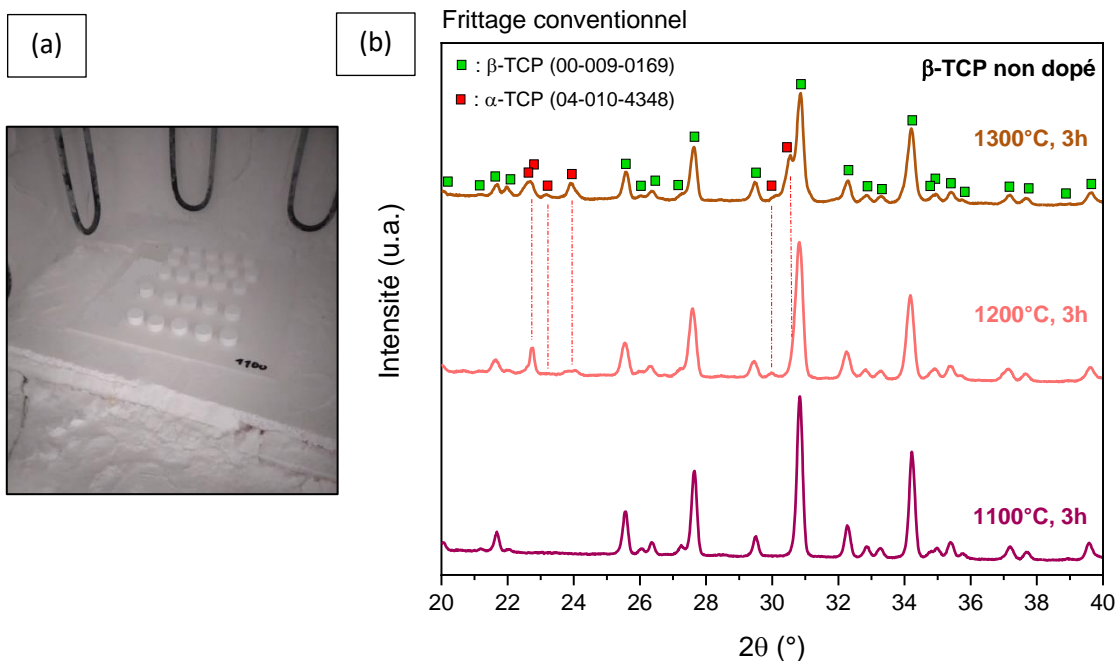


Figure 102 : (a) Photographie des pastilles dans le four de frittage conventionnel et (b) diffractogrammes des pastilles de β -TCP non dopé frittées à 1100, 1200 et 1300°C par frittage conventionnel.

Pour un frittage à 1100 °C durant 3 h, la phase en présence est le β -TCP sans aucune phase secondaire identifiée. La présence de la phase α -TCP après un frittage à 1200 °C est très claire sur les diffractogrammes. L'intensité des pics de diffraction de cette phase augmente à 1300 °C, soulignant sa présence plus importante lorsque la température de frittage augmente. Ces résultats sont cohérents avec la littérature et la température de transition de phase habituelle du β -TCP en α -TCP (entre 1120 et 1200 °C sans dopant) [BoGD20, DeCL03, DeHL07, HuJu15].

Frittage micro-ondes

Concernant le frittage par micro-ondes, ce dernier a été réalisé dans une cavité monomode résonante cuboïde à 2,45 GHz (Sairem). Le montage expérimental est schématisé à la figure 103. Un magnétron avec une fréquence d'oscillation de 2450 MHz est excité par une alimentation haute-tension, générant une onde micro-onde. Cette onde générée se propage dans un guide d'onde pour permettre le chauffage hybride micro-ondes des échantillons placés dans une boîte isolante en fibres d'alumine-silice (Unifrax, Fiferfrax Duraboard 1600) jusqu'au frittage de ceux-ci. Pour ce faire, un suscepteur annulaire en carbure de silicium est placé autour de l'échantillon pour initier le chauffage radiatif à température ambiante [Curt20]. Cela permet d'atteindre une température suffisante pour provoquer une augmentation des pertes diélectriques du TCP acceptable pour que le matériau se mette à interagir avec le champ électrique et à chauffer de façon volumique. La température de surface des échantillons est lue par un pyromètre (Modline[®] 5, Ircon). Les températures de frittage ont été fixées à 1100, 1200 et 1300 °C avec un temps de palier de 10 minutes. La vitesse de chauffage et de refroidissement pendant le frittage micro-ondes est d'approximativement 100 °C/min.

Le dispositif expérimental comporte également un circulateur qui permet de piéger les ondes réfléchies et de les évacuer dans une charge d'eau. Un adaptateur d'impédance permet d'affiner la résonance qui a lieu entre l'iris de couplage et le piston de court-circuit. L'iris de couplage se comporte comme un miroir semi-réfléchissant et laisse passer les micro-ondes incidentes et renvoi les ondes réfléchies. Le piston court-circuit, quant à lui, se comporte comme un miroir. Ce montage permet de générer une onde stationnaire et former une résonance [Curt20, TMSH13].

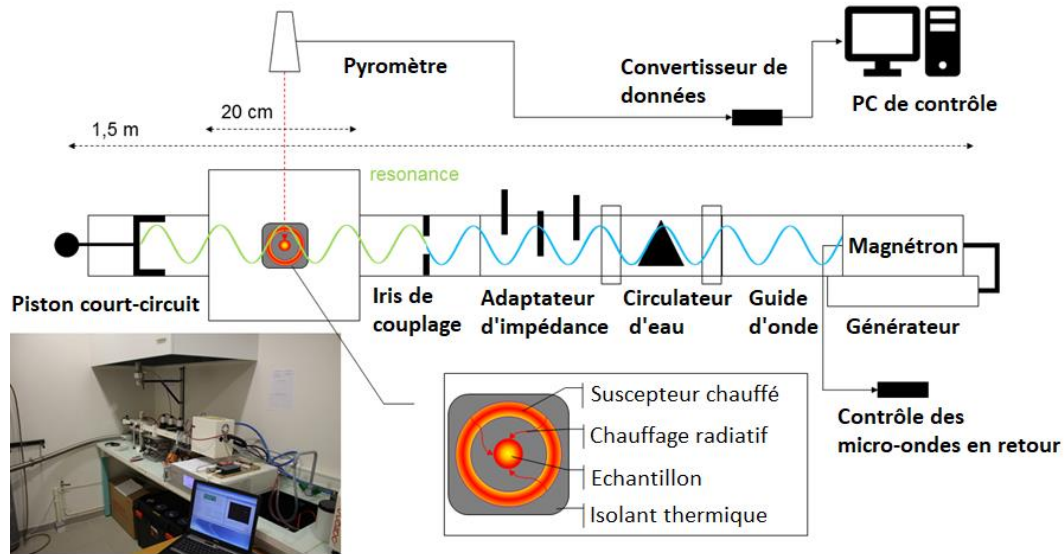


Figure 103 : Schéma et photographie du dispositif de frittage par micro-ondes utilisé durant cette thèse. Issus et modifié de [Curt20].

Le frittage par micro-ondes de matériaux céramiques pourrait être un outil puissant pour fabriquer des biomatériaux personnalisés denses en quelques heures. Effectivement, le chauffage volumique par rayonnement micro-ondes assure une chauffe uniforme presque sans gradient thermique, tant que la taille des échantillons est suffisamment petite pour ne pas déborder du maximum du champ électrique. Cela permet des rampes de montée en température plus élevées, des temps de frittage réduits et un contrôle de la croissance des grains [LSTH15, Tara12]. Le contrôle de la taille des grains peut être intéressant du fait de son influence bien connue sur les propriétés mécaniques. En effet, une taille de grain plus petite conduit généralement à une résistance et une dureté améliorées [FWSP14, Trun10, TSHM14, ZLCL08]. Malgré ces avantages, les dispositifs de frittage par micro-ondes ne permettent généralement pas un contrôle très précis de la température. Il est en effet difficile d'étalonner le pyromètre et de petits écarts entre la température réelle et la température mesurée peuvent apparaître ce qui peut être critique dans le cas du β -TCP et sa transition de phase en α -TCP. En plus de cela, l'interaction directe des micro-ondes avec l'échantillon et la variation brutale des pertes diélectriques peuvent conduire à un emballement thermique [Krie92]. Aussi, l'augmentation de la stabilité thermique du β -TCP par des dopants paraît tout à fait intéressante dans le cas du frittage par micro-ondes.

Les diffractogrammes de la surface des pastilles de β -TCP non dopé pour les trois températures de frittage par micro-ondes sont présentés à la figure 104.

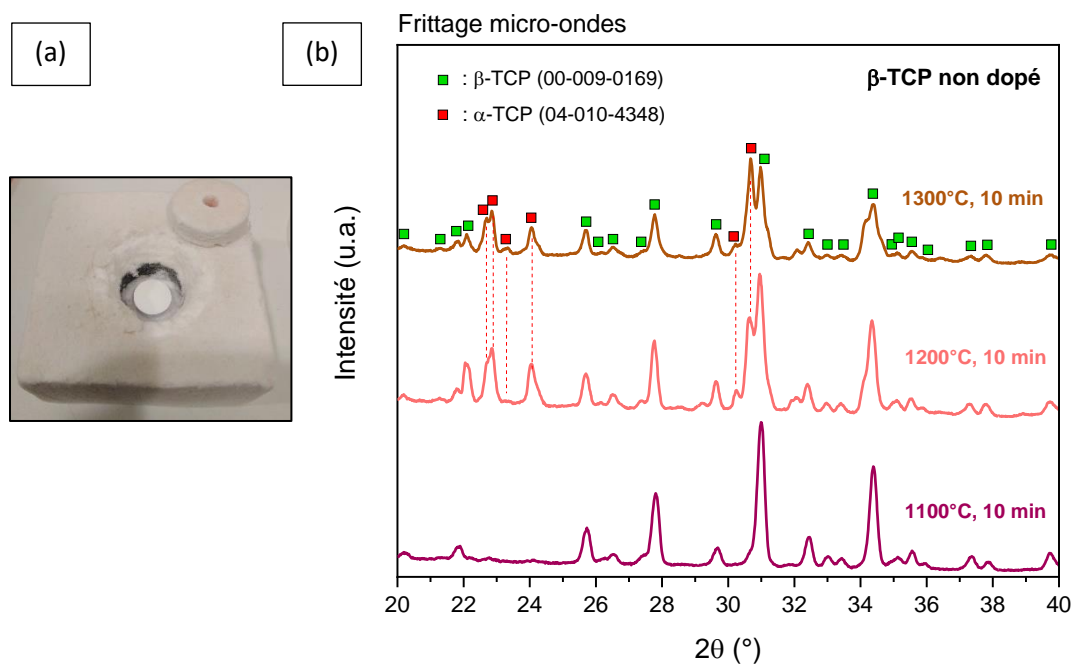


Figure 104 : (a) Photographie d'une pastille dans la boîte d'isolant entourée du suscepteur en SiC avant le frittage micro-ondes et (b) Diffractogrammes des pastilles de β -TCP non dopé frittées à 1100, 1200 et 1300 °C par frittage micro-ondes.

Les mêmes conclusions que pour le frittage conventionnel peuvent être faites ici. La phase α -TCP est bien visible pour un frittage à 1200 °C. Il semble que la présence de cette phase α soit encore plus marquée ici, lors du frittage par micro-ondes.

Dopages et co-dopages avec Mg^{2+} et Sr^{2+}

L'étude du frittage du β -TCP non dopé a révélé la présence d' α -TCP pour les deux voies de frittage (conventionnel et micro-ondes). L'objectif, maintenant, est de déterminer si les dopages réalisés permettent d'éviter l'apparition de cette phase problématique avec ces différentes conditions de frittage. Dans un premier temps, les dopages et co-dopages au Mg^{2+} et au Sr^{2+} sont étudiés lors du frittage.

Frittage conventionnel

Les diffractogrammes des pastilles frittées aux trois différentes températures sont représentés aux figure 105 (1100 °C), figure 106 (1200 °C) et figure 107 (1300 °C).

Logiquement, le frittage de trois heures à 1100 °C ne donne lieu à aucune autre phase en dehors du β -TCP pour toutes les compositions dopées. Lorsque la température de frittage augmente jusqu'à 1200 °C, seul le dopage à 2,25 mol% en Sr^{2+} laisse entrevoir la présence d' α -TCP. Le dopage à 2,25 mol% en Sr^{2+} étant celui dont la température de transition en α -TCP est la plus basse et proche de 1200 °C, il est normal que la phase α -TCP soit observée ici. Les diffractogrammes de toutes les autres compositions ne présentent que la phase β -TCP. Il

apparaît que la stabilisation de la phase β -TCP par les dopants est efficace dans ces conditions jusqu'à 1300 °C pour toutes les compositions hormis le dopage à 2,25 mol% Sr^{2+} . En effet, aucun pic caractéristique de l' α -TCP n'est visible au sein des diffractogrammes concernés. Pour les compositions dopées au Mg^{2+} , ces observations sont cohérentes avec les résultats ATD et les analyses dilatométriques. Cependant, pour les compositions monodopées au Sr^{2+} , bien que des températures de transition de phases inférieures à 1300 °C aient été déterminées par dilatométrie et ATD (≈ 1265 et ≈ 1280 °C pour 4,50 et 9,00 mol% en Sr^{2+} , respectivement), aucun pic caractéristique de l' α -TCP n'est détecté sur la surface de ces échantillons frittés à 1300 °C. Il semble que les conditions de frittage n'aient pas été favorables à la formation de cette phase ou alors le seuil de détection de l'équipement n'est pas suffisant pour la mettre en évidence.

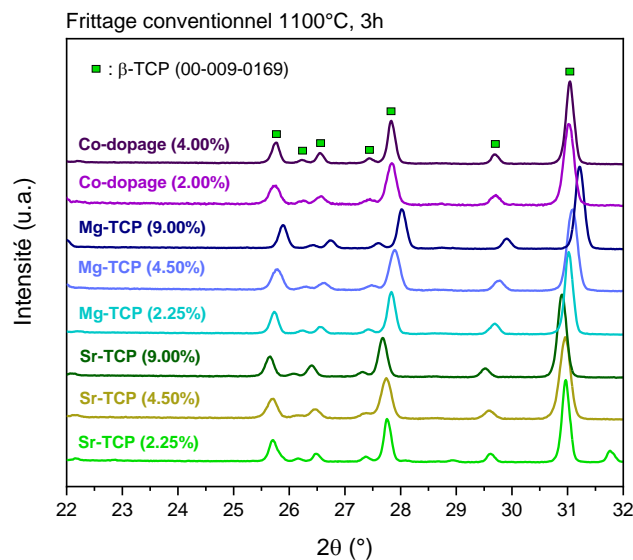


Figure 105 : Diffractogrammes des pastilles dopées au Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1100 °C par voie conventionnelle.

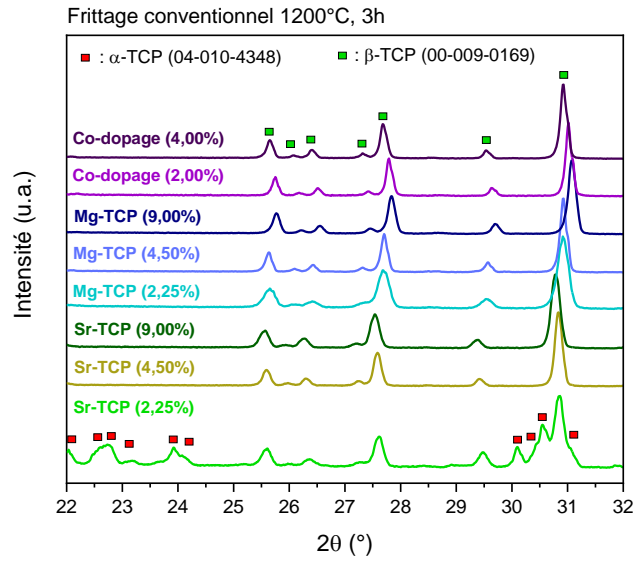


Figure 106 : Diffractogrammes des pastilles dopées au Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1200 °C par voie conventionnelle.

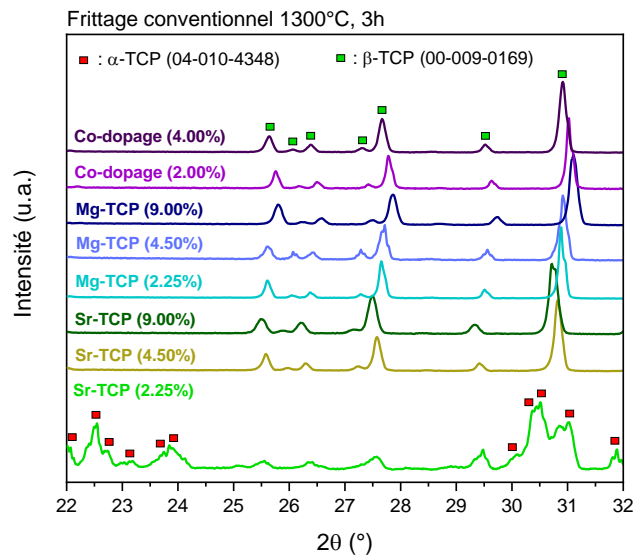


Figure 107 : Diffractogrammes des pastilles dopées au Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1300 °C par voie conventionnelle.

Les densités relatives des pastilles frittées de manière conventionnelle aux trois températures de frittage sont reprises à la figure 108 et au tableau 31 incluant le β -TCP non dopé ainsi que les dopages et co-dopages au Mg^{2+} et Sr^{2+} . Une nette diminution de la densité peut être observée à 1200 °C pour certaines compositions : le β -TCP non dopé, le dopage à 2,25 mol% en Sr^{2+} et le dopage à 4,50 mol% en Mg^{2+} . En se référant aux analyses DRX, la diminution de densité pour le β -TCP non dopé et pour le dopage à 2,25 mol% en Sr^{2+} peut être attribuée à l'apparition de la phase α -TCP et les microfissures associées à cette transition de phase. En revanche, il n'y a aucune trace d' α -TCP dans les diffractogrammes du dopage à 4,50 mol% en

Mg^{2+} . Ainsi, la transition de phase de β -TCP en α -TCP ne semble pas être la cause de cette chute de densité. Celle-ci pourrait provenir de la présence de CPP, détectable sur les courbes ATD pour cette composition (autour de 1280 °C à la figure 84). En effet, selon Descamps *et al.* [DeHL07], la phase CPP a un effet néfaste sur l'aptitude au frittage du β -TCP. De plus, le même comportement a été observée par Ryu *et al.* [RYSC02] dans des échantillons de β -TCP dopés au CPP. Le CPP subit une transition de phase vers 1220 °C suivie de la fusion de la phase α -CPP vers 1280 °C [DeCL03, Dest05]. Ces deux phénomènes ont lieu dans le domaine où la diminution de densité est observée et peuvent éventuellement confirmer l'effet défavorable du CPP sur la densification. Néanmoins, des densités plus élevées proches de 100% peuvent être atteintes avec les autres compositions dopées par rapport au β -TCP non dopé. Ces densités relativement élevées restent assez constantes même à 1300 °C. Ainsi, le dopage Mg^{2+} et Sr^{2+} peut aider à fritter le β -TCP à une température plus élevée que la limite de transition de phase habituelle sans diminution importante de la densité.

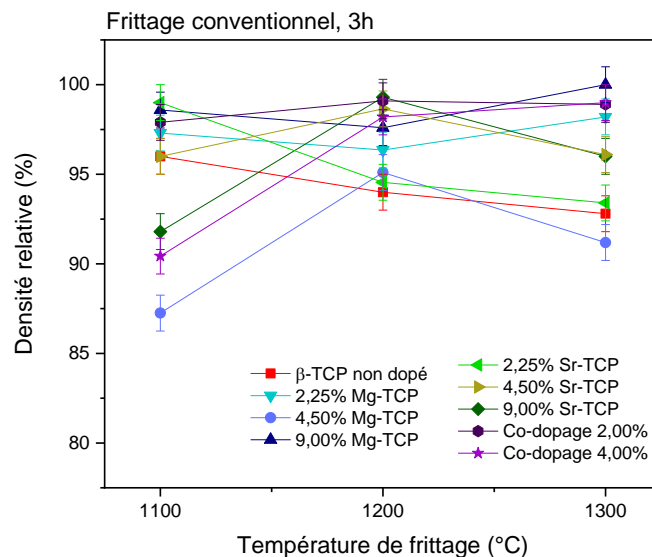


Figure 108 : Densités relatives des pastilles de β -TCP non dopé et des dopages Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1100, 1200 et 1300 °C par voie conventionnelle.

Compositions	Densités relatives (Archimède) (écart-type de 1%)		
	1100°C, 3h	1200°C, 3h	1300°C, 3h
β -TCP non dopé	96	94	93
2,25 mol% Mg-TCP	97	96	98
4,50 mol% Mg-TCP	87	95	91
9,00 mol% Mg-TCP	99	98	100
2,25 mol% Sr-TCP	99	95	93
4,50 mol% Sr-TCP	96	99	96
9,00 mol% Sr-TCP	92	99	96
Co-dopage Mg-Sr (2,0-2,0 mol%)	98	99	99
Co-dopage Mg-Sr (4,0-4,0 mol%)	91	98	99

Tableau 31 : Densités relatives des pastilles de β -TCP non dopé et des dopages Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1100, 1200 et 1300 °C par voie conventionnelle.

Frittage micro-ondes

Les diffractogrammes des pastilles frittées aux trois différentes températures sont représentés aux figure 109 (1100 °C), figure 110 (1200 °C) et figure 111 (1300 °C). Les mêmes observations que pour le frittage conventionnel peuvent être faites pour le frittage micro-ondes. En effet, le frittage à 1100 °C durant dix minutes ne donne lieu à aucune autre phase en dehors du β -TCP pour toutes les compositions dopées. A 1200 °C et 1300 °C, la phase α -TCP apparaît seulement pour le dopage à 2,25% en Sr^{2+} . Il semble que tous les autres dopages permettent une stabilisation de la phase β -TCP dans ces conditions de frittage par micro-ondes.

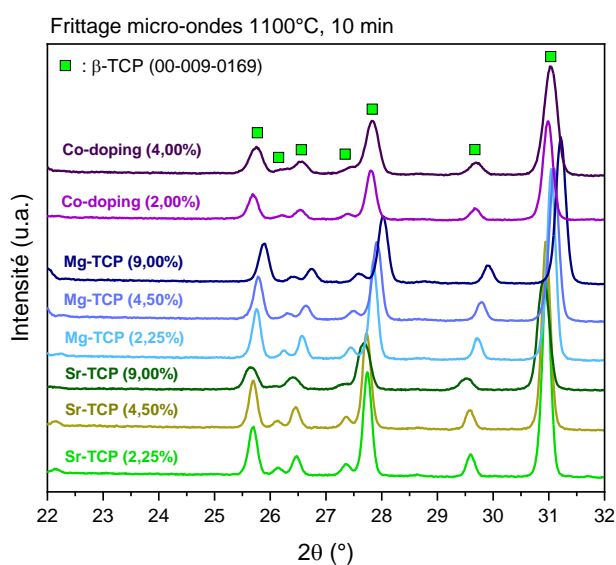


Figure 109 : Diffractogrammes des pastilles dopées au Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1100 °C par voie micro-ondes.

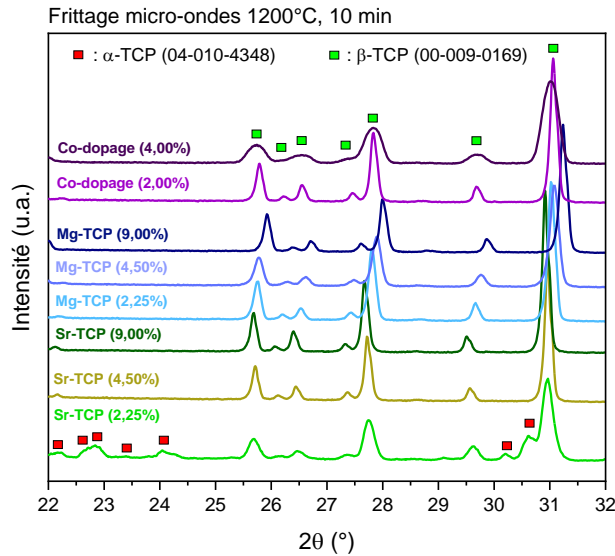


Figure 110 : Diffractogrammes des pastilles dopées au Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1200°C par voie micro-ondes.

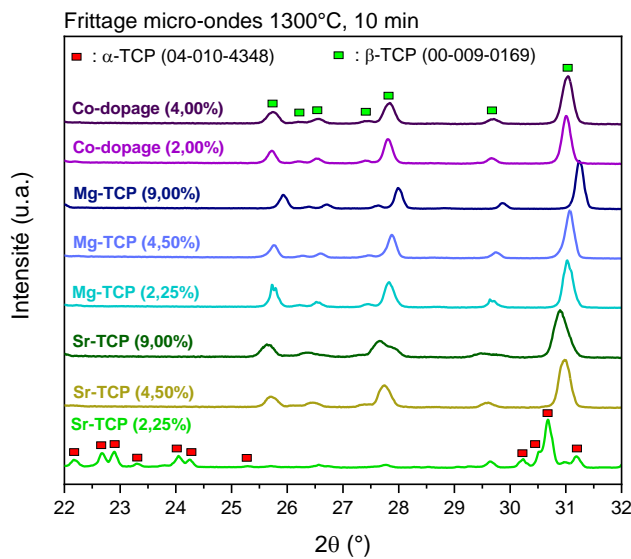


Figure 111 : Diffractogrammes des pastilles dopées au Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1300 °C par voie micro-ondes.

Concernant les densités relatives des pastilles frittées par micro-ondes (figure 112 et tableau 32), les mêmes tendances sont observées par rapport au frittage conventionnel avec des valeurs de densités relatives assez similaires entre les deux techniques de frittage. Les chutes de densité à partir de 1200 °C pour le β -TCP non dopé, le dopage à 2,25 mol% en Sr^{2+} et le dopage à 4,50 mol% en Mg^{2+} sont également bien marquées. Hormis ces trois cas, les autres compositions permettent d'atteindre des densités relatives beaucoup plus élevées que le β -TCP non dopé. Parmi celles-ci, le co-dopage 2,0-2,0 mol% en Mg^{2+} et Sr^{2+} semble être celui permettant d'atteindre la densité relative la plus élevée à 1300 °C.

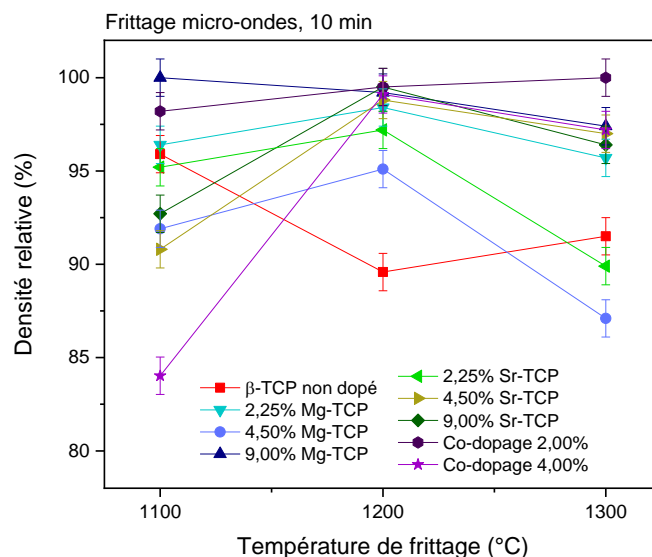


Figure 112 : Densités relatives des pastilles de β -TCP non dopé et dopé au Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1100, 1200 et 1300 °C par frittage micro-ondes.

Compositions	Densités relatives (Archimède) (écart-type de 1%)		
	1100°C, 10 min	1200°C, 10 min	1300°C, 10 min
β -TCP non dopé	96	90	92
2,25 mol% Mg-TCP	96	98	96
4,50 mol% Mg-TCP	92	95	87
9,00 mol% Mg-TCP	100	99	98
2,25 mol% Sr-TCP	95	97	90
4,50 mol% Sr-TCP	91	99	97
9,00 mol% Sr-TCP	93	100	97
Co-dopage Mg-Sr (2,0-2,0 mol%)	98	100	100
Co-dopage Mg-Sr (4,0-4,0 mol%)	84	99	97

Tableau 32 : Densités relatives des pastilles de β -TCP non dopé et dopé au Mg^{2+} et Sr^{2+} frittées à 1100, 1200 et 1300 °C par frittage micro-ondes.

Les microstructures obtenues par frittage conventionnel et frittage par micro-ondes sont comparées à la figure 113 (plan large) et à la figure 114 (zoom). Les tailles moyennes de grains correspondant aux micrographies sont reprises dans le tableau 33.

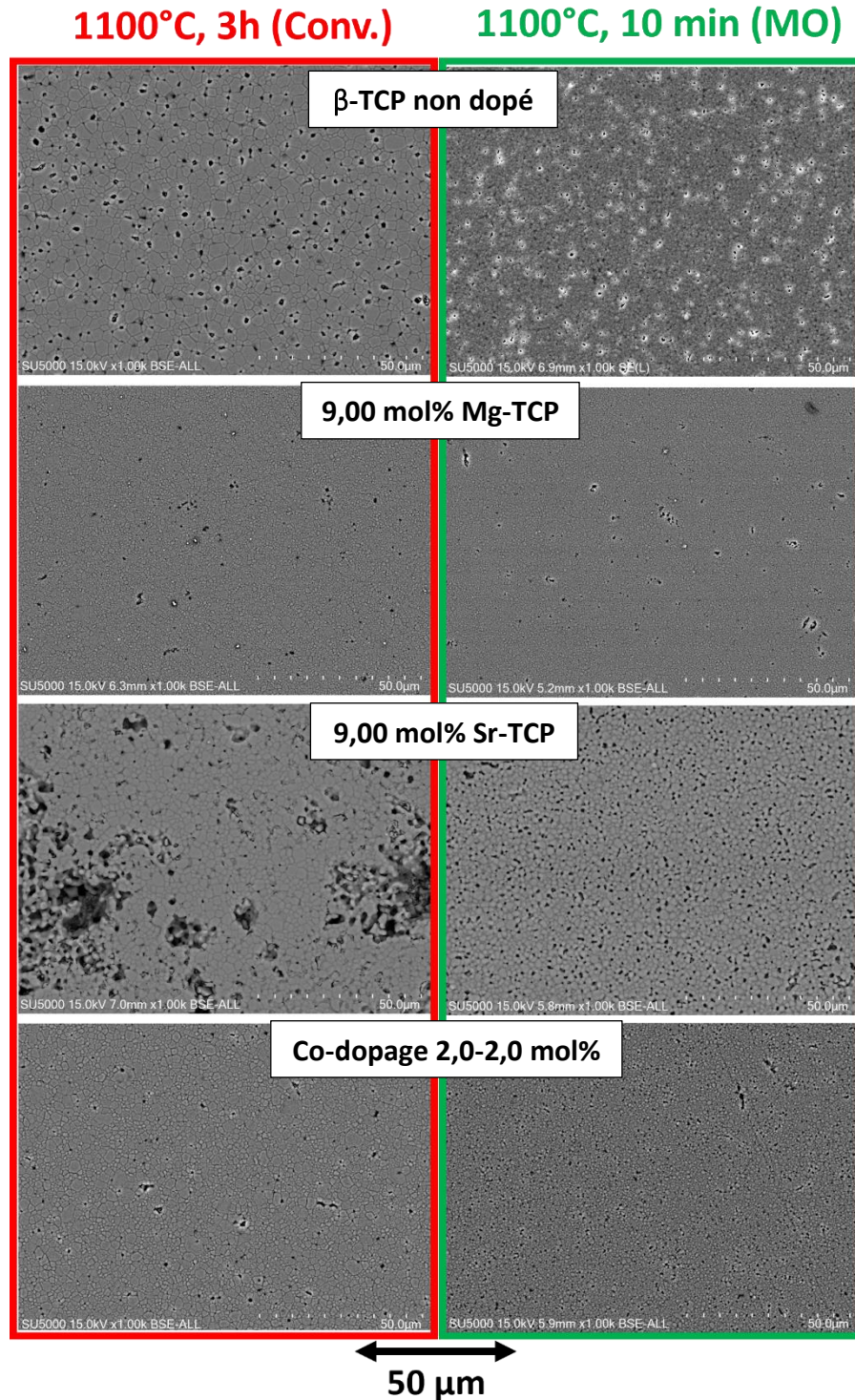


Figure 113: Micrographies de pastilles de β -TCP non dopé, dopé et co-dopé au Mg^{2+} et Sr^{2+} après frittage conventionnel et frittage par micro-ondes (plan large).

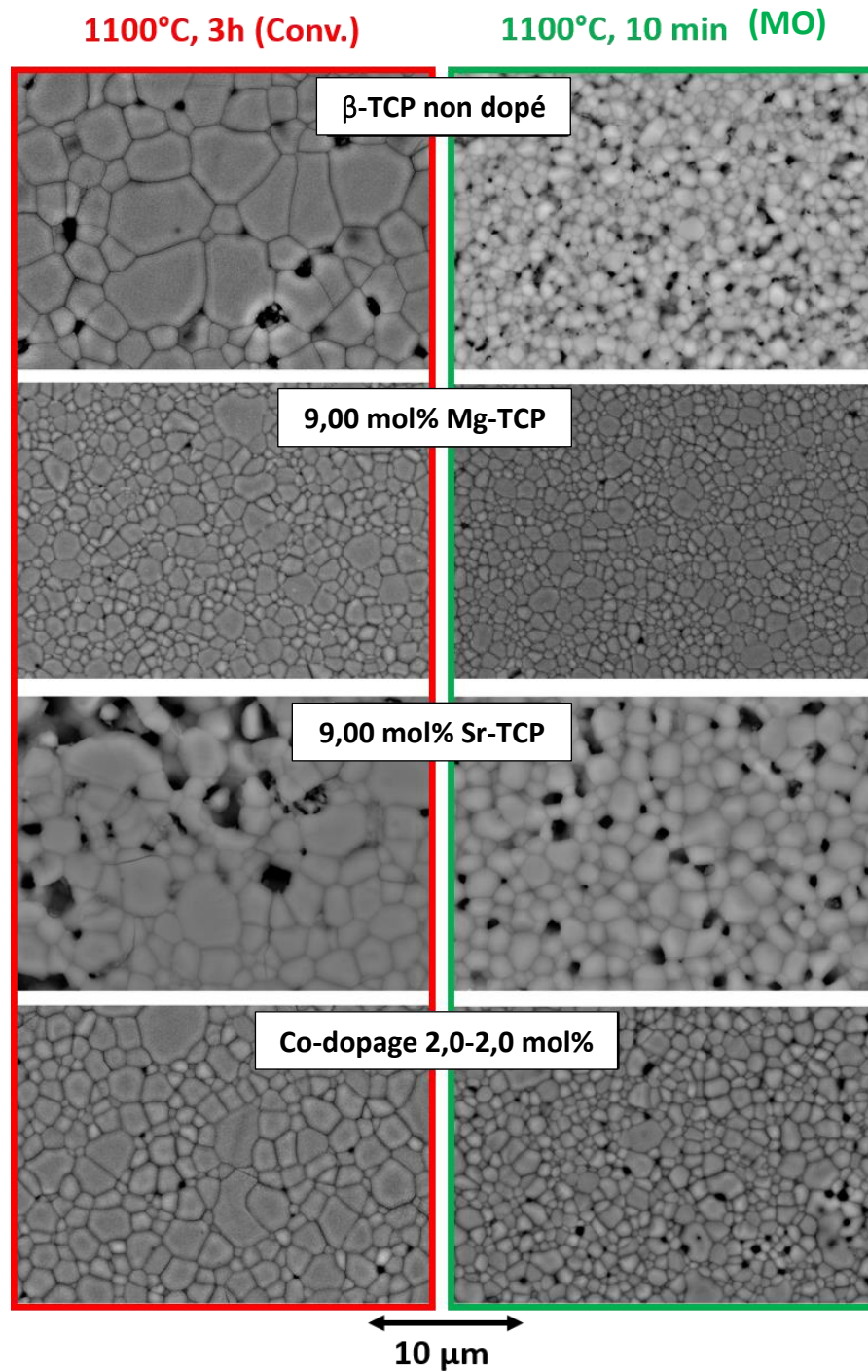


Figure 114 : Micrographies de pastilles de β -TCP non dopé, dopé et co-dopé au Mg^{2+} et Sr^{2+} après frittage conventionnel et frittage par micro-ondes (zoom).

Compositions	Taille de grain (μm)	
	1100°C, 3h (Conv.)	1100°C, 10 min (MO)
β -TCP non dopé	2,87 \pm 1,68	1,12 \pm 0,33
9,00 mol% Mg-TCP	1,16 \pm 0,50	1,02 \pm 0,46
9,00 mol% Sr-TCP	2,16 \pm 0,87	1,84 \pm 0,61
Co-dopage 2,0-2,0 mol%	1,64 \pm 0,81	1,12 \pm 0,38

Tableau 33 : Tailles de grain des pastilles de β -TCP non dopé, dopé et co-dopé au Mg^{2+} et Sr^{2+} après frittage conventionnel et frittage par micro-ondes.

La réduction de la taille des grains avec le frittage micro-ondes par rapport au frittage conventionnel est clairement visible, à la fois sur les micrographies (figure 113 et figure 114) et au niveau des tailles de grains (tableau 33). En effet, les tailles de grains sont plus petites dans le cas du frittage micro-ondes pour toutes les compositions et la valeur moyenne pour le β -TCP non dopé est même réduite de moitié par rapport au frittage conventionnel. En plus de la réduction de la taille des grains, le frittage par micro-ondes permet également une distribution granulométrique plus homogène avec une diminution de l'écart-type par rapport au frittage conventionnel (tableau 33). L'influence positive des dopants, essentiellement le magnésium, sur la densification et la réduction de la taille des grains est principalement visible avec le frittage conventionnel. En effet, la croissance des grains est limitée par rapport au β -TCP non dopé et une forte réduction de la porosité est observée. Cet effet est très marqué pour le dopage à 9,00 mol% en Mg^{2+} ainsi que pour le co-dopage 2,0-2,0 mol% en Mg^{2+} - Sr^{2+} . Un effet inverse est observé avec le dopage au strontium puisque de nombreux pores sont visibles au niveau de la microstructure du 9,00 mol% Sr-TCP. De plus, la taille moyenne de grains correspondante est relativement similaire au β -TCP non dopé avec même une taille de grains plus élevée avec le frittage micro-onde.

Les microstructures des figure 113 et figure 114 concordent avec les densités relatives reprises aux figure 108 et figure 112. En effet, le 9,00 mol% Mg-TCP possède les densités les plus élevées en frittages conventionnel et micro-ondes (respectivement 98 \pm 1% et 99 \pm 1%). Cette densité élevée est confirmée par les microstructures où une nette diminution de la porosité et une augmentation de la densification sont observées. Le co-dopage à 2,0-2,0 mol% en Mg^{2+} - Sr^{2+} est légèrement moins dense (97 \pm 1% en conventionnel et 98 \pm 1% en micro-ondes) tandis que le β -TCP non dopé présente des densités relatives proches de 96% tant en frittage conventionnel que par micro-ondes. Enfin, le Sr-TCP à 9,00 mol% possède les densités les plus faibles parmi les quatre compositions analysées (91 \pm 1% en conventionnel et 92 \pm 1% en micro-ondes), ce que confirment les micrographies correspondantes. L'incorporation de 9,00 mol% en Sr^{2+} semble entraîner une diminution de la densification jusqu'à 1100 °C par rapport au β -TCP non dopé et dopé au Mg^{2+} . La présence de nombreux pores dans la microstructure

et les densités relatives plus faibles à 1100 °C après frittage conventionnel et micro-ondes confirment cette hypothèse. De plus, les densités relatives des pastilles pré-frittées avant analyse dilatométrique corroborent cette densification plus faible pour le Sr-TCP. Effectivement, une densité relative de 84 % a été obtenue pour le 9,00 mol% Sr-TCP au lieu de 99 % pour le 9,00 mol% Mg-TCP. Cependant, la densification du Sr-TCP semble s'accélérer avec l'augmentation de la température de frittage à 1200 °C pour atteindre presque 100% (figure 108). Le co-dopage à 2,0-2,0 mol% en Mg^{2+} - Sr^{2+} semble une option intéressante avec le compromis entre une densification améliorée et une porosité résiduelle utile pour la reconstruction tissulaire. De plus, cette combinaison de strontium et de magnésium est très prometteuse pour les substituts osseux d'un point de vue mécanique et biologique comme l'ont montré Bose *et al.* [BFTB13, BTDB10, DBRB12, DTBB13, Tara12].

Pour conclure sur le frittage des échantillons dopés et co-dopés au Mg^{2+} et Sr^{2+} , les analyses par diffraction des rayons X des pastilles frittées par voies conventionnelle et micro-ondes ont montré que la stabilisation de la phase β -TCP est obtenue à l'aide des dopants jusqu'à 1300 °C pour toutes les compositions, à l'exception du dopage à 2,25 mol% en Sr^{2+} .

Des densités relatives plus élevées, proches de 100 %, ont été obtenues avec l'incorporation de dopants par rapport au β -TCP non dopé, par frittages conventionnel et micro-ondes. Cependant, la durée du traitement thermique est presque seize fois plus courte pour le frittage par micro-ondes (figure 115). Un frittage micro-ondes complet avec un temps de palier de 10 minutes à 1200 °C, par exemple, peut être réalisé en près de 40 minutes par rapport à un frittage conventionnel (1200 °C, 3 heures) d'environ 10 heures. Cette réduction du temps de frittage a pour effet positif la réduction de la taille des grains. Le couplage du frittage micro-ondes et du dopage du β -TCP permet une densification rapide sans l'inconvénient de la transition de phase en α -TCP. Cela pourrait être intéressant pour produire rapidement des pièces céramiques sur-mesure de petites dimensions comme des implants osseux personnalisés.

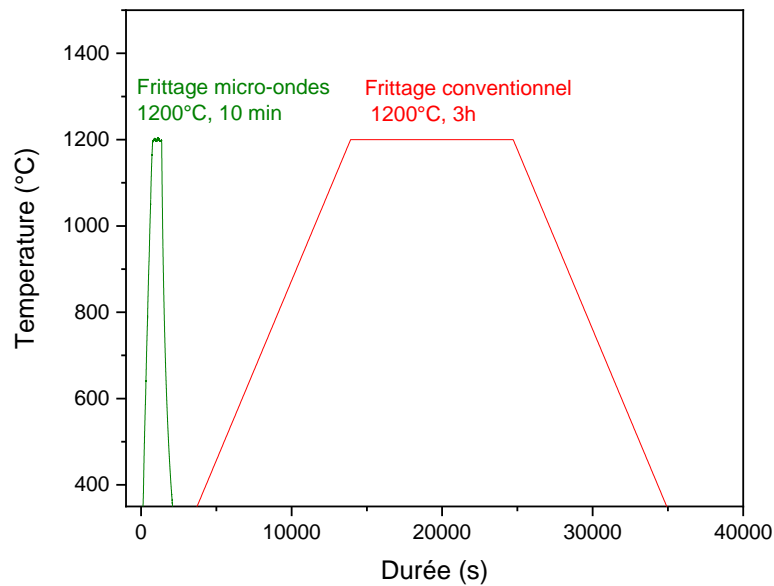


Figure 115 : Comparaison des cycles de frittage à 1200 °C des deux techniques employées : le frittage conventionnel et le frittage par micro-ondes.

Dopages et co-dopages avec Ag^+ et Cu^{2+}

Suite à l'étude du frittage conventionnel et micro-ondes des compositions de β -TCP dopées au Mg^{2+} et Sr^{2+} , les compositions dopées à l' Ag^+ et Cu^{2+} ont fait l'objet d'une investigation dans les mêmes conditions.

Frittage conventionnel

Dans un premier temps, des pastilles ont été mises en forme par coulage à partir des poudres des différentes compositions de β -TCP dopé et co-dopé à base d' Ag^+ et de Cu^{2+} . Ces pastilles ont été ensuite frittées à 1100 °C pendant trois heures, dans les mêmes conditions que les dopages à base de Mg^{2+} et Sr^{2+} (montée et descente en température de 300 °C/h). Une photographie des pastilles frittées est montrée à la figure 116.

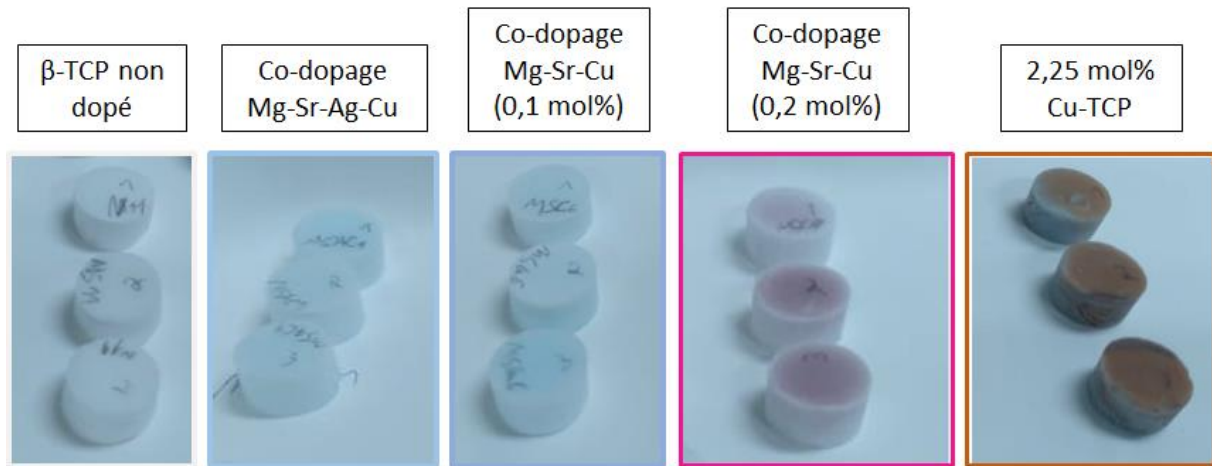


Figure 116 : Photographie des pastilles des différentes compositions de TCP dopé et co-dopé à l' Ag^+ et au Cu^{2+} après frittage de trois heures à $1100\text{ }^\circ\text{C}$.

Sur cette photographie, il apparaît que les couleurs de pastilles après frittage ne sont pas identiques pour toutes les compositions. En effet, les compositions à base de cuivre (2,25 mol% Cu-TCP, les co-dopages Mg-Sr-Ag-Cu ainsi que le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu) sont marquées par des colorations allant du bleu clair (Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) et Mg-Sr-Ag-Cu) au violet (Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,2 mol%)) et au rouge-brun (2,25 mol% Cu-TCP). Le Cu^{2+} étant naturellement bleu, il est logique que le β -TCP, blanc, devienne légèrement bleuté lorsque le Cu^{2+} est intégré à la structure. Cette coloration a déjà été observée par différents auteurs sur le β -TCP mais également sur l'HA [BMMC21, Cumm18, GVDM18, NPAT19, PKEM16]. En revanche, les colorations violette et rouge-brun, où la teneur en Cu^{2+} est plus élevée, seraient dues à une réduction du Cu^{2+} en Cu^+ lors du traitement thermique. Ce phénomène a déjà pu être observé par Bazin *et al.* [BMMC21], Cummings *et al.* [Cumm18] ainsi que Renaudin *et al.* [GVDM18, ReGN17]. Gomes *et al.* [GVDM18] ont, notamment, observé des colorations différentes sur des poudres de BCP en fonction des températures de traitement thermique : de bleu après synthèse à violet ($> 1000\text{ }^\circ\text{C}$) en passant par gris à $500\text{ }^\circ\text{C}$. D'après le diagramme d'Ellingham (figure 117), la réduction de Cu^{2+} en Cu^+ se produit aux alentours de $960\text{ }^\circ\text{C}$ dans les conditions atmosphériques ($P_{\text{O}_2} = 0,2\text{ bar}$) [BMMC21]. Le Cu^{2+} présent au sein de la structure du β -TCP se réduirait donc en Cu^+ , naturellement rougeâtre, pour donner ces teintes violette et rouge-brune (figure 116). La réduction du Cu^{2+} en Cu^+ a d'ailleurs été mise en évidence par Renaudin *et al.* [ReGN17] par spectroscopie XANES (X-Ray Absorption Near Edge Structure) et XPS (Spectrométrie Photoélectronique X) sur des poudres de BCP. En effet, ces caractérisations ont montré la présence de valence mixte $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$ dans les poudres traitées thermiquement à $1100\text{ }^\circ\text{C}$ et plus. Cette réduction est d'autant marquée avec les compositions plus riches en cuivre provoquant des colorations plus importantes. Cela a été d'ailleurs observé et expliqué par Bazin *et al.* [BMMC21] sur de l'HA dopé au cuivre

lorsque des poudres ou des pastilles sont traitées à des températures supérieures à 950 °C (figure 118).

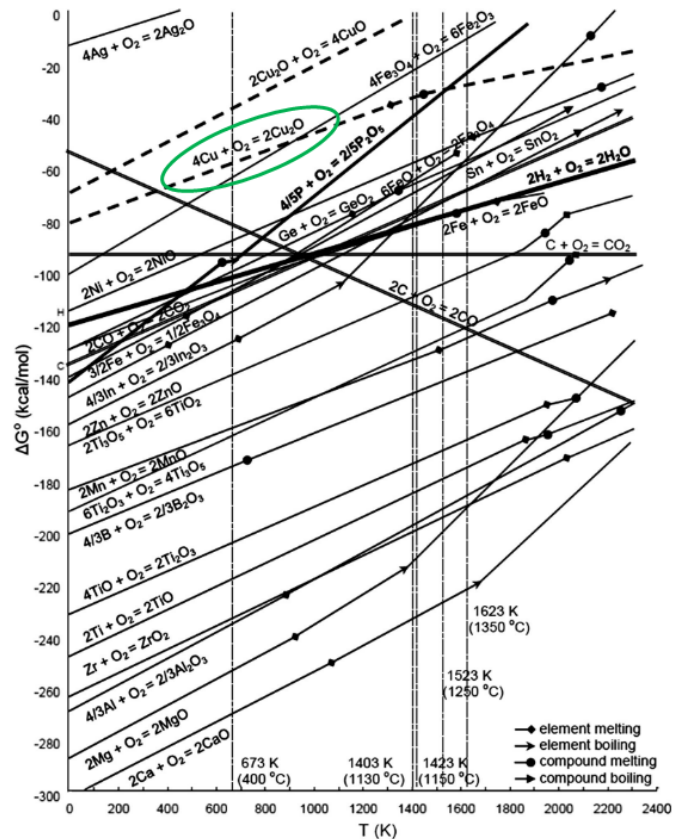


Figure 117 : Diagramme d'Ellingham. Repris et modifié de [BPGF16].

La présence de cations Cu^+ dans les échantillons traités thermiquement à plus de 1000 °C est donc presque certaine. La présence de Cu^+ serait potentiellement intéressante pour les applications de biomatériaux puisqu'il aurait des propriétés biologiques complémentaires au Cu^{2+} [GVDM18]. Il serait tout de même intéressant d'étudier le traitement thermique des compositions au cuivre sous atmosphère inerte, en absence d'oxygène. Cela permettrait probablement d'éviter la réduction du Cu^{2+} et produirait des échantillons frittés aux propriétés différentes de ceux frittés sous oxygène.



Figure 118 : Photographies de poudres de CuHA_x (avec x variant de 0,1 à 1,5) issues de [BMMC21]. Les mélanges initiaux de poudres HA et CuO sont en haut et les poudres de CuHA_x obtenues après broyage de pastilles frittées à 1100 °C pendant 1 h sont en bas. Les colorations obtenues sont proches des teintes observées pour les pastilles frittées de Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,2 mol%) et de 2,25 mol% Cu-TCP.

La surface des pastilles frittées est analysée par diffraction des rayons X et les diffractogrammes correspondants sont présentés figure 119 et figure 120. Pour les compositions à base d' Ag^+ et de Cu^{2+} seuls, la phase en présence est le β -TCP sans impureté (figure 119). Concernant les compositions co-dopées (figure 120), le même résultat est observé hormis pour le co-dopage Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,2 mol%). Pour cette composition, une phase apatitique, présente à environ 18% en masse (valeur obtenue par affinement Rietveld), apparaît sur le diffractogramme (figure 120, Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,2 mol%) **bis**). La présence de cette phase apatitique peut être expliquée grâce aux travaux de Gomes *et al.* [GVDM18] et Reanudin *et al.* [ReGN17]. Ces auteurs ont montré qu'à partir de 1100 °C, la phase β -TCP dopée au Cu^{2+} peut être transformée en α -TCP et en triphosphate de cuivre $\text{Cu}_3(\text{PO}_4)_2$. Lors du refroidissement, ces deux espèces formées peuvent être converties en une phase d'HA enrichie en cuivre avec une formule générale $\text{Ca}_{10}\text{Cu}_x(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-2x}\text{O}_{2x}$. La présence des pics de diffraction à la surface de la pastille frittée à 1100 °C de la composition Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,2 mol%) viendrait donc de la conversion d'une partie du β -TCP en apatite. Cette transformation aurait lieu seulement avec cette composition puisque les teneurs en dopants sont les plus importants (4,2 mol% de dopant au total). Une analyse DRX de la surface en contact avec le support en alumine lors du frittage (face dont la couleur violette est beaucoup moins prononcée) montre l'absence de phase apatitique, seule la phase β -TCP est présente (figure 120, Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,2 mol%)). L'explication la plus probable serait que le contact avec l'atmosphère joue un rôle dans la formation de l'HA. Une autre explication pourrait venir de la diffusion et migration des ions Cu^{2+} dans le support en alumine (légèrement teinté de bleu) lors du frittage. Ce phénomène de migration du cuivre avec l'augmentation de

température n'est d'ailleurs pas inconnu [Bris06, DoHu94, YMZL20]. La migration du cuivre pourrait donc mener à une perte locale des ions $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$, ce qui limiterait voire empêcherait la conversion en phase apatitique. La composition chimique des pastilles frittées où le cuivre est présent dépend donc fortement des conditions du cycle de frittage (atmosphère, température, ...).

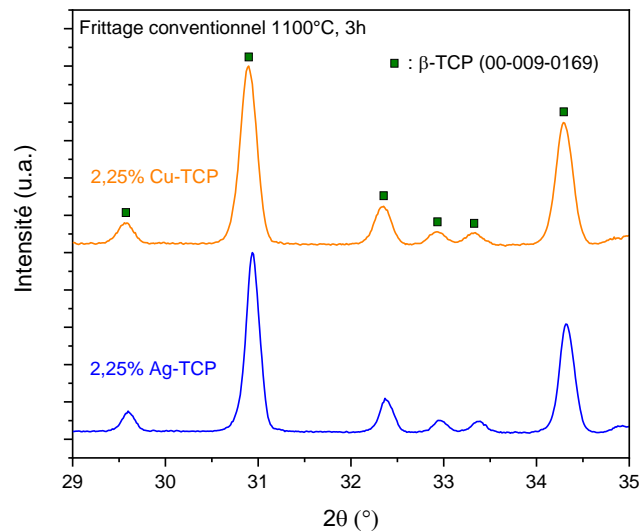


Figure 119 : Diffractogrammes des surfaces des pastilles frittées à 1100 °C durant trois heures des compositions dopées à l' Ag^+ et Cu^{2+} (2,25 mol%).

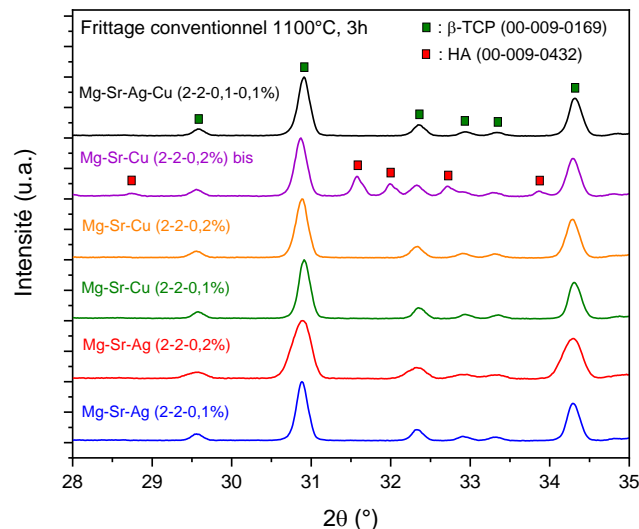


Figure 120 : Diffractogrammes des surfaces des pastilles frittées à 1100 °C durant trois heures des compositions co-dopées impliquant Ag^+ et Cu^{2+} .

Les densités relatives des pastilles frittées sont reprises à la figure 124. Hormis le dopage 2,25 mol% en Ag^+ avec une densité proche de 95%, les densités sont toutes supérieures à celle du β -TCP non dopé pour le même cycle de frittage (environ 96%, figure 112). Il semble cohérent

que le dopage 2,25 mol% en Ag^+ soit proche du β -TCP non dopé puisque la teneur réelle en Ag^+ est très faible (comme expliqué au chapitre 2), surtout par rapport à la teneur en Cu^{2+} dans le dopage avec 2,25 mol% en Cu^{2+} . Pour cette dernière composition et les co-dopages, les densités relatives mesurées sont globalement similaires et proches de 99%. Le cuivre peut donc également améliorer la densification du β -TCP, de la même manière que le magnésium. Ce résultat confirme les observations faites notamment par Cummings *et al.* [Cumm18] concernant l'influence du cuivre sur la stabilité thermique et la densification du β -TCP.

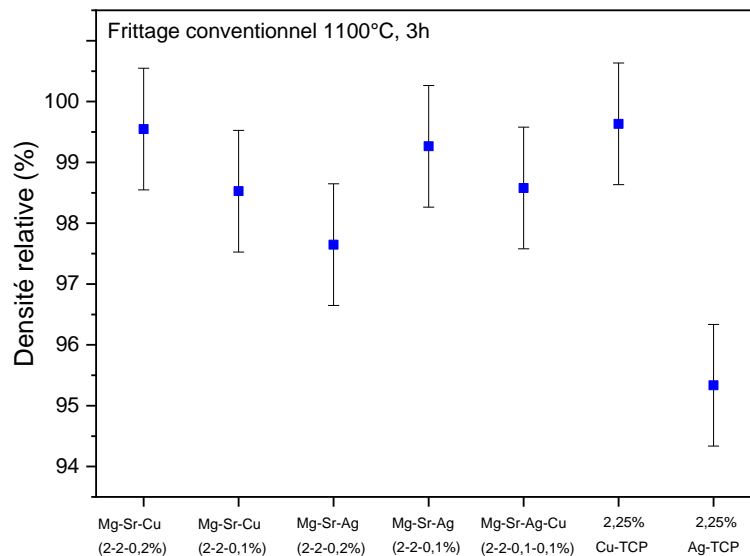


Figure 121 : Densités relatives des pastilles de compositions dopées impliquant Ag^+ et Cu^{2+} après frittage conventionnel de trois heures à 1100 °C.

Il semble également intéressant d'étudier la stabilité thermique et la densification à des températures plus élevées (1200 et 1300 °C) pour certaines compositions : 2,25 mol% en Cu^{2+} et Ag^+ , pour réaliser une comparaison avec les dopages 2,25 mol% en Mg^{2+} et Sr^{2+} , ainsi que le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu.

Des pastilles mise en forme par coulage de ces trois compositions sont donc frittées de manière conventionnelle à 1200 et 1300 °C avec un palier de trois heures. La surface des échantillons est analysée par diffraction des rayons X après frittage et les diffractogrammes sont repris aux figure 122 (1200 °C, 3h) et figure 123 (1300 °C, 3h). Sur ces diffractogrammes, l'apparition de la phase α -TCP est observée à 1200 °C pour le dopage à l'argent (légers pics, figure 122) et à 1300 °C pour le dopage au cuivre (figure 123). Ces résultats sont cohérents avec l'étude de la stabilité thermique réalisée au point 2.1.1. par ATD et dilatométrie.

Comme visible dans le tableau 30 (page 158), le β -TCP dopé à l'argent présente une transition de phase en α -TCP inférieure à celui du β -TCP dopé au cuivre, tant en ATD qu'en dilatométrie.

L'apparition de la phase α -TCP pour le 2,25 mol% Ag-TCP semble logique puisque les températures de transition observées en ATD et dilatométrie sont proches de 1200 °C. La même observation peut être faite pour le dopage à 2,25 mol% en Cu^{2+} avec l'apparition de l' α -TCP à 1300 °C puisque les températures de transition observées en ATD et dilatométrie sont proches de 1300 °C. Il semble cohérent que la composition 2,25 mol% en Cu^{2+} stabilise le β -TCP à plus hautes températures que la composition 2,25 mol% en Ag^+ . Effectivement, il a été vu au chapitre 2 que la teneur réelle en Ag^+ au sein de cette composition est nettement inférieure au 2,25 mol% théoriques, en raison des réactions secondaires de l'argent. Les proportions en Ag^+ et Cu^{2+} dans ces deux dopages à 2,25 mol% sont différentes puisque davantage de cuivre est inséré dans la structure du β -TCP. La comparaison entre les deux cations est donc rendue difficile. Le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu, quant à lui, reste stable dans les conditions de frittage testées puisque qu'aucune trace d' α -TCP n'est observée jusqu'à 1300 °C.

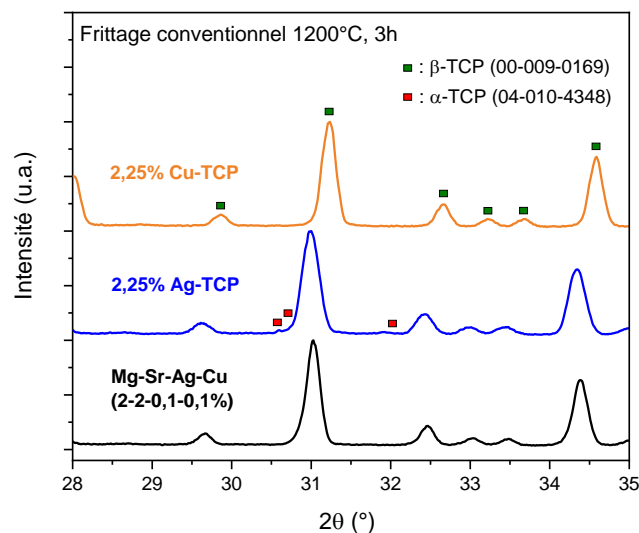


Figure 122 : Diffractogrammes des surfaces des pastilles frittées de manière conventionnelle à 1200 °C durant trois heures dopées à 2,25% en Cu^{2+} et Ag^+ ainsi que co-dopée au Mg-Sr-Ag-Cu.

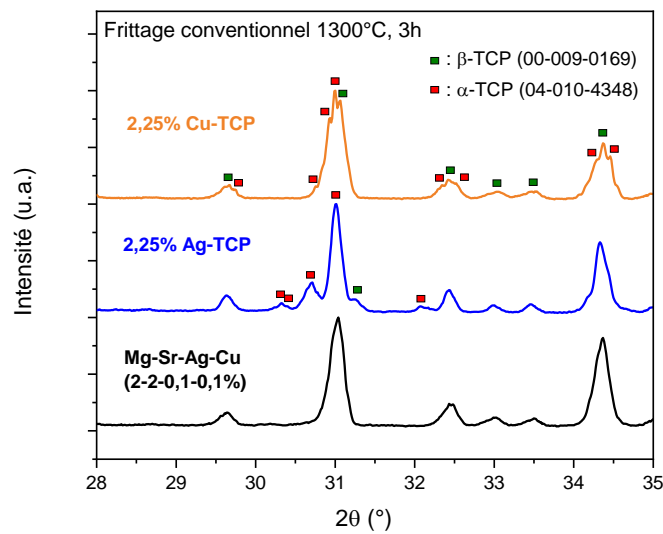


Figure 123 : Diffractogrammes des surfaces des pastilles frittées à 1300 °C durant trois heures dopées à 2,25% en Cu^{2+} et Ag^+ ainsi que le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu.

Les densités relatives, obtenues par la méthode d'Archimède, des pastilles après frittage à 1100, 1200 et 1300°C durant trois heures sont reprises à la figure 124.

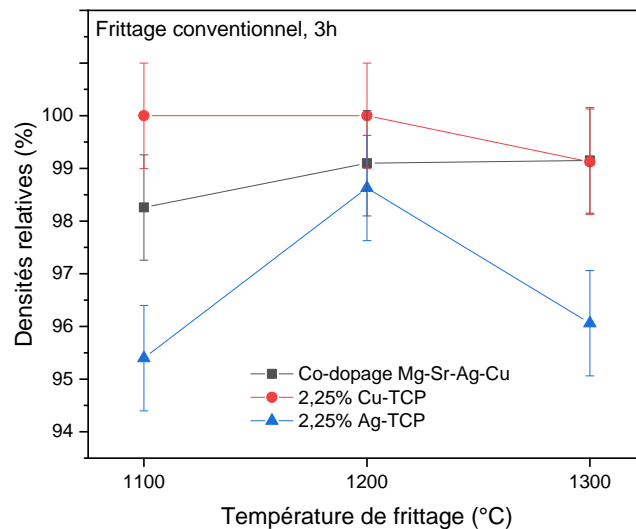


Figure 124 : Densités relatives des pastilles des compositions dopées à 2,25 mol% en Cu^{2+} et Ag^+ ainsi que la composition co-dopée Mg-Sr-Ag-Cu, frittées à 1100, 1200 et 1300 °C par frittage conventionnel.

Le dopage à 2,25 mol% en Cu^{2+} permet d'atteindre des densités relatives plus élevées, proches de 100%, que le 2,25 mol% Ag-TCP et le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu. Le cuivre est d'ailleurs connu dans la littérature pour être une aide au frittage qui permet d'améliorer la densification de certains matériaux céramiques [HHTY04, LiZu16, LSGD15, ToCr20]. La force motrice de l'amélioration de la densification des échantillons par la présence de cuivre pourrait être la

présence d'une petite quantité de phase liquide qui accélérerait les phénomènes de transport de masse, entraînant une densification rapide pendant le processus de frittage [ToCr20]. La présence importante du Cu^{2+} dans la composition dopée à 2,25 mol% en cuivre pourrait donc être la cause des densités plus élevées. Néanmoins, à partir de 1300 °C, une chute de la densité est observée pour les dopages à 2,25 mol% en Ag^+ et Cu^{2+} , probablement due à l'apparition significative de la phase α -TCP et des micro-fissures associées. Le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu conserve, quant à lui, une densité relativement constante proche de 99%.

En ce qui concerne la comparaison avec le β -TCP non dopé, les densités des pastilles frittées à 1200 et 1300 °C sont supérieures à celles β -TCP non dopé correspondantes (< 95%, figure 112) pour les trois compositions étudiées. Une amélioration nette de la densification à plus hautes températures est donc atteinte à l'aide du dopage.

Frittage micro-ondes

De la même manière que pour le frittage conventionnel, des pastilles obtenues par coulage des trois compositions dopées impliquant Ag^+ et Cu^{2+} (2,25 mol% en Cu^{2+} et Ag^+ ainsi que le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu) ont été frittées par micro-ondes. Les diffractogrammes de la surface des pastilles sont repris à la figure 125 (1100 °C), la figure 126 (1200 °C) et la figure 127 (1300 °C).

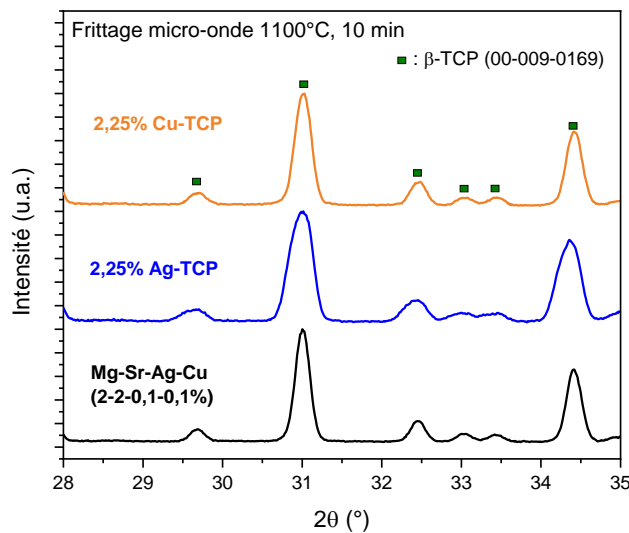


Figure 125 : : Diffractogrammes des surfaces des pastilles frittées par micro-ondes à 1100 °C durant dix minutes dopées à 2,25 mol% en Cu^{2+} et Ag^+ ainsi que le co-dopée Mg-Sr-Ag-Cu.

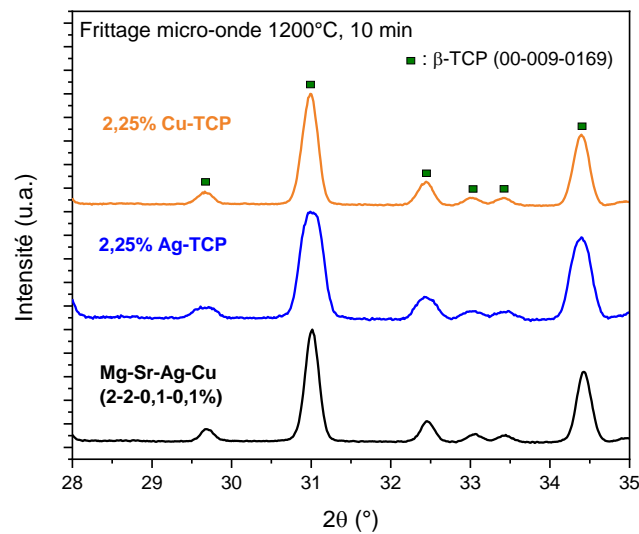


Figure 126 : Diffractogrammes des surfaces des pastilles frittées par micro-ondes à 1200 °C durant dix minutes dopées à 2,25 mol% en Cu^{2+} et Ag^+ ainsi que le co-dopée Mg-Sr-Ag-Cu.

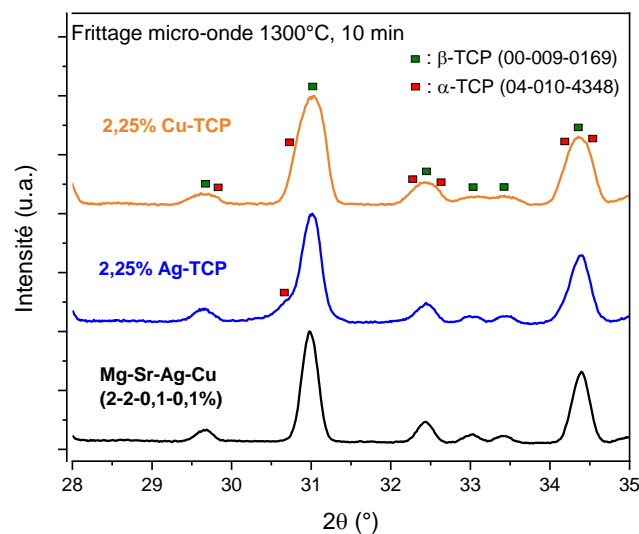


Figure 127 : Diffractogrammes des surfaces des pastilles frittées par micro-ondes à 1300°C durant dix minutes des dopages à 2,25 mol% en Cu^{2+} et Ag^+ ainsi que le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu.

Contrairement au frittage conventionnel, la phase α -TCP n'est détectée qu'à partir de 1300°C pour le dopage 2,25 mol% en Ag^+ . Cela est probablement dû au traitement thermique plus court qui n'est pas suffisant pour engendrer la transition de phase. Une autre hypothèse pourrait être que la température mesurée par le pyromètre soit légèrement supérieure à la température réelle de l'échantillon. A 1300 °C, la présence d' α -TCP peut également être observée pour le 2,25 mol% Cu-TCP, avec des pics d'intensité bien inférieure aux pics observés dans le cas du frittage conventionnel à cette température. De manière similaire au frittage

conventionnel, le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu est stable à 1300 °C dans ces conditions, sans la moindre trace d' α -TCP.

Les densités relatives des pastilles après frittage par micro-ondes à 1100, 1200 et 1300 °C durant 10 minutes sont reprises à la figure 128. Globalement, les mêmes tendances par rapport au frittage conventionnel sont observées, à savoir des densités plus élevées pour le dopage à 2,25 mol% en Cu^{2+} et des densités plus faibles pour le dopage à 2,25 mol% en Ag^+ . Néanmoins, contrairement au frittage conventionnel, il n'y a pas de chute de la densité à 1300 °C pour ces deux dopages. Comme une plus faible teneur en phase α -TCP (pics de diffractions moins intenses) est observée après 10 minutes à 1300 °C, cela semble confirmer le fait que la diminution de la densité observée en frittage conventionnel est due à l'apparition significative de l' α -TCP. Comme évoqué plus haut, la teneur plus faible en α -TCP est probablement due au cycle thermique plus court, qui ne favorise pas davantage la formation d' α -TCP. Une augmentation importante de la densité relative est observée entre 1100 et 1200 °C pour la composition 2,25 mol% Ag-TCP et le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu, permettant d'atteindre, respectivement, des densités relatives de 96 et 99%. Il semble que le frittage par micro-ondes à 1100 °C durant 10 minutes dans ces conditions ne soit pas suffisant pour densifier de manière optimale ces compositions. Il est nécessaire d'atteindre au minimum 1200 °C.

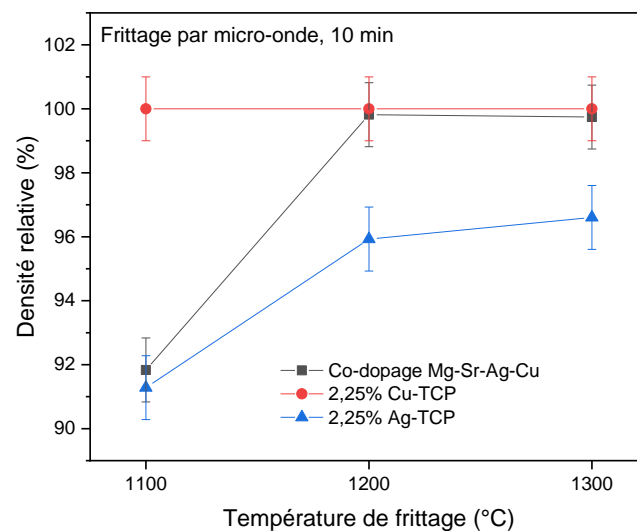


Figure 128 : Densités relatives des pastilles des compositions dopées à 2,25 mol% en Cu^{2+} et Ag^+ ainsi que la composition co-dopée Mg-Sr-Ag-Cu frittées à 1100, 1200 et 1300 °C par frittage micro-ondes (10 min).

Les microstructures des pastilles frittées par frittage conventionnel et frittage par micro-ondes sont comparées aux figure 129 (plan large) et figure 130 (zoom). Une comparaison des microstructures des dopages à 2,25 mol% en Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+} est aussi réalisée aux figure

133 et figure 134. Le tableau 34 reprend les tailles moyennes de grains correspondant aux micrographies.

La réduction de la taille des grains avec le frittage micro-ondes observée précédemment avec les dopages au Mg^{2+} et au Sr^{2+} est également présente ici, bien que moins prononcée. Le dopage 2,25 mol% en Mg^{2+} est le plus marqué par cette réduction (de 2,79 μm en frittage conventionnel à 1,15 μm en frittage micro-ondes). Les autres compositions possèdent des tailles de grain relativement proches et inférieures à 2 μm tant en frittage conventionnel que par frittage micro-ondes. La diminution de l'écart-type par rapport au frittage conventionnel, liée à une distribution granulométrique plus homogène, est aussi bien visible au tableau 34. Pour le frittage conventionnel, la taille de grains de toutes les compositions est bien inférieure à celle du β -TCP non dopé dans les mêmes conditions (2,85 μm , tableau 33), prouvant encore une fois l'effet bénéfique du dopage sur le contrôle de la taille des grains.

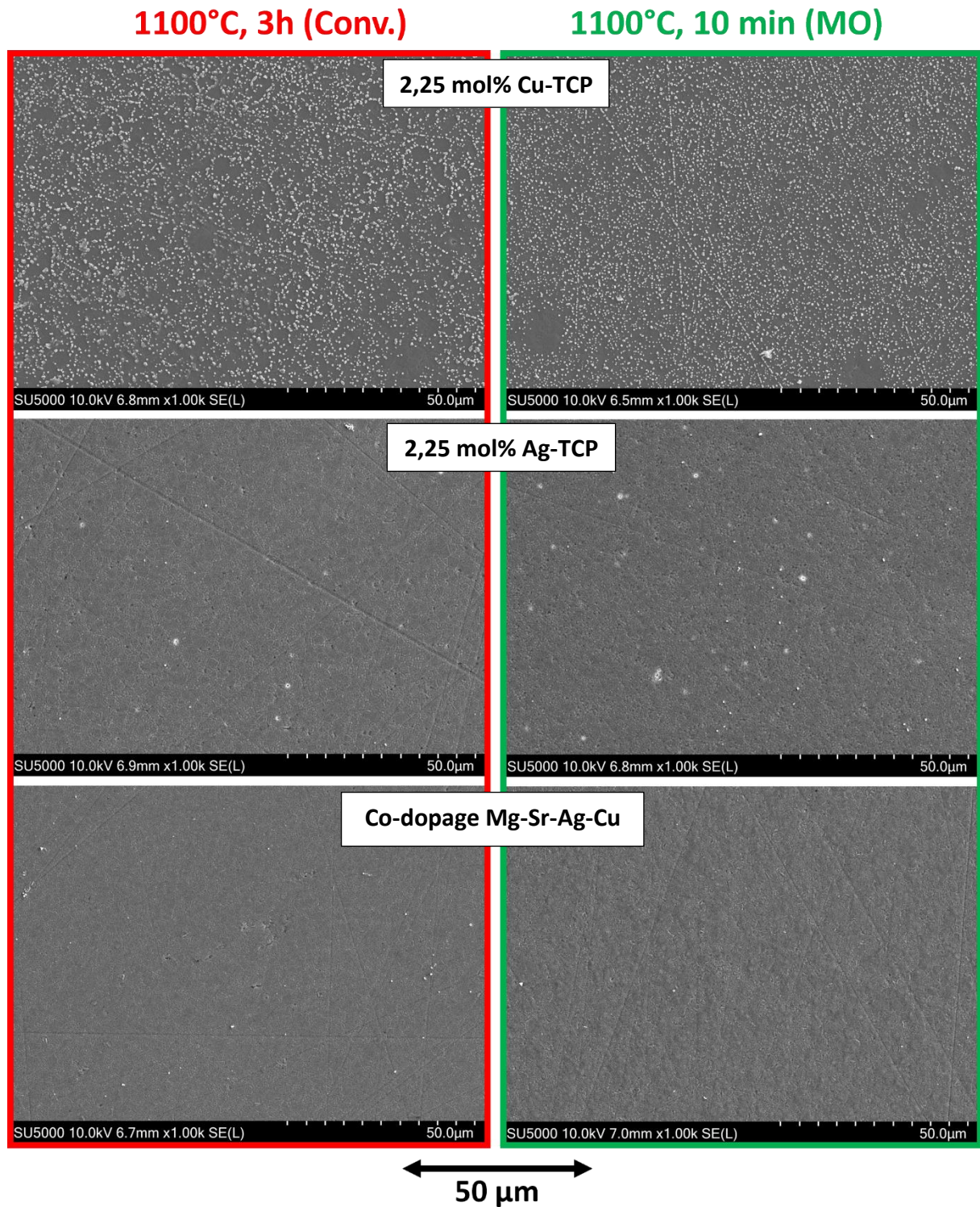


Figure 129 : Micrographies de pastilles des compositions dopées à 2,25 mol% en Cu^{2+} et Ag^+ ainsi que la composition co-dopée Mg-Sr-Ag-Cu après frittage conventionnel et frittage par micro-ondes à 1100 °C (plan large).

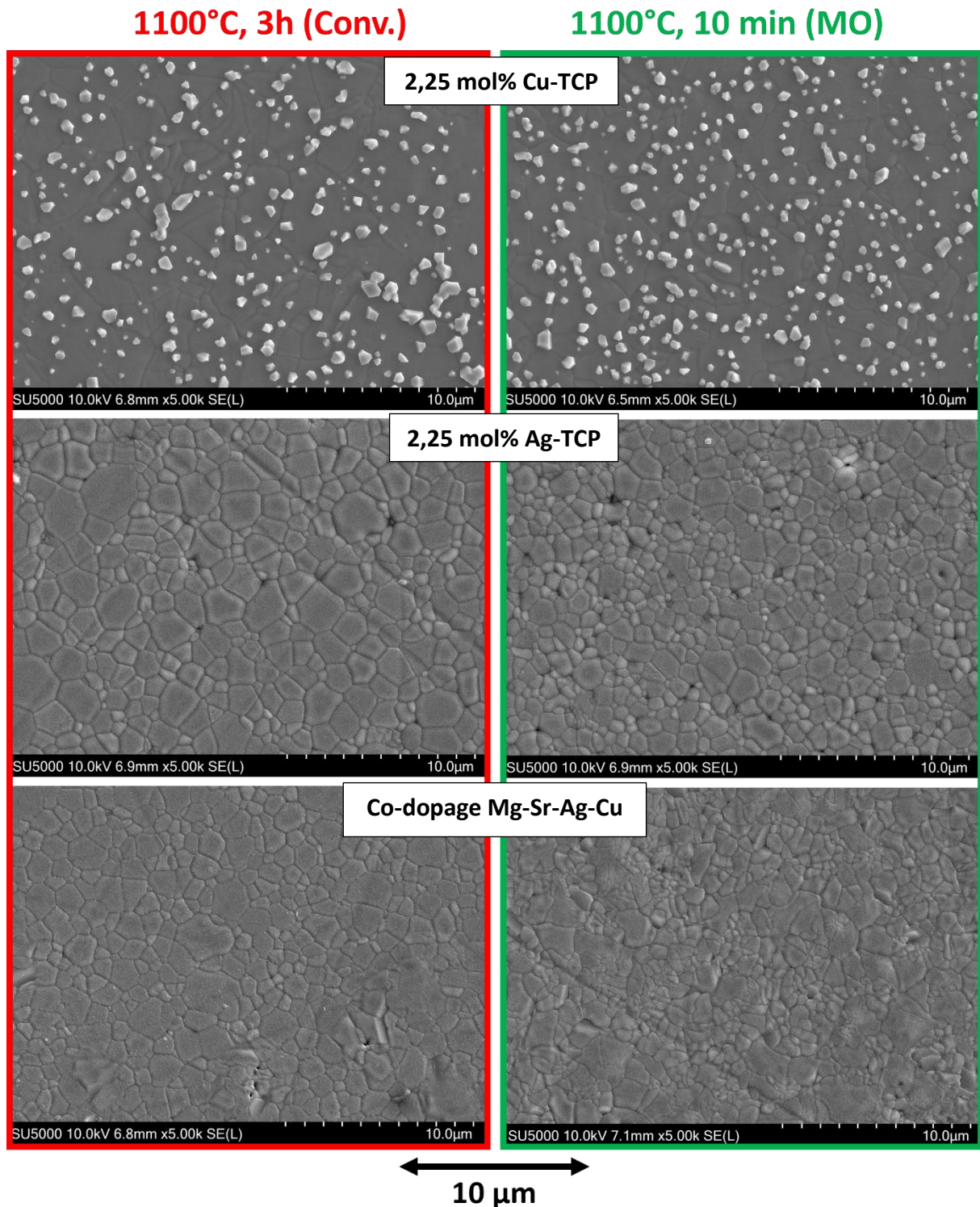


Figure 130 : Micrographies de pastilles des compositions dopées à 2,25 mol% en Cu^{2+} et Ag^+ ainsi que la composition co-dopée Mg-Sr-Ag-Cu après frittage conventionnel et frittage par micro-ondes à 1100 °C (zoom).

La mise en relation des microstructures des figure 129 et figure 130 avec les densités relatives des pastilles correspondantes reprises aux figure 124 et figure 128 permet de confirmer les tendances observées. Ainsi, le dopage 2,25 mol% en Ag^+ présente les densités les plus faibles à 1100 °C, tant en frittage conventionnel que par micro-ondes et la porosité présente est

visible sur les micrographies (figure 130). La présence de pores est également observable pour le frittage par micro-ondes du co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu, dont la densité relative après 10 minutes à 1100 °C est proche de celle du 2,25 mol% Ag-TCP (environ 92%). Concernant la microstructure du 2,25 mol% Cu-TCP fritté, celle-ci est marquée par la présence sur toute la surface de grains/cristaux clairs, rendant impossible la visualisation des joints de grain ainsi que la mesure de la taille des grains (figure 129 et figure 130). Ces grains clairs semblent parsemer entièrement la surface de l'échantillon, hormis quelques zones, et sont également présents dans les rayures de polissage. Un tel phénomène a déjà été observé par Bazin *et al.* [BMMC21] sur des échantillons frittés d'hydroxyapatite dopé au cuivre (figure 131).

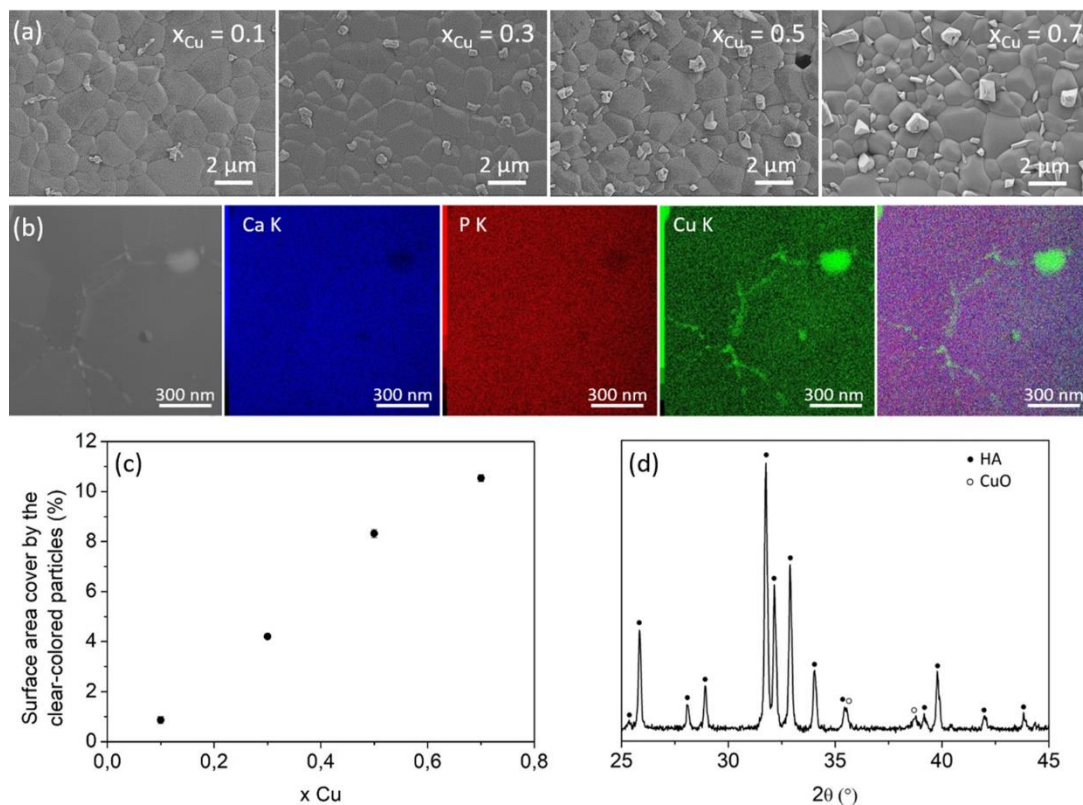
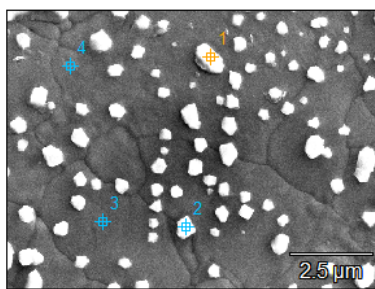


Figure 131 : Illustration du phénomène de grains clairs observé et caractérisé par Bazin *et al.* [BMMC21] sur la surface d'échantillons d'HA dopé au cuivre : a) micrographies MEB, b) cartographies par analyses EDS, c) portion de la surface couverte par les particules en fonction de la quantité de cuivre et d) analyse DRX.

Plusieurs hypothèses ont été émises par les auteurs pour expliquer ce phénomène lié à la présence du cuivre. L'explication qui semble la plus adaptée ici est une possible migration des ions Cu^{2+}/Cu^+ présents dans la structure du β -TCP vers la surface. Au cours du refroidissement, le cuivre qui a migré à la surface formerait des cristaux de CuO, les grains clairs à la surface. Cette hypothèse est tout à fait cohérente au vu de la solubilité thermodépendante du cuivre au sein des phosphates de calcium [BMMC21, ZVLD18]. Ce phénomène de grains clairs apparaît après une attaque thermique à 950 °C durant 15 minutes pour révéler les joints de grains et la couleur des échantillons passe du rouge-brun au gris. Bazin *et al.* [BMMC21] ont

également observé un changement de coloration des pastilles du violet au gris après un recuit à 500 °C pendant une heure. De plus, ils ont montré la présence d'oxyde de cuivre par DRX à la surface (figure 131d) [BMMC21]. Pour confirmer cette hypothèse, une analyse EDS est réalisée à la surface des échantillons de 2,25 mol% Cu-TCP après attaque thermique. Cette analyse est reprise à la figure 132 et compare la composition chimique de la surface sombre de l'échantillon avec les grains clairs. Ces derniers sont composés à plus de 25 % atomique de cuivre avec une nette diminution de la teneur en phosphate et calcium tandis que la surface sombre n'est composée qu'à environ 0,35 % atomique de cuivre. La migration du cuivre en surface est donc confirmée avec cette différence importante de composition chimique. De plus, la présence importante de ces grains clairs sur les rayures de polissage semble confirmer le fait que l'attaque thermique est à l'origine de ce phénomène de diffusion et de re-cristallisation du cuivre. En effet, le polissage n'est réalisé qu'après frittage des pastilles. Une analyse par micro-diffraction des rayons X (μ DRX) serait nécessaire pour confirmer exactement la phase cristalline des grains clairs.



Atom%	O	P	Ca	Cu
Point 1	54,17	10,23	9,63	25,96
Point 2	52,39	8,90	7,21	31,50
Point 3	61,15	15,40	23,08	0,36
Point 4	61,44	15,22	22,97	0,37

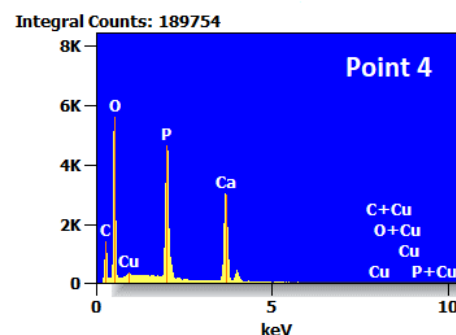
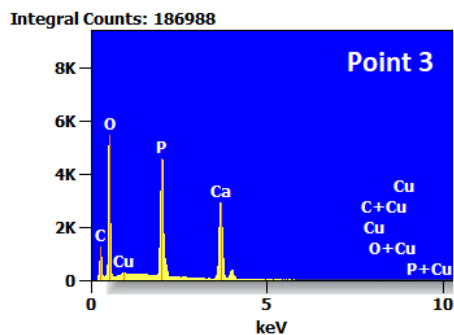
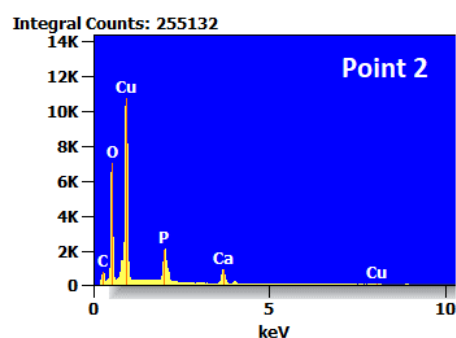
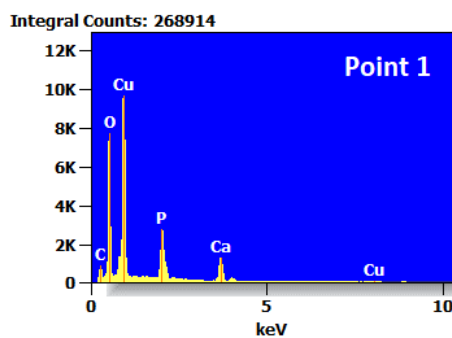


Figure 132 : Analyse EDS réalisée à la surface des échantillons de 2,25 mol% Cu-TCP après attaque thermique de 15 minutes à 950 °C.

Concernant la comparaison de la densification des différentes compositions dopées à 2,25 mol% en Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+} (figure 133 et figure 134), le 2,25 mol% Sr-TCP présente la plus grande porosité, surtout par frittage micro-ondes. La composition 2,25 mol% Cu-TCP permet une densification quasi-complète grâce à la présence de Cu^{2+} et ses propriétés d'aide au frittage. Une faible porosité résiduelle est présente avec les compositions 2,25 mol% Mg-TCP et 2,25 mol% Ag-TCP mais une nette amélioration de la densification est observée comparée au β -TCP non dopé (figure 113 et figure 114). Hormis le 2,25 mol% Mg-TCP en frittage conventionnel, qui possède une taille de grains supérieure à 2,5 μm , les autres compositions présentent des tailles de grains relativement proches et inférieures à 2 μm .

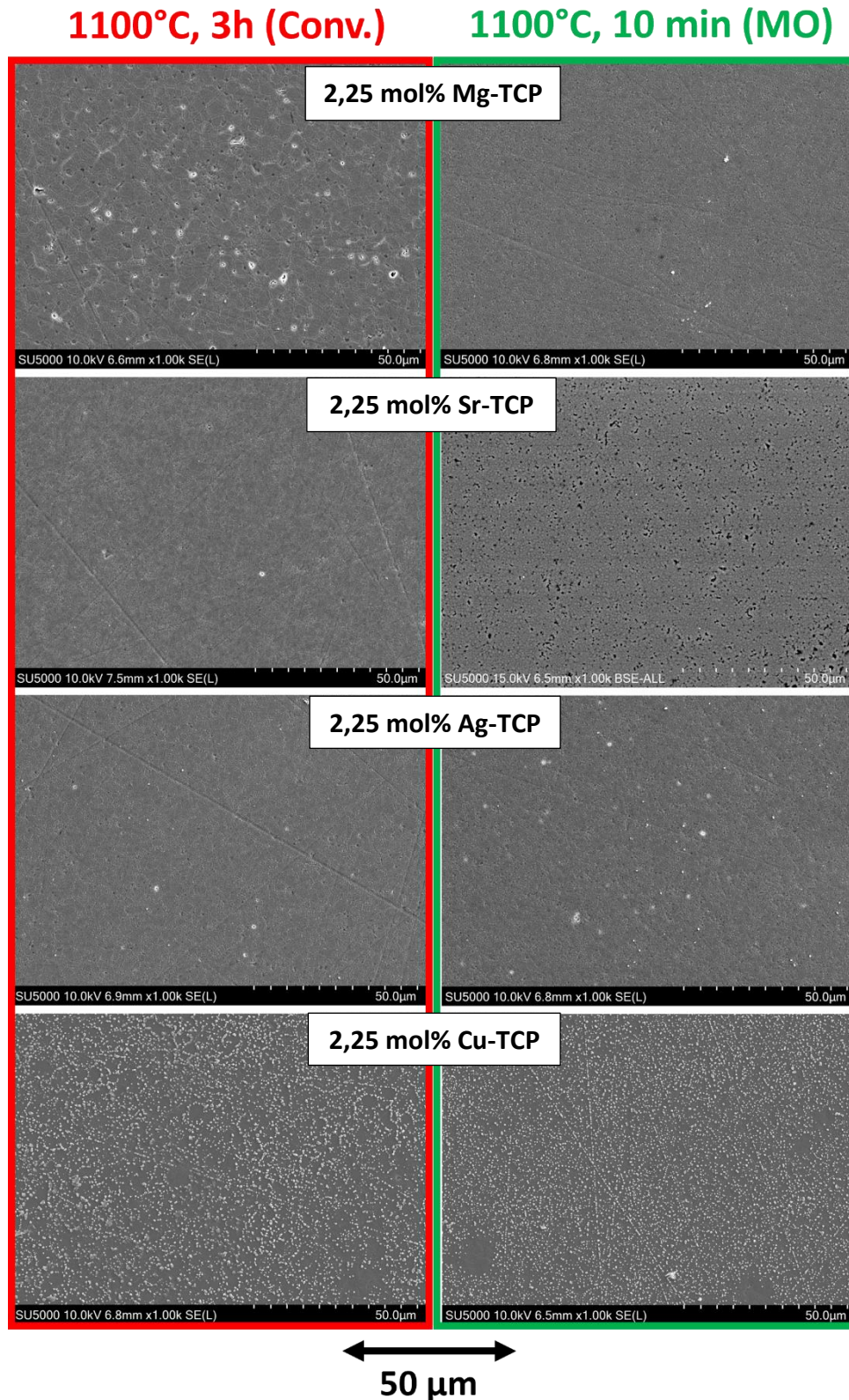


Figure 133 : Micrographies de pastilles des compositions dopées à 2,25 mol% (taux de dopage théorique) en Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+} après frittage conventionnel et frittage par micro-ondes à 1100 °C (plan large).

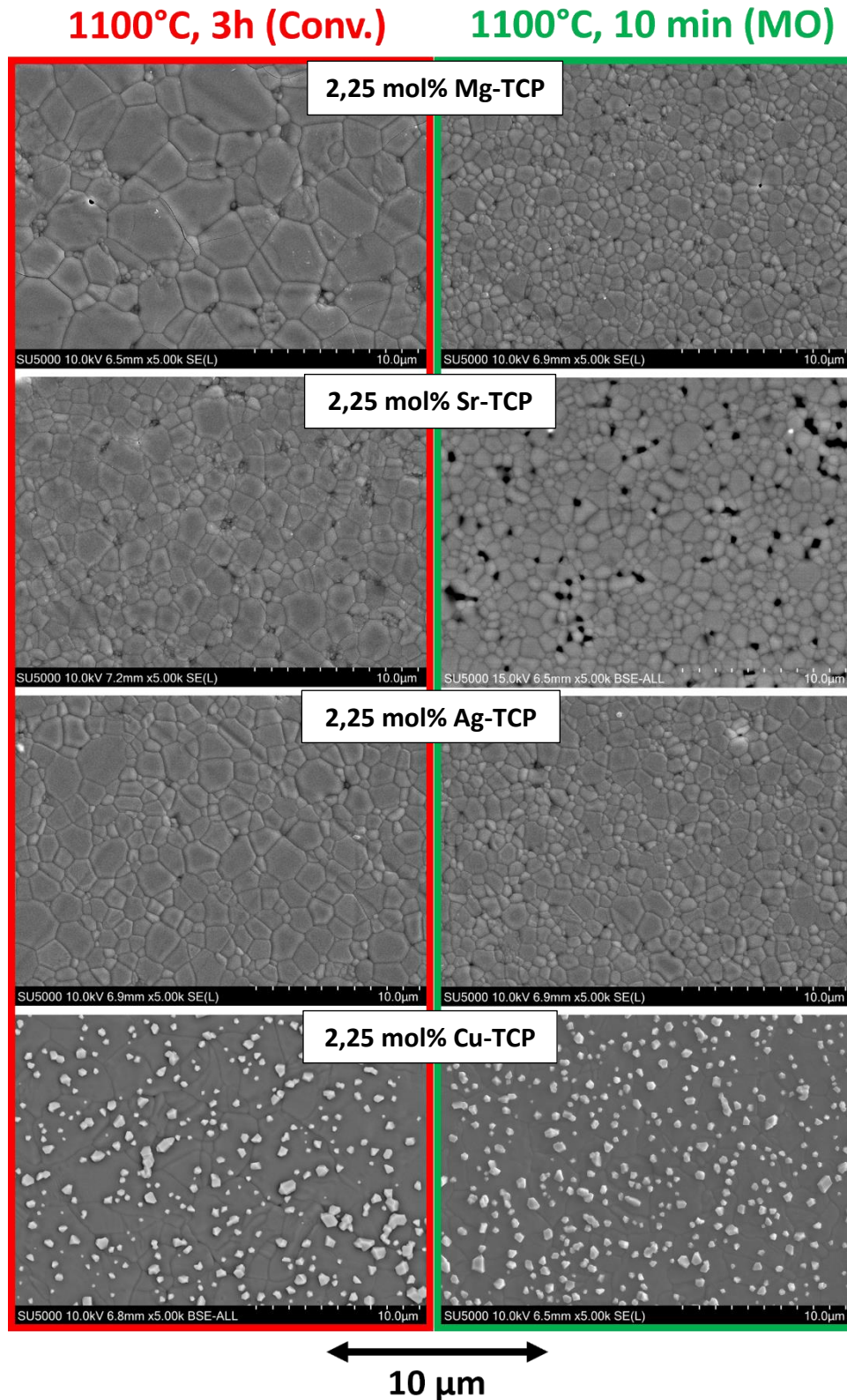


Figure 134 : Micrographies de pastilles des compositions dopées à 2,25 mol% (taux de dopage théorique) en Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+} après frittage conventionnel et frittage par micro-ondes à 1100 °C (zoom).

Compositions	Taille de grain (μm)	
	1100°C, 3h (Conv.)	1100°C, 10 min (MO)
2,25 mol% Mg-TCP	2,79 \pm 1,3	1,15 \pm 0,37
2,25 mol% Sr-TCP	1,46 \pm 0,63	1,10 \pm 0,38
2,25 mol% Cu-TCP	N.D.	N.D.
2,25 mol% Ag-TCP	1,70 \pm 0,67	1,32 \pm 0,46
Co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu	1,28 \pm 0,47	1,33 \pm 0,60

Tableau 34 : Tailles de grain des pastilles de β -TCP dopé à 2,25 mol% en Mg^{2+} , Sr^{2+} , Cu^+ et Ag^+ ainsi que le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu après frittage conventionnel et frittage par micro-ondes. Concernant le 2,25 mol% Cu-TCP, la présence sur toute la surface de grains/cristaux blancs rend impossible la visualisation des joints de grain et donc la mesure de la taille des grains.

Pour conclure sur l'étude du frittage des compositions dopées et co-dopées impliquant Ag^+ et Cu^{2+} , il a été observé que la présence de Cu^{2+} entraînait des colorations différentes selon la teneur en cuivre après frittage, tant en frittage conventionnel que micro-ondes. Les analyses par diffraction des rayons X des pastilles frittées ont montré que la phase α -TCP apparaît à 1200 °C pour le 2,25 mol% Ag-TCP et à 1300 °C pour le 2,25 mol% Cu-TCP en frittage conventionnel (figure 122 et figure 123). Pour le frittage par micro-ondes, la phase α -TCP n'est visible qu'à 1300 °C pour ces deux compositions, dans les conditions testées (figure 126 et figure 127). Dans tous les cas, le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu reste stable et aucune trace d' α -TCP n'a été détectée à 1300 °C. Concernant les densités, les différents co-dopages impliquant Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ag^+ et/ou Cu^{2+} permettent d'atteindre des densités relatives proches des co-dopages Mg^{2+} et Sr^{2+} et supérieures au β -TCP non dopé à 1100 °C pour les deux types de frittage testés. L'ajout d' Ag^+ et de Cu^{2+} ne modifie donc pas les bénéfices apportés par Mg^{2+} et Sr^{2+} sur la stabilisation thermique et la densification du β -TCP. A plus hautes températures, le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu conserve une densité élevée (> 98%) alors que la présence d' α -TCP dans le 2,25 mol% Ag-TCP et le 2,25 mol% Cu-TCP entraîne une chute des densités mesurées. L'analyse des microstructures après frittage a permis de voir que la présence de cuivre à hauteur de 2,25 mol% permet d'améliorer grandement la densification du β -TCP, comme le confirment les densités relatives pour cette composition. Un phénomène de diffusion et re-cristallisation a pu être observé avec la présence de nombreux grains clairs présentant une forte teneur en cuivre sur la surface du 2,25 mol% Cu-TCP après attaque thermique. Globalement, la présence des dopants permet une meilleure densification du β -TCP comparé au matériau non dopé, avec une réduction de la porosité présente. La réduction de la taille des grains par les dopants est également bien visible en frittage conventionnel.

3.3. Etude des propriétés mécaniques : dureté et module d'élasticité

Dans cette partie, les propriétés mécaniques des compositions dopées et co-dopées ont été caractérisées après frittage. Lorsqu'un matériau synthétique est destiné à être utilisé pour une application médicale, comme substitut osseux par exemple, il doit présenter une stabilité mécanique suffisante pour assurer la fiabilité de la greffe osseuse. Parmi les méthodes expérimentales de détermination des propriétés mécaniques des biocéramiques, le test d'indentation qui permet de déterminer le module d'élasticité et la dureté, présente quelques avantages intéressants, comme la simplicité du principe de mesure ainsi que la richesse des informations pouvant en être extraites [Curt20, Park09].

Les essais d'indentation ont été réalisés sur des pastilles coulées, frittées, enrobées et polies avec un indenteur instrumenté Zhu 0.2, Zwick Roell. Le pénétrateur est un indenteur Vickers. Une charge de 2 N est appliquée pendant 15 s. Ces paramètres ont été choisis en se référant à de précédents travaux réalisés au sein du laboratoire [BDRT13, TRCB11] pour éviter des fissurations importantes lors de l'indentation. Une série de 30 indentations a été réalisée sur chaque échantillons et trois échantillons ont été testés par composition.

Dureté Vickers

La dureté est une mesure de la déformation plastique et est utilisée pour déterminer l'adéquation de l'utilisation clinique des biomatériaux et la résistance à la dégradation mécanique. Une dureté plus élevée entraîne moins d'abrasion du matériau. Idéalement, la dureté du biomatériau doit être assez proche de celle de l'os pour optimiser l'intégration de celui-ci. Comme généralement les échantillons de biomatériaux sont plutôt petits, des tests de dureté à l'échelle micro et nano sont utilisés, notamment les tests par indentation Vickers. Ces tests consistent à laisser l'empreinte d'un diamant pyramidal à base carrée dans le matériau à tester, à une charge donnée. Ensuite, à l'aide d'outils d'observation et de mesure, les dimensions de l'indentation sont déterminées. La dureté Vickers, HV, s'exprime selon l'équation (eq3.3) [Curt20, Park09].

$$HV = \frac{0,102 * 2 * F * \sin\left(\frac{136^\circ}{2}\right)}{d^2} = 0,1891 * \frac{F}{d^2} \quad (\text{eq3.3})$$

Dans l'équation (eq3.3), F est la force appliquée en Newton (N) et d est la longueur de la diagonale de l'empreinte en mm. La longueur des diagonales est calculée en faisant la moyenne des longueurs des deux diagonales. L'indentation et la méthode de mesure sont représentées à la figure 135. Comme le montre cette figure, plus les longueurs des diagonales sont petites, plus la dureté Vickers est grande, ce qui correspond à l'équation (eq3.3). Dans le cadre ce travail, les diagonales des indentations sont mesurées automatiquement par le

logiciel de l'indenteur (Zwick Roell) (figure 136). Une vérification manuelle est tout de même effectuée pour s'assurer de la qualité de la mesure.

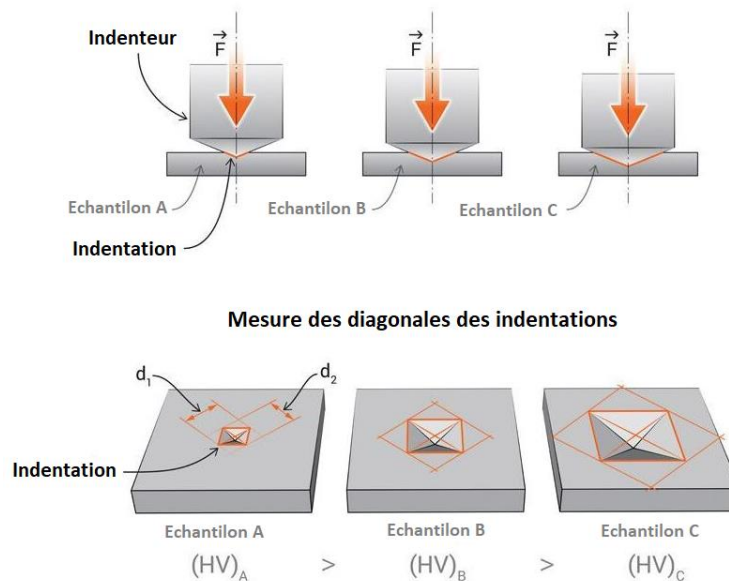


Figure 135 : Schématisation du déroulement du test d'indentation Vickers et de la mesure des diagonales de l'indentation. Repris et modifié de [WEB09].

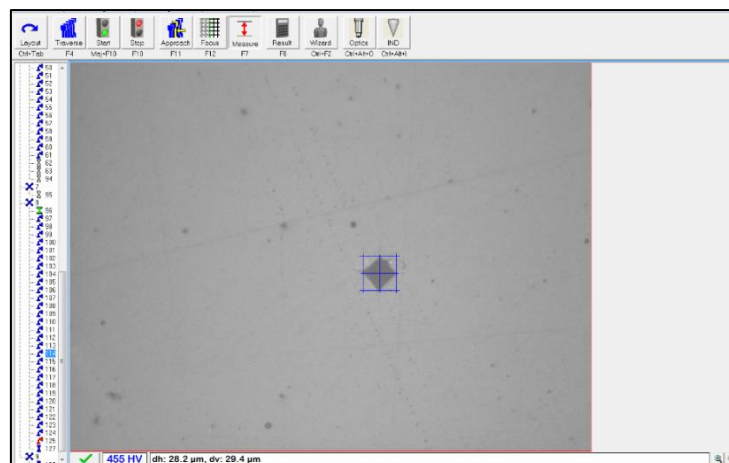


Figure 136 : Capture d'écran d'une mesure des diagonales d'une indentation par le logiciel Zwick Roell.

Les matériaux céramiques présentent généralement des duretés élevées du fait de leurs fortes liaisons. Parmi les biocéramiques, l'alumine, Al_2O_3 , est un des matériaux les plus durs avec une dureté Vickers supérieure à 2300 HV (22,56 GPa) [FaNG09]. Le β -TCP, quant à lui, possède une dureté Vickers d'environ 510 HV (5 GPa) lorsqu'il est dense à plus de 99,9% [BDRT13]. La dureté est une mesure locale et dépend fortement de la porosité, la présence de fissures et de la taille des grains. Typiquement, la dureté augmente avec la densité, alors que l'augmentation de la taille des grains conduit généralement à la diminution de la dureté [Curt20, FaNG09, Park09]. Pour ces raisons, les indentations sont réalisées dans des zones sans pores apparents.

Module d'élasticité

Le module d'élasticité, ou module d'Young, représente physiquement la rigidité d'un matériau dans la plage élastique lorsqu'une charge de traction ou de compression est appliquée. Il est important sur le plan clinique car il indique que le biomatériau sélectionné a des propriétés déformables similaires à celles du matériau qu'il va remplacer. Le module d'élasticité est propre au matériau et, plus la pièce est dense, plus son module d'élasticité est élevé. Inversement, il décroît lorsque la fraction volumique de pores et le nombre de microfissures augmentent. Il dépend également de la rigidité et de la densité surfacique des liaisons. Comme les matériaux céramiques présentent généralement des liaisons covalentes très rigides, ils sont caractérisés par des valeurs élevées de modules d'élasticité. Ainsi, l'alumine présente un module d'Young d'environ 390 GPa [FaNG09] alors que le β -TCP (dense à plus de 99,9%) possède un module d'Young d'environ 100 GPa [BDRT13].

Le module d'élasticité d'un matériau est généralement calculé par essai de flexion car la déflexion peut être facilement mesurée contrairement à celles très faibles sous charge de compression ou de traction. Cependant, les biomatériaux et biocéramiques sont généralement poreux et les tailles des échantillons sont petites. Par conséquent, le test de nano-indentation est préféré pour déterminer le module d'élasticité de ces matériaux [Henc91, Park09]. La mesure du module d'élasticité se fait par l'approche d'Oliver et Pharr [OIPh92] qui se base sur la courbe de profondeur de pénétration en fonction de la charge appliquée (figure 137) [Curt20].

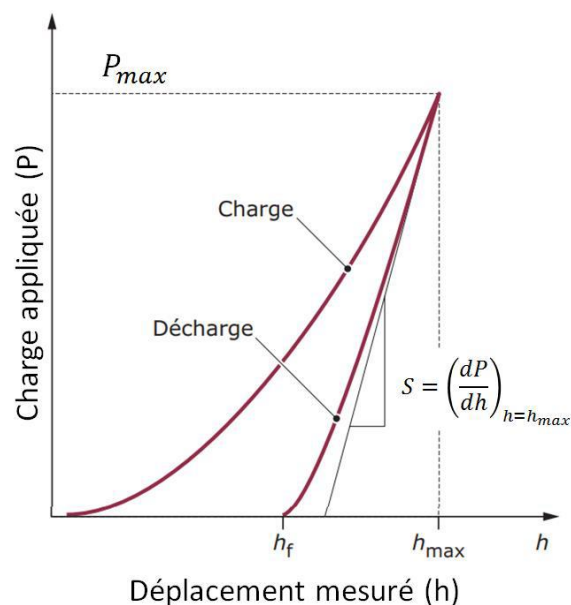


Figure 137 : Courbe typique charge-déplacement obtenue lors d'un essai d'indentation instrumentée. Repris de [Curt20].

Sur cette courbe, la raideur, S , correspond à la tangente à la pente de décharge au moment où l'indenteur a atteint la charge maximale P_{max} fixée et la profondeur maximale h_{max} de pénétration. Dans leur approche, Oliver et Pharr [OlPh92] font une généralisation de la solution de Sneddon [Sned65] qui relie la raideur et le module réduit comme le montre l'équation (eq3.4) [Curt20].

$$S = \left(\frac{dP}{dh} \right)_{h=h_{max}} = \frac{2}{\sqrt{\pi}} * E_r * \sqrt{A_c} \quad (\text{eq3.4})$$

Dans cette équation, E_r est le module réduit défini dans l'équation (eq3.5), et A_c est l'aire de contact projetée de l'indenteur définie par l'équation (eq3.6) [Curt20].

$$\frac{1}{E_r} = \frac{1-\nu^2}{E} - \frac{1-\nu_i^2}{E_i} \quad (\text{eq3.5})$$

Dans l'équation (eq3.5), ν et ν_i sont les coefficients de Poisson du matériau indenté et de l'indenteur, respectivement, et E et E_i sont les modules d'élasticité du matériau indenté et de l'indenteur, respectivement. Le module d'élasticité de l'indenteur est égal à 1141 GPa tandis que son coefficient de Poisson est égal à 0,07 [Curt20, Ghor17].

$$A_c = k * h^2 \quad (\text{eq3.6})$$

Dans l'équation (eq3.6), k correspond à un coefficient géométrique dépendant de l'indenteur et h la profondeur d'indentation.

Avec ces informations, il est donc possible d'établir l'équation (eq3.7) en représentant la courbe de déchargement par un polynôme.

$$S = \left(\frac{dP}{dh} \right)_{h=h_{max}} = m * B * (h_{max} - h_f)^{m-1} = \frac{2}{\sqrt{\pi}} * E_r * \sqrt{A_c} \quad (\text{eq3.7})$$

Dans cette équation (eq3.7), m et B sont des paramètres extraits de la courbe expérimentale. Il est alors possible d'estimer le module d'élasticité du matériau testé.

Dans un premier temps, la dureté Vickers et le module d'élasticité de chaque composition ont été mesurés et comparés après un frittage conventionnel de trois heures à 1100 °C. Ces valeurs sont reprises à la figure 138. En plus du β -TCP et des dopages/co-dopages, une composition de β -TCP avec environ 3% d'HA est étudiée dans un but de comparaison. En effet, il a été démontré par différents auteurs au sein de la littérature que la présence d'une faible proportion d'HA au sein d'une poudre de β -TCP permet d'améliorer la densification et les propriétés mécaniques [Cham18, DeHL07, MSGT06, RaCB02]. L'objectif est donc de voir dans quelle mesure la présence de dopants permet d'avoir le même effet.

La figure 138 montre clairement un effet bénéfique du dopage sur la dureté Vickers et le module d'élasticité puisque toutes les différentes compositions possèdent des valeurs supérieures au β -TCP non dopé. L'ensemble des compositions se trouvent dans une même gamme de dureté Vickers et de module d'élasticité hormis deux compositions : le 2,25 mol% Mg-TCP et le 9,00 mol% Mg-TCP. La première présente des valeurs de propriétés mécaniques légèrement inférieures aux autres compositions mais elles restent néanmoins supérieures à celle du β -TCP non dopé. Le 9,00 mol% Mg-TCP, quant à lui, est caractérisé par les valeurs les plus élevées avec une dureté Vickers proche de 6 GPa et un module d'élasticité proche de 130 GPa. Concernant le β -TCP avec environ 3% d'HA, ce dernier présente des valeurs de dureté Vickers et de module d'élasticité supérieures au β -TCP non dopé, ce qui est cohérent avec les résultats observés précédemment dans la littérature [Cham18, DeHL07, MSGT06, RaCB02]. Effectivement, l'HA peut être utilisée comme une phase de renforcement lorsqu'elle est dispersée dans du β -TCP, grâce à ses meilleures propriétés mécaniques [Cham18, DeHL07, MSGT06, RaCB02]. De plus, les valeurs de propriétés mécaniques de cette composition β -TCP + HA se trouvent dans la même gamme que les valeurs de la plupart des compositions dopées et co-dopées. Il est donc possible d'améliorer les propriétés mécaniques du β -TCP de la même manière en dopant qu'en y ajoutant de légers pourcentages d'HA.

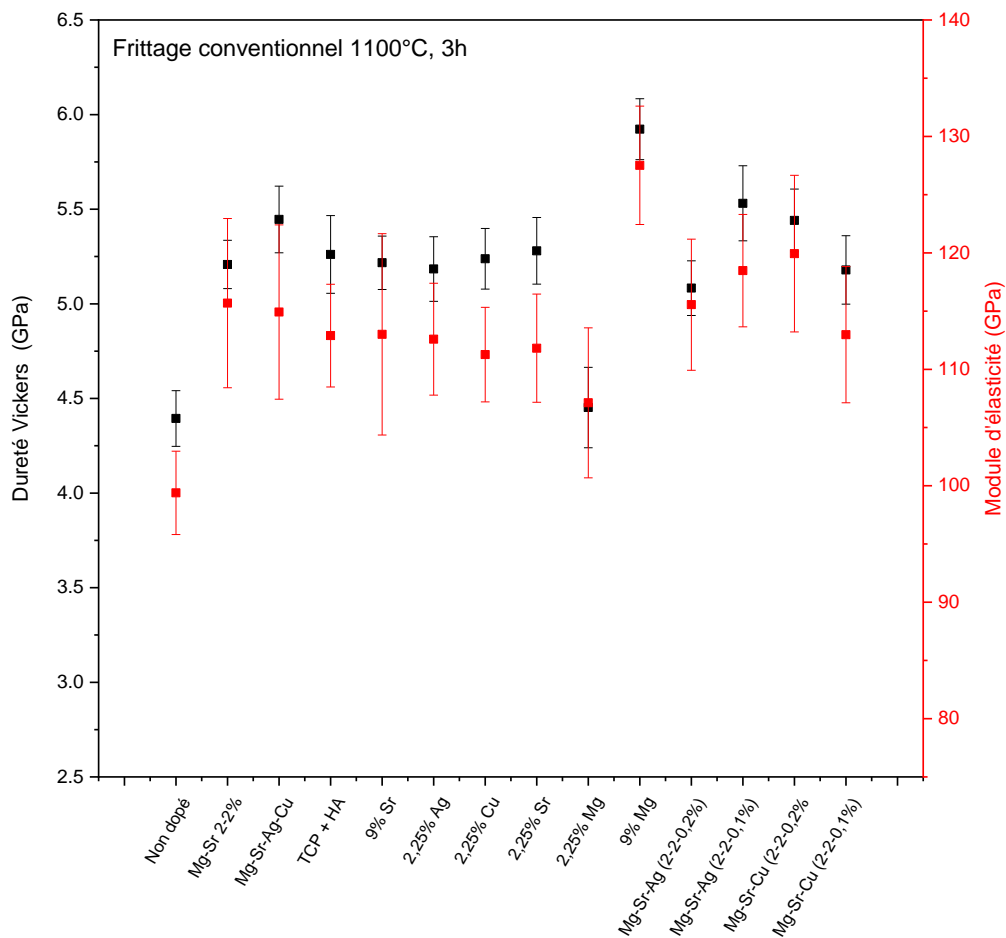


Figure 138 : Duretés Vickers et modules d'élasticité de pastilles frittées par voie conventionnelle trois heures à 1100 °C de β -TCP non dopé, dopé et co-dopé ainsi que le β -TCP avec environ 3% d'HA.

Il semble pertinent de comparer les valeurs de dureté et de modules d'élasticité obtenues dans ce travail avec la littérature. Ainsi, Boilet *et al.* [BDRT13] ont obtenu une valeur de dureté Vickers de 4,9 GPa et un module d'élasticité de 105 GPa pour des pastilles de β -TCP non dopé entièrement denses (>99,9%) à l'aide d'un pressage isostatique à chaud (HIP). Les valeurs obtenues dans le cadre de ces travaux de thèse pour le β -TCP non dopé sont légèrement inférieures avec une dureté d'environ 4,5 GPa et un module d'élasticité proche de 100 GPa. Les écarts-type n'étant pas mentionnés dans l'article de Boilet *et al.* [BDRT13], il se pourrait que les valeurs obtenues ici soient de même grandeur. [BDRT13]. Typiquement, la dureté pour ces dopages est supérieure à 5,2 GPa et le module d'élasticité est plus grand que 110 GPa. Seul le 2,25 mol% Mg-TCP présente des valeurs légèrement inférieures alors que le 9,00 mol% Mg-TCP se détache des autres compositions par ses importantes propriétés mécaniques. Les résultats obtenus pour les propriétés mécaniques des dopages sont considérés comme

satisfaisants en sachant que les pastilles testées ne sont, pour la plupart, pas entièrement denses (< 99,9%) et qu'aucun traitement de frittage isostatique à chaud n'a été réalisé.

En plus de l'étude des propriétés mécaniques après frittage conventionnel, la dureté Vickers et le module d'élasticité de pastilles frittées par micro-ondes sont analysées. Pour ce faire, des pastilles de trois compositions ont été densifiées dix minutes à 1100 °C, à savoir le β -TCP non dopé, le co-dopage Mg-Sr (2,0-2,0 mol%) et le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu. Les propriétés mécaniques correspondantes sont reprises à la figure 139.

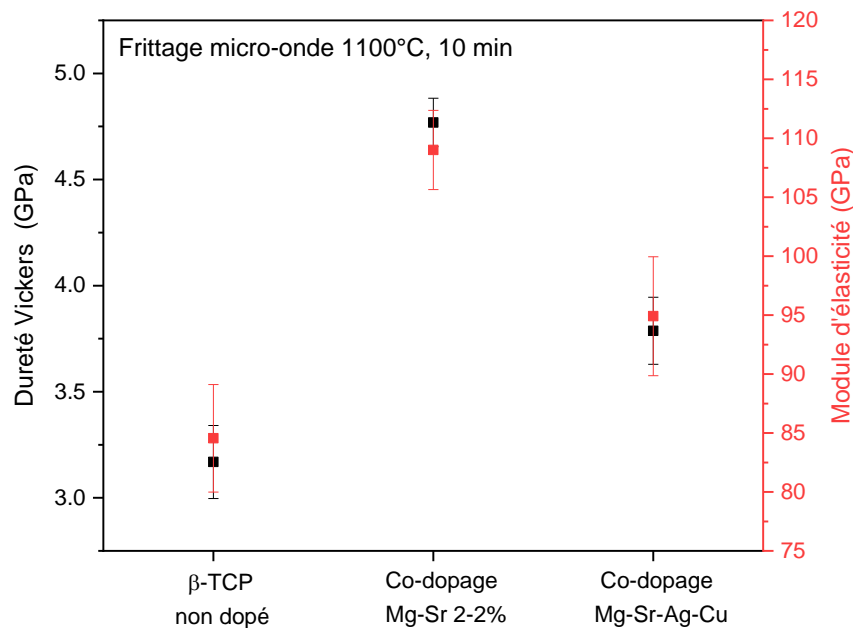


Figure 139 : Duretés Vickers et modules d'élasticité de pastilles frittées dix minutes à 1100 °C par frittage micro-ondes de β -TCP non dopé, co-dopé au Mg-Sr (2-2%) et co-dopé Mg-Sr-Ag-Cu.

La figure 139 confirme les propriétés mécaniques plus élevées des compositions dopées par rapport au β -TCP non dopé. Globalement, les valeurs de dureté et de module d'élasticité avec le frittage micro-ondes sont inférieures à celles obtenues avec le frittage conventionnel (figure 138) pour les trois compositions. Cette baisse des propriétés mécaniques avec le frittage micro-ondes pourrait avoir plusieurs origines. Tout d'abord, il se peut que le cycle de frittage avec un palier de dix minutes ne soit pas optimisé et qu'un palier plus long (15 ou 20 minutes) soit nécessaire pour densifier de manière optimale les pastilles. De plus, la température mesurée par le pyromètre lors du frittage pourrait être légèrement supérieure à la température réelle de l'échantillon, menant à une surévaluation de la température de frittage. Si cette température est, effectivement plus basse, il se peut que la densification ne soit pas optimale. Lors de certains frittages, nous avons rencontré des difficultés pour garder la température de consigne sur toute la durée au palier avec une chute de 20 °C entre le début

et la fin du palier à 1100 °C. Cela pourrait également expliquer les plus faibles propriétés mécaniques dues à un frittage incomplet. Finalement, une dernière explication possible pourrait venir des vitesses de chauffe et de refroidissement élevées pendant le frittage micro-ondes. Cela pourrait provoquer des tensions et des microfissures non visibles au sein des pastilles, diminuant ainsi les propriétés mécaniques. Cette problématique a d'ailleurs été mentionnée par Curto *et al.* [CTJV19] lors d'une étude de frittage micro-ondes de pièces d'alumine imprimées par stéréolithographie. Ces auteurs ont également rapporté des valeurs de dureté Vickers et de module d'élasticité inférieures pour des pièces frittées par chauffage micro-ondes par rapport à un frittage conventionnel [CTJV19]. Une optimisation du cycle de frittage par micro-ondes est donc nécessaire pour améliorer davantage les propriétés mécaniques des pastilles frittées. La variation de la température et des durées du palier semble un bon point de départ. La modification des vitesses de chauffe et de refroidissement paraît également pertinente pour limiter les tensions dans les pièces et la formation de microfissures.

Conclusion

Ce chapitre portant sur l'étude de l'effet des dopants sur la stabilité thermique, la densification et les propriétés mécaniques du β -TCP a permis de mettre en évidence l'effet bénéfique du dopage. Premièrement, l'analyse thermique ATD sur les différentes poudres brutes non calcinées a permis de visualiser les températures de transition du β -TCP en α -TCP pour l'ensemble des dopages réalisés. Cette étude a démontré que, hormis pour un dopage 2,25 mol% en Sr^{2+} , tous les dopages permettent un report à plus hautes températures du pic endothermique caractéristique de cette transition de phase problématique. Ces analyses ATD ont ensuite été complétées par des mesures dilatométriques sur des massifs des différentes compositions mis en forme par coulage. Comme les analyses ATD, la dilatométrie a également permis de visualiser la transition de β -TCP en α -TCP grâce à la soudaine dilatation générée par cette dernière. La complémentarité des deux techniques a permis de mettre en évidence les mêmes tendances entre les différents dopages, notamment l'effet plus important du Mg^{2+} sur la stabilité thermique par rapport au Sr^{2+} , à l' Ag^+ et au Cu^{2+} . En effet, les dopages impliquant le magnésium permettent de reporter la formation d' α -TCP à des températures très élevées (proches de 1400 °C). La dilatométrie et l'ATD ont montré également que des co-dopages à base de Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+} peuvent stabiliser la phase β -TCP jusqu'à plus de 1300 °C.

La stabilité thermique et la densification des poudres dopées ont été testées en comparant deux méthodes de densification : le frittage conventionnel et le frittage micro-ondes. Des pastilles mises en forme par coulage de chaque composition ont été frittées à différentes

températures (1100, 1200 et 1300 °C) avec des paliers de trois heures en conventionnel et de dix minutes par micro-ondes. Les surfaces des pastilles frittées ont été analysées par DRX aux différentes températures de frittage. Seules trois compositions parmi les dopages testés ne permettent pas d'empêcher la formation d' α -TCP à 1300 °C dans les conditions testées, tant en frittage conventionnel que par micro-ondes : les dopages à 2,25 mol% en Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+} . L'ensemble des autres dopages, incluant les co-dopages, peuvent être frittés à 1300 °C avec les deux méthodes de frittage sans détection d' α -TCP. La mesure des densités des pastilles frittées a montré que les densités relatives sont proches pour les deux modes de frittage. Hormis quelques compositions (2,25 mol% en Mg^+ , Sr^{2+} , Ag^+ ainsi que 4,50 mol% en Mg^{2+}), les dopages permettent d'atteindre des densités relatives proches ou supérieures à 99%, ce qui est une nette amélioration comparée au β -TCP non dopé dont les densités relatives ne dépassent pas 96%. L'observation des microstructures après frittage, enrobage, polissage et attaque thermique a permis de souligner la réduction des tailles de grains grâce à l'ajout de dopants, essentiellement par frittage conventionnel. La réduction de taille de grains est également bien visible lorsque le frittage par micro-ondes est employé. Ce dernier donne lieu également à des distributions de tailles de grain plus homogènes, marquées par des écarts-types réduits. Ainsi, le couplage du dopage du β -TCP avec une méthode de frittage alternative comme le frittage par micro-ondes peut être un outil puissant pour produire rapidement des pièces de β -TCP denses et stables. La durée du processus thermique étant presque seize fois plus courte pour le frittage micro-ondes que pour le frittage conventionnel, cela permettrait de produire rapidement des implants sur-mesure en β -TCP. La présence de dopants permet également de fritter à des températures plus élevées que les températures de frittage habituelles, inférieures à la température de transition de phase en α -TCP.

Chapitre 4 : Mise en forme de macroporeux de β -TCP dopé par robocasting

4.1. Introduction : robocasting de phosphate tricalcique dans la littérature

Ce chapitre concerne la mise en forme de poudres de β -TCP par robocasting afin de produire des macroporeux. Comme introduit au chapitre 1, le robocasting ou *Direct Ink Writing* est une technologie de fabrication additive de céramique basée sur l'extrusion de pâtes visqueuses. Selon Peng *et al.* [PeZD18], les suspensions destinées à être mises en forme par robocasting doivent remplir trois exigences. Elles doivent, d'abord, présenter un comportement rhéofluidifiant réversible jusqu'à une viscosité d'environ 10 à 100 Pa.s à des contraintes de cisaillement élevées (10-10000 Pa [Feil17]) afin de faciliter l'extrusion de la pâte et de conserver ensuite sa forme. Deuxièmement, la présence d'agglomérats doit être évitée pour empêcher de boucher l'orifice de sortie de la buse d'extrusion. Ces deux premières exigences vont déterminer le caractère « extrudable » des pâtes d'impression. Finalement, les pâtes produites doivent posséder un module de stockage (G') relativement haut avec une limite d'élasticité (*Yield stress*, τ_0 , τ_y ou σ_y) d'environ 200 Pa minimum. Le module de stockage représente la capacité de la pâte à stocker l'énergie de déformation de manière élastique (déformation réversible). Cette grandeur est directement liée au degré de réticulation. Plus celui-ci est élevé, plus le module de stockage est élevé. Cette dernière exigence permet un auto-support structurel de la pâte une fois extrudée. Elle définit également le caractère « imprimable » de la pâte pour obtenir un empilement successif de cordons, permettant de produire une pièce en trois dimensions. La figure 140 schématise les comportements rhéologiques idéaux pour une suspension céramique de robocasting.

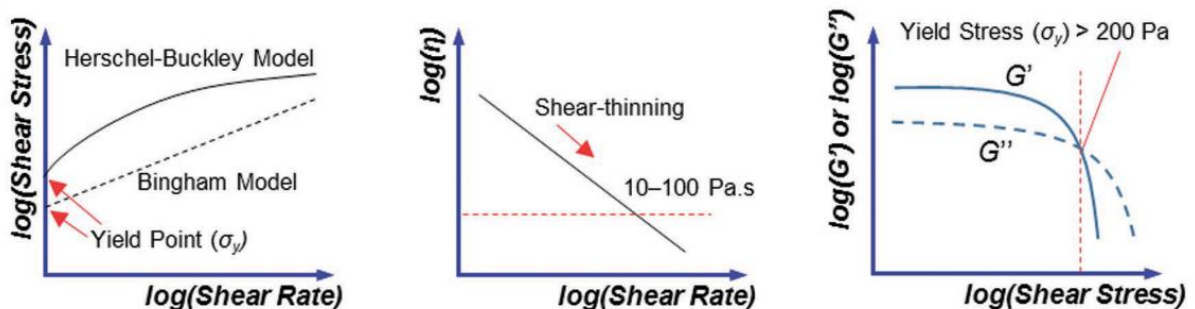


Figure 140 : Comportements rhéologiques requis pour du robocasting de pâtes céramiques. Repris et modifié de [PeZD18].

Cette technique flexible, peu onéreuse et capable de produire des pièces aux propriétés mécaniques satisfaisantes est particulièrement adaptée à la réalisation de macroporeux en β -TCP. Richard *et al.* [ROST14] ont réalisé une pâte de robocasting à partir d'eau distillée, d'un dispersant (Darvan®), d'un gélifiant (l'hydroxypropyl methylcellulose, HPMC) et d'un flocculant

(le polyéthylèneimine, PEI). Ce mélange a permis d'imprimer des pièces avec une morphologie périodique, des pores interconnectés et des propriétés mécaniques satisfaisantes pour le remplacement de l'os trabéculaire. A l'aide d'une pâte de composition proche, mais dont la consistance a été ajustée par modification du pH, Miranda *et al.* [MPST08] ont pu imprimer des structures poreuses constituées d'un maillage tétragonal 3D s'interpénétrant (figure 141). Afin d'éviter un séchage non-uniforme lors de l'impression, ces auteurs ont utilisé un bain d'huile non mouillant pour déposer les cordons de pâte extrudée.

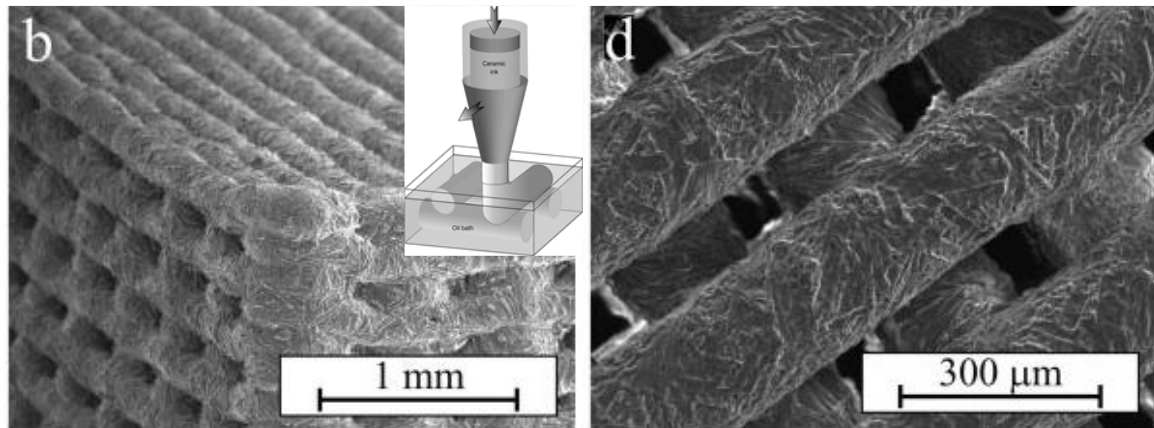


Figure 141 : Micrographies MEB montrant les macroporeux de β -TCP imprimés par Miranda *et al.* [MPST08].

Même si le grand avantage du robocasting est de pouvoir utiliser des pâtes à base d'eau avec un minimum de matière organique, il est aussi possible d'employer des pâtes organiques. En effet, Yang *et al.* [YYCE06] ont ainsi pu imprimer des pièces à partir d'une pâte organique composée de polybutyral de vinyle (PVB), de polyéthylène glycol (PEG) et de propan-2-ol. Cette composition a permis d'imprimer des macroporeux à trois niveaux de porosité (des pores submicroniques, des pores de dizaines de microns et des canaux de centaines de microns). De telles architectures de porosité multi-échelle contrôlée permettent d'améliorer les réponses biologiques, mécaniques et géométriques. De plus, il est également possible de réaliser des pâtes céramiques à base de solutions pluroniques. Les pluroniques, également appelés poloxamères, sont une classe de copolymères séquencés synthétiques constitués de poly(oxyde d'éthylène) (PEO) hydrophiles et de poly(oxyde de propylène) (PPO) hydrophobes, disposés en une structure tribloc ABA, donnant ainsi PEO-PPO-PEO [Hhbe11]. L'avantage de ces polymères réside dans leur comportement thermique réversible. Effectivement, ils sont fluides à basse température (près de 0 °C) mais se trouvent sous forme d'un gel mou à température ambiante [Jfra10]. Pour ces raisons, Franco *et al.* [Jfra10] ont employé des pâtes basées sur la dispersion de particules de céramique dans des solutions aqueuses de Pluronic® F-127. Ce type de suspension permet une bonne dispersion et homogénéisation de la céramique tout en créant un gel qui encapsule les particules.

Cependant, il est davantage préférable d'utiliser des pâtes aqueuses où la quantité de produits organiques est limitée. En effet, la présence d'importantes proportions d'espèces organiques peut être problématique pour le déliantage et la densification des pièces imprimées. De plus, l'utilisation de composés organiques volatils comme l'alcool peut nécessiter de travailler dans une atmosphère contrôlée pour éviter des évaporations trop rapides [Jfra10].

Malgré les récents progrès de la fabrication additive de phosphate de calcium par robocasting, il paraît indispensable de continuer les développements de ces matériaux aux propriétés intéressantes et prometteuses. Un des plus grands défis concerne l'impression de pièces poreuses sans fissure et aux propriétés mécaniques suffisantes [BoGD20]. En effet, Miranda *et al.* [MSGT06] montrent la microstructure des pièces de β -TCP imprimées et frittées avec la présence nette de microfissures et d'une phase secondaire (α -TCP) (figure 142). Ces fissures sont clairement dues à la transition de phase du β -TCP et en particulier à l'expansion de volume de la maille mentionnée précédemment.

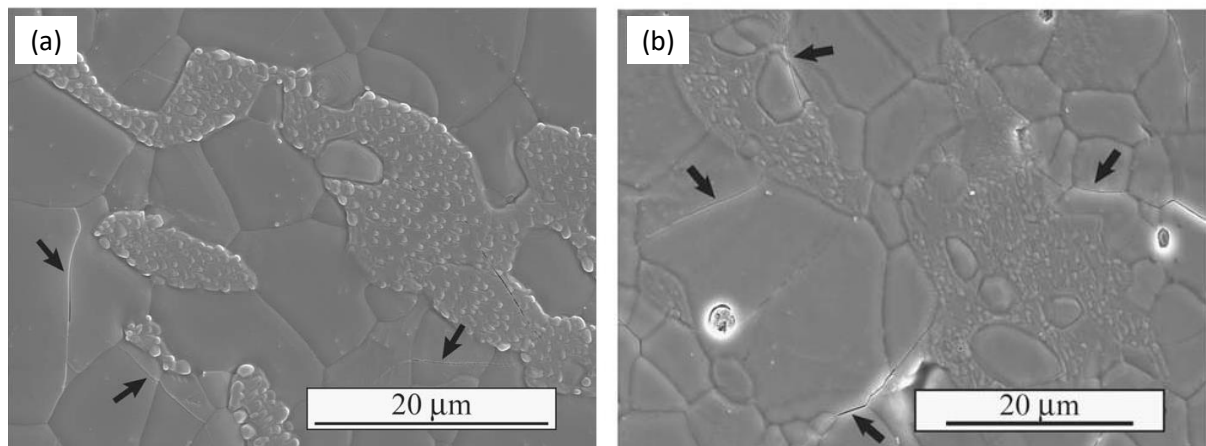


Figure 142 : Micrographies MEB de pièces de β -TCP frittées 2 h à 1300 °C : (a) pastille mise en forme par pressage isostatique et (b) scaffold imprimé par robocasting. Les microfissures étant indiquées par des flèches noires. Repris et modifié de [MSGT06].

Un autre grand défi est l'amélioration de la résolution des pièces limitée par le diamètre des buses d'extrusion. Actuellement, celui-ci est limité à environ 100-200 μm pour des pâtes céramiques alors que des techniques comme la stéréolithographie peuvent atteindre un cinquième de cette résolution [FGGS16, ZCGJ15]. Il y a donc un travail d'optimisation à réaliser pour repousser les limites de résolution du robocasting.

En se basant sur de précédentes études de la littérature concernant la mise en forme par robocasting de β -TCP, différents précurseurs ont été sélectionnés pour optimiser la réalisation d'une pâte imprimable. L'approche avec un système dispersant-épaississant/liant-coagulant semble être la plus intéressante pour produire des pâtes céramiques à charge solide élevée (jusqu'à 50 vol%) [MSGT06, NaGF20, NeFe18, ROST14, TGPC21]. De plus, elle nécessite moins

de contrainte que la voie à base de pluroniques, où la température doit être strictement contrôlée. Les pâtes développées dans ce chapitre sont composées d'une charge céramique (le β -TCP), d'un solvant (l'eau) et d'espèces organiques : épaississants (methylcellulose), floculant (polyéthylèneimine, PEI) et dispersant (Darvan® C, DVC).

Les principaux objectifs de ce chapitre sont, d'une part, de réaliser et d'optimiser une pâte de robocasting à base de β -TCP et, d'autre part, d'être capable d'imprimer des pièces céramiques (macroporeux et pièces pleines) sans défauts importants avec des densités relatives proches des 100%. La robustesse du procédé développé est également testée sur différentes compositions dopées de β -TCP, en complément du β -TCP non dopé.

4.2. Formulation d'une pâte de robocasting

La préparation de pâtes céramiques destinées au robocasting est généralement réalisée en deux étapes. La première étape consiste à préparer une suspension céramique à faible viscosité mais concentrée en particules céramiques en utilisant un dispersant et une agitation optimale. Une fois la suspension céramique réalisée, un changement de pH ou de température, ou encore l'addition de sels ou d'additifs cationiques entraîne un changement rhéologique radical pour transformer la suspension en un système pâteux avec des propriétés viscoélastiques.

Ces deux étapes sont décrites en détails dans les sections suivantes.

4.2.1. Préparation d'une suspension céramique chargée

L'homogénéisation, la dispersion et la stabilisation de particules céramiques dans un solvant sont des étapes cruciales de la mise en suspension pour former des pâtes céramiques de robocasting. L'objectif est d'obtenir une suspension homogène à haute teneur en matière sèche permettant de produire des pièces en limitant les défauts et le retrait après le frittage. Puisque notre choix s'est porté sur l'utilisation de pâtes aqueuses à base de methylcellulose et de polyéthylèneimine [MSGT06, NeFe18, ROST14], nous nous sommes inspirés des caractéristiques des poudres des articles traitant de ce sujet. Ces études utilisent de la poudre avec une taille moyenne de particule d'environ 2 μm [MiWL05, MSGT06]. En règle générale, la taille de la buse doit être d'au moins 15 fois plus grand que la plus grande taille de particule pour une impression continue sans obturation de la buse [PDCG08, SCMD18]. Une étude complète sur les temps broyage des différentes poudres de β -TCP synthétisées a donc été réalisée pour atteindre approximativement cette taille (chapitre 2). Comme montré au chapitre 2, un broyage de quatre heures dans les conditions mentionnées précédemment est suffisant pour homogénéiser les distributions granulométriques de l'ensemble des

compositions de β -TCP. De plus, les $Dv(50)$ pour ces poudres broyées sont compris entre 1,1 et 2,5 μm , ce qui convient pour le robocasting. La figure 143 et le tableau 35 reprennent les distributions granulométriques et $Dv(50)$ des compositions étudiées dans ce chapitre pour le robocasting.

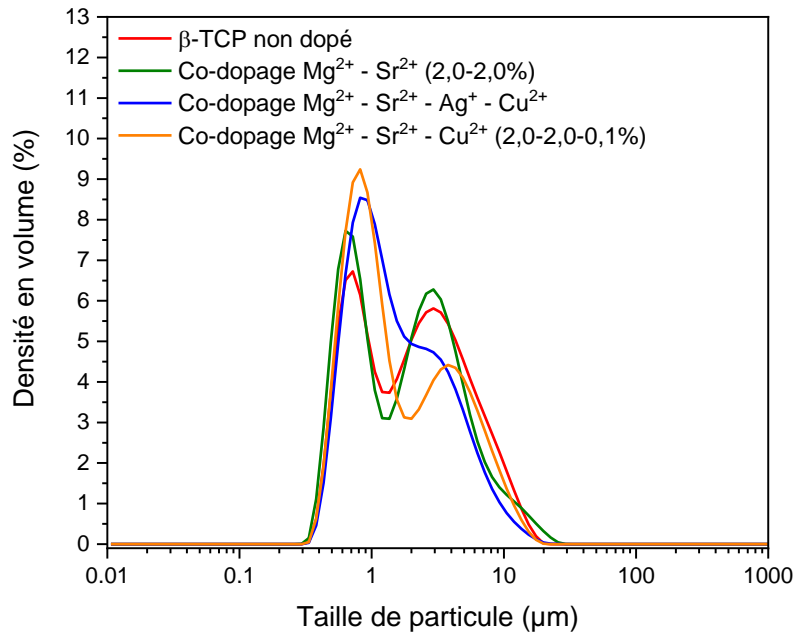


Figure 143 : Distributions granulométriques après quatre heures de broyage pour les compositions destinées à être mises en forme par robocasting.

Poudres	$Dv(50)$ après calcination et broyage de 4h (μm)
β -TCP non dopé	2,3
Co-dopage Mg-Sr (2,0-2,0 mol%)	2,5
Co-dopage Mg-Sr-Cu (2,0-2-0,1 mol%)	1,3
Co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2-0,1-0,1 mol%)	1,4

Tableau 35 : $Dv(50)$ après quatre heures de broyage pour les compositions destinées à être mises en forme par robocasting.

Pour rappel, les distributions granulométriques de nos poudres sont bimodales avec une population de fines particules aux alentours de 1 μm et une population de particules plus grandes proches des 3 μm . Le caractère bimodal des poudres est intéressant pour leur dispersion dans des suspensions très chargées car cela permet de diminuer la viscosité des suspensions comme cela a été décrit par plusieurs auteurs [BaHa11, Farr68, GrLG98, TGPC21]. En effet, ce phénomène nommé « l'effet Farris » est expliqué par le fait que les particules plus petites peuvent s'insérer entre les particules plus grosses [Farr68, GrLG98]. La charge solide peut alors être plus élevée sans augmenter la viscosité.

Dans un premier temps, il a été décidé d'optimiser la composition d'une pâte et le procédé de robocasting à partir de β -TCP non dopé, disponible en grande quantité.

4.2.1.1. Dispersant et charge solide

Dans un environnement aqueux, stabiliser une poudre céramique implique généralement de changer les conditions de solution comme modifier le pH ou augmenter la charge de surface des particules par l'adsorption d'un ion. Cependant, la plupart du temps, la simple répulsion électrostatique est insuffisante et des dispersants doivent être utilisés pour stabiliser les suspensions. En effet, que ce soit en milieu aqueux ou organique, les dispersants peuvent produire une force de répulsion électrostatique élevée ou réduire le potentiel d'attraction entre les particules (stabilisation électrostatique). Les particules peuvent également être stabilisées par un polymère adsorbé (stabilisation stérique). Généralement, la stabilisation peut être obtenue par une combinaison de stabilisation stérique et électrostatique. Ces mécanismes sont illustrés à la figure 144.

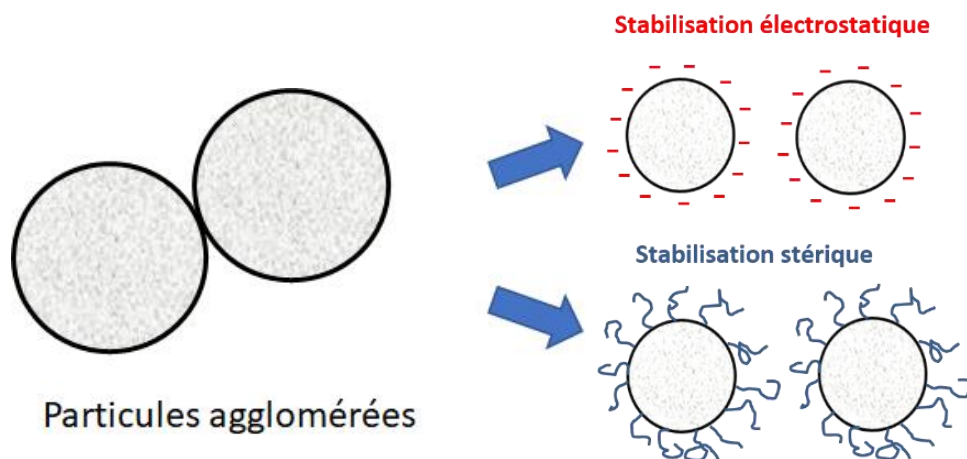


Figure 144 : Mécanismes de stabilisation de particules céramiques en suspension.

Concernant la dispersion de poudres de phosphate de calcium, les polyélectrolytes anioniques sont généralement utilisés comme dispersants. Parmi ces derniers, le Darvan[®] C (DVC), une solution de polyméthacrylate d'ammonium (figure 145), a été largement étudié et est généralement employé pour disperser le β -TCP [DeHL07, GGDZ19, MSGT06, ROST14]. Ce dernier est naturellement choisi comme dispersant afin de réaliser les suspensions de robocasting.

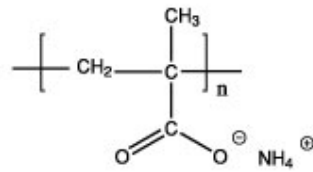


Figure 145: Formule semi-développée du Darvan C-N ($10000\text{-}16000 \text{ g.mol}^{-1}$)

Afin de déterminer les conditions de stabilité des suspensions, des mesures de potentiel zêta ont été effectuées avec une poudre de β -TCP non dopé possédant une surface spécifique de $7,1 \text{ m}^2/\text{g}$ et un $Dv(50)$ de $2,3 \text{ }\mu\text{m}$. Pour rappel, le potentiel zêta représente la charge électrique qu'une particule acquiert grâce au nuage d'ions qui l'entourent quand elle est en suspension ou en solution (figure 146). C'est la différence de potentiel entre le milieu de dispersion et le potentiel au plan de glissement qui définit le potentiel Zêta [PaSa16, Siur16]. Ce potentiel représente la mesure de l'intensité de répulsion ou d'attraction électrostatique entre particules. Sa mesure apporte donc une compréhension des causes de dispersion, d'agrégation ou de floculation et une solution d'amélioration de la formulation de dispersions, d'émulsions ou de suspensions. Le potentiel ζ est le seul potentiel mesurable expérimentalement par électrophorèse et dépend uniquement des propriétés de la surface du solide dans le milieu. Il est admis que des valeurs absolues de potentiel zêta d'au moins 30 mV sont nécessaires pour avoir une suspension relativement stable (figure 147) [PaSa16, Siur16].

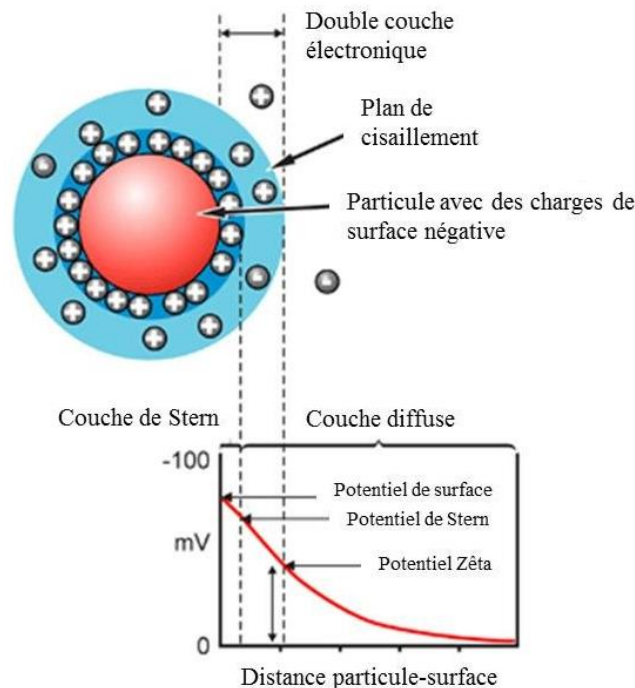


Figure 146 : Représentation schématique du potentiel Zeta d'une particule. Issus de [Siur16].

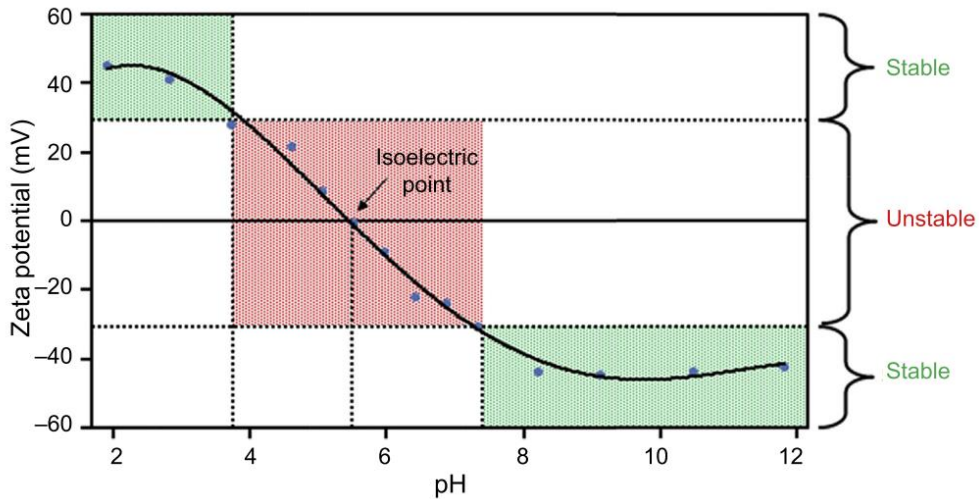


Figure 147: Représentation de la variation du potentiel zêta avec le pH et les zones de stabilité et d'instabilité. Issus de [PaSa16].

Des suspensions chargées à 43% en masse en β -TCP ont été préparées en faisant varier la proportion de DVC (de 0,5 à 4,0% en masse par rapport à la masse de poudre). La poudre, l'eau et le dispersant ont été mélangées jusqu'à dispersion complète des particules céramiques à l'aide d'un mélangeur de paille (Rayneri). Ces suspensions ont ensuite été diluées 100 fois pour réaliser les mesures de potentiel zeta à l'aide du zetamètre (NanoPlus HD Particle Size & Zeta Potential Analyzer, Particulate Systems, Micromeritics). Chaque valeur absolue de potentiel zeta est la moyenne de trois mesures. Les résultats sont visibles à la figure 148. Les pH des différentes suspensions diluées sont également mesurés et reportés à la figure 148.

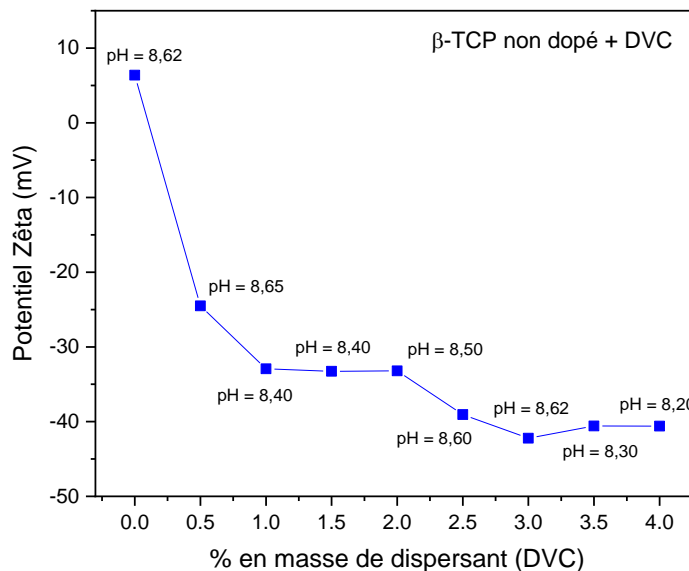


Figure 148 : Potentiel zêta d'une poudre de β -TCP non dopé en fonction du pourcentage en DVC par rapport à la masse de poudre.

La figure 148 indique qu'une valeur absolue de potentiel zêta supérieure à 30 mV est atteinte à partir d'1% en masse de dispersant. Le domaine de stabilité est donc atteint. Le potentiel zêta garde une valeur constante d'environ -32 mV jusqu'à 2% en masse de dispersant. Au-delà de cette valeur, une chute de potentiel zêta est observée pour atteindre une valeur absolue maximum de 42 mV.

En parallèle aux mesures de potentiel zêta, des mesures de viscosité ont également été réalisées car elles sont complémentaires et primordiales pour la réalisation de pâtes extrudables. Une partie théorique sur la rhéologie, définissant différents concepts essentiels et décrivant le déroulement des essais de caractérisation rhéologique, est reprise en Annexe 4.

Trois types de tests ont été réalisés dans ce chapitre pour recueillir les informations nécessaires et complémentaires pour caractériser les pâtes de robocasting produites. Le premier type de test permet d'obtenir la viscosité en fonction du taux de cisaillement afin d'évaluer le comportement rhéofluidifiant ou non des pâtes produites. Le deuxième test consiste à mesurer le comportement viscoélastique d'une pâte à l'aide des tests d'oscillations (G' et G''). Finalement, le dernier test permet d'étudier la thixotropie de la pâte.

Dans un premier temps, afin de compléter les informations obtenues par le potentiel zêta, des tests rhéologiques en rotation ont été réalisés sur les mêmes suspensions de β -TCP, non diluées (43% en masse en β -TCP) (figure 149). L'évolution de la viscosité en fonction du pourcentage de dispersant indique la quantité optimale de dispersant (ici du Darvan[®] C, DVC) à ajouter pour produire une suspension chargée stable. En effet, la viscosité diminue avec l'ajout de dispersant jusqu'à arriver à un minimum. Ce minimum correspond au pourcentage optimal de dispersant. En effet, si la proportion de dispersant continue d'augmenter, une augmentation de la viscosité est observée. Ainsi, sur la figure 149 montrant la viscosité en fonction du taux de cisaillement pour différents teneurs en dispersant, la viscosité la plus faible est atteinte pour une teneur en dispersant égale à 1,5 % massique par rapport à la masse de poudre, correspondant à 0,002 g/m² par rapport à la surface spécifique de la poudre de β -TCP non dopé. Au-delà, la viscosité augmente légèrement avec le taux de dispersant.

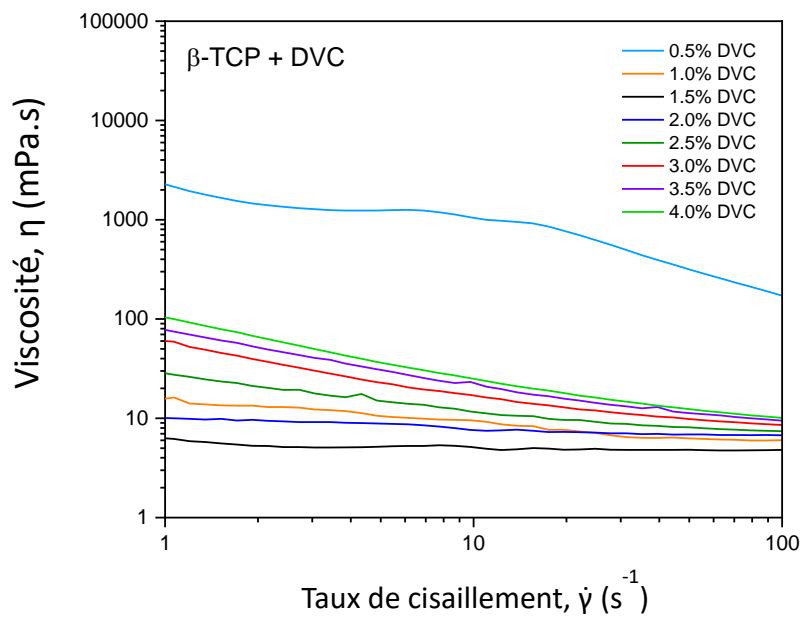


Figure 149 : Variation de la viscosité dynamique de suspensions de β -TCP non dopé en fonction du taux de cisaillement pour différentes teneurs en dispersant (DVC).

Après analyse des courbes de potentiel zêta (figure 148) et de viscosité (figure 149), le pourcentage de dispersant est fixé à 2,0% massique par rapport à la masse de poudre de β -TCP pour les premiers essais de réalisation de suspensions. En effet, ce pourcentage permet à la fois une bonne stabilisation de la suspension (potentiel zêta inférieur à -30 mV) et une viscosité plus faible par rapport à des teneurs en dispersant plus élevées.

4.2.1.2. Épaississant/liant

Après l'optimisation de la préparation de suspensions aqueuses de β -TCP, il convient ensuite d'étudier la préparation de suspensions contenant un épaississant. Typiquement, l'épaississant permet d'augmenter la viscosité de la suspension pour lui conférer un aspect presque pâteux, nécessaire à la mise en forme par robocasting. De plus, les épaississants ont généralement le rôle de liant et apportent une certaine cohésion aux pièces céramiques produites, même avant frittage. L'épaississant peut également aider à optimiser le séchage des pièces céramiques en limitant l'apparition de fissures. Aussi, l'épaississant doit être choisi avec soin afin de pouvoir former des interactions suffisantes avec les particules céramiques mais également être aisément éliminé lors du traitement thermique.

Dans un premier temps, en se basant sur des études traitant de la mise en forme par robocasting de β -TCP au sein de la littérature, l'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC ou hydromellose) a été sélectionné. Celui-ci est un éther de cellulose inerte et viscoélastique (figure 150). Il se présente sous forme de poudre de couleur blanche/beige.

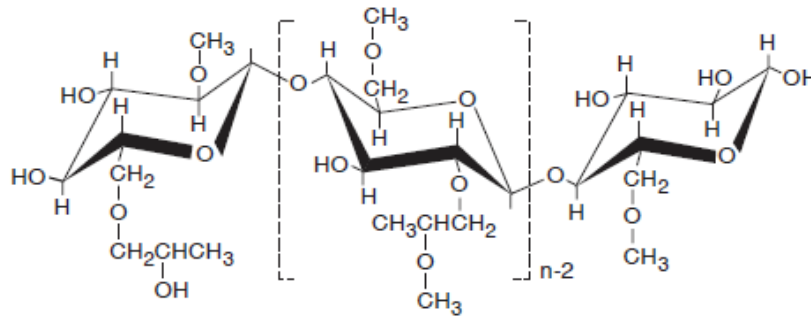


Figure 150 : Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC).

Le HPMC est largement utilisé dans la littérature comme liant pour la production de céramiques à hautes performances, notamment par fabrication additive [HuBl97, JiTa20, MSGT06, ROST14]. En effet, il permet d'augmenter considérablement la résistance des pièces crues et peut être entièrement éliminé par traitement thermique. De plus, la présence de groupements -OH lui permet de former des liaisons hydrogènes ainsi que des hydrogels [CWZZ20, GaPa21].

Différentes solutions aqueuses de HPMC (METHOCEL™ F4M, DuPont) ont été préparées à 0,5 ; 1,0 ; 1,5 et 2,0% massique sans dispersant afin d'analyser l'effet de la teneur en HPMC sur la viscosité. Le HPMC est soluble dans l'eau mais seulement à basse température. Une agitation par un mélangeur de paillasse (Rayneri) a donc été réalisée à température ambiante et les suspensions ont été placées 24 heures au réfrigérateur à 5 °C afin de dissoudre le HPMC. Les différentes suspensions ont ensuite été caractérisées au rhéomètre. Les viscosités mesurées sont représentées à la figure 151. Une nette et régulière augmentation de la viscosité est observée avec l'augmentation de la teneur en HPMC dans la plage de taux de cisaillement d'intérêt pour le robocasting (1-200 s⁻¹, cadre vert figure 151). Ces suspensions présentent également un comportement rhéofluidifiant, ce qui est intéressant pour le robocasting, comme mentionné précédemment.

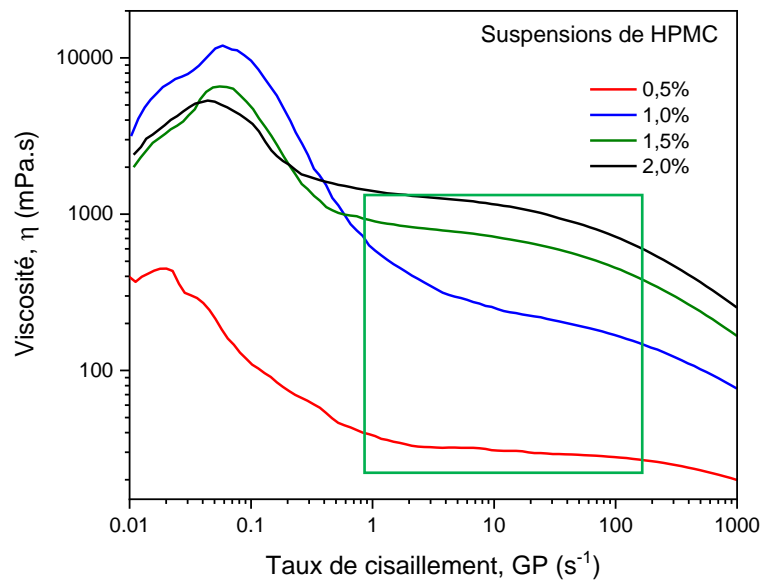


Figure 151 : Viscosité dynamique en fonction du taux de cisaillement pour les différentes suspensions de HPMC.

L'étape suivante consiste à ajouter le dispersant (Darvan®C) et à disperser la poudre de β -TCP non dopé au sein d'une suspension de HPMC. Les suspensions de HPMC chargées à 0,5 ; 1,0 ; 1,5 et 2,0% massique ont toutes été testées. Les suspensions ont été chargées à 40 vol% en β -TCP et avec une teneur de 2,0% massique (par rapport à la masse de poudre) en dispersant. Une agitation a été réalisée jusqu'à dispersion complète des particules céramiques à l'aide d'un mélangeur de paillasse. La viscosité en fonction du taux de cisaillement mesurée pour les quatre compositions est reportée à la figure 152.

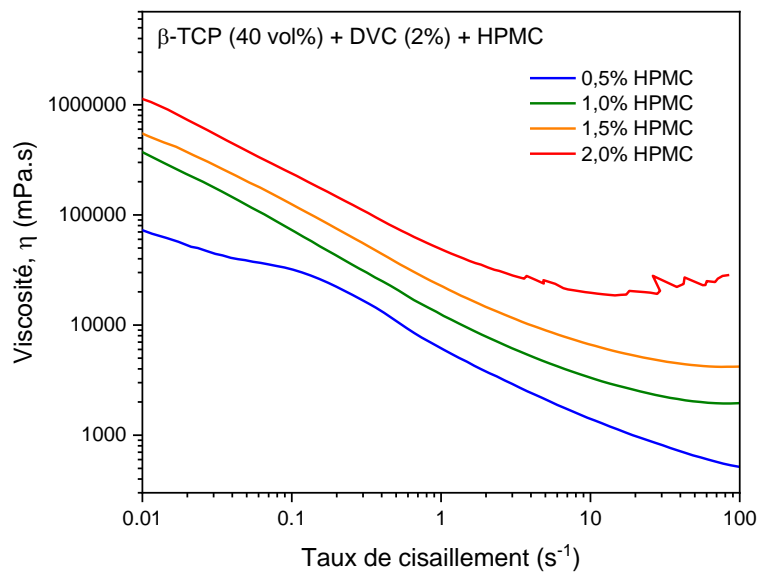


Figure 152 : Viscosité dynamique en fonction du taux de cisaillement pour les différentes suspensions de β -TCP, DVC et HPMC.

L'augmentation régulière de la viscosité observée à la figure 151 avec l'augmentation du taux de HPMC est également visible à la figure 152. La courbe de viscosité de la suspension chargée à 2,0% massique en HPMC semble dévier du comportement régulier des autres compositions à hauts taux de cisaillement ($> 10 s^{-1}$). Cela peut être dû à une perte de l'homogénéité de la suspension produite avec une séparation des composants présents. Il semble que cette teneur de 2,0% massique en HPMC soit trop élevée pour les conditions opératoires et les taux de cisaillement appliqués.

4.2.2. Transformation de la suspension chargée en un système pâteux viscoélastique : floculation

Comme mentionné précédemment, la mise en forme par robocasting nécessite l'utilisation d'une pâte rhéofluidifiante avec une limite d'élasticité suffisamment élevée pour empêcher les changements de forme sur la structure imprimée sous l'action de son propre poids. Par conséquent, les suspensions chargées réalisées jusqu'à maintenant avec du β -TCP, du dispersant et du HPMC ne sont pas encore fonctionnelles pour le robocasting, malgré leur caractère visqueux procuré par l'épaississant. Leur rhéologie doit encore être modifiée pour former des suspensions partiellement floculées où se forme un réseau de particules faiblement liées [MSGT06]. Comme un système dispersant-épaississant/liant-coagulant a été choisi, le coagulant ou floculant utilisé ici est le polyéthylèneimine (PEI). Ce dernier est utilisé pour créer les faibles liens souhaités entre les particules grâce à l'interaction entre ses groupes

amines chargés positivement et les groupes acides carboxyliques chargés négativement du dispersant enrobant les particules de β -TCP. Ces interactions sont représentées à la figure 153.

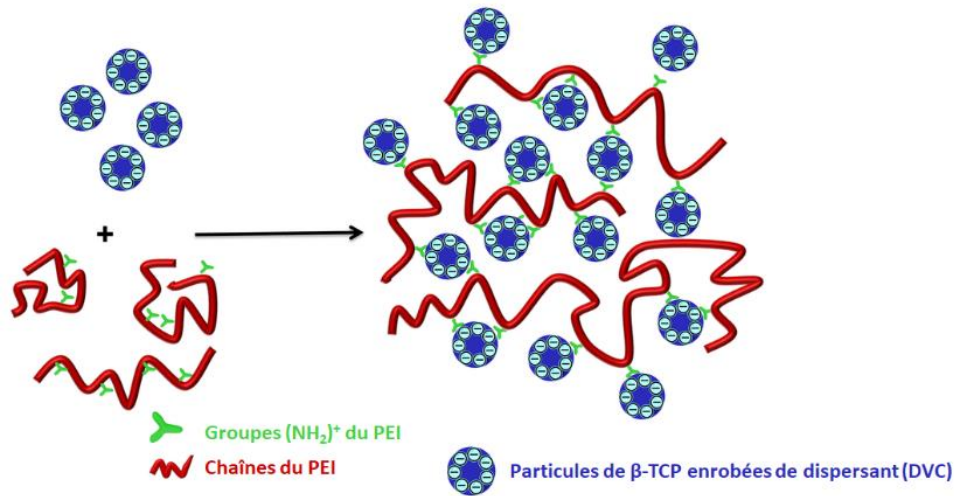


Figure 153 : Représentation des interactions formées entre les groupes amines positifs du PEI et les groupes acides carboxyliques négatifs du DVC enrobant les particules de β -TCP. Repris et modifié de [TSLQ14].

Le PEI est un polymère à motif répétitif composé du groupe amine et d'un espaceur $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ aliphatique à deux carbones (figure 154). Les polyéthylèneimines peuvent se présenter sous formes linéaires ou ramifiées contenant des groupes amines primaires, secondaires et tertiaires. Le PEI est produit à l'échelle industrielle et trouve de nombreuses applications généralement dérivées de son caractère polycationique. Il est notamment utilisé comme flocculant, détergent et adhésif.



Figure 154 : Formule topologique du Polyéthylèneimine (PEI).

Les PEI étant présent sur le marché avec de nombreuses masses moléculaires variables, deux d'entre eux ont été étudiés, l'un avec la masse moléculaire relativement petite de 800 g.mol^{-1} ($M_w \approx 800$ par LS, $M_n \approx 600$ par GPC, Sigma-Aldrich) et l'autre avec la masse moléculaire plus élevée de 2000 g.mol^{-1} ($M_w \approx 2000$ par LS, 50 % massique dans l'eau, Sigma-Aldrich). Ces deux PEI ont été sélectionnés suite à l'étude de Zhao *et al.* [ZXR16] sur le robocasting de nitrure de silicium et l'étude de Michna *et al.* [MiWL05] portant sur le robocasting d'hydroxyapatite. Ces deux PEI sont branchés selon la structure représentée à la figure 155.

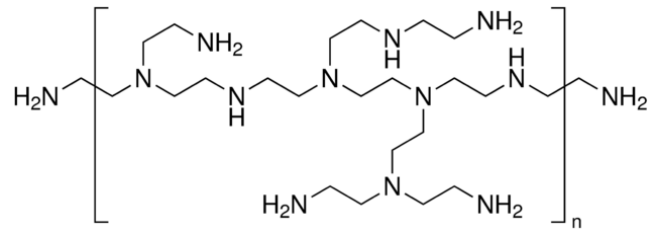


Figure 155 : Représentation de la structure branchée des PEI sélectionnés pour la réalisation des pâtes de robocasting.

Le PEI a été ajouté à la suspension de β -TCP, DVC et HPMC bien dispersée. Le mélange a ensuite été mélangé à l'aide d'un mélangeur de paille. L'effet de floculation du PEI est bien visible puisqu'après mélange, la suspension passe d'un liquide visqueux à une pâte rhéofluidifiante (figure 156).

Le procédé d'élaboration des pâtes de robocasting est schématisé à la figure 156, reprenant la dispersion de la poudre avec le DVC dans une solution de HPMC et, finalement, l'ajout de PEI pour former une pâte viscoélastique.

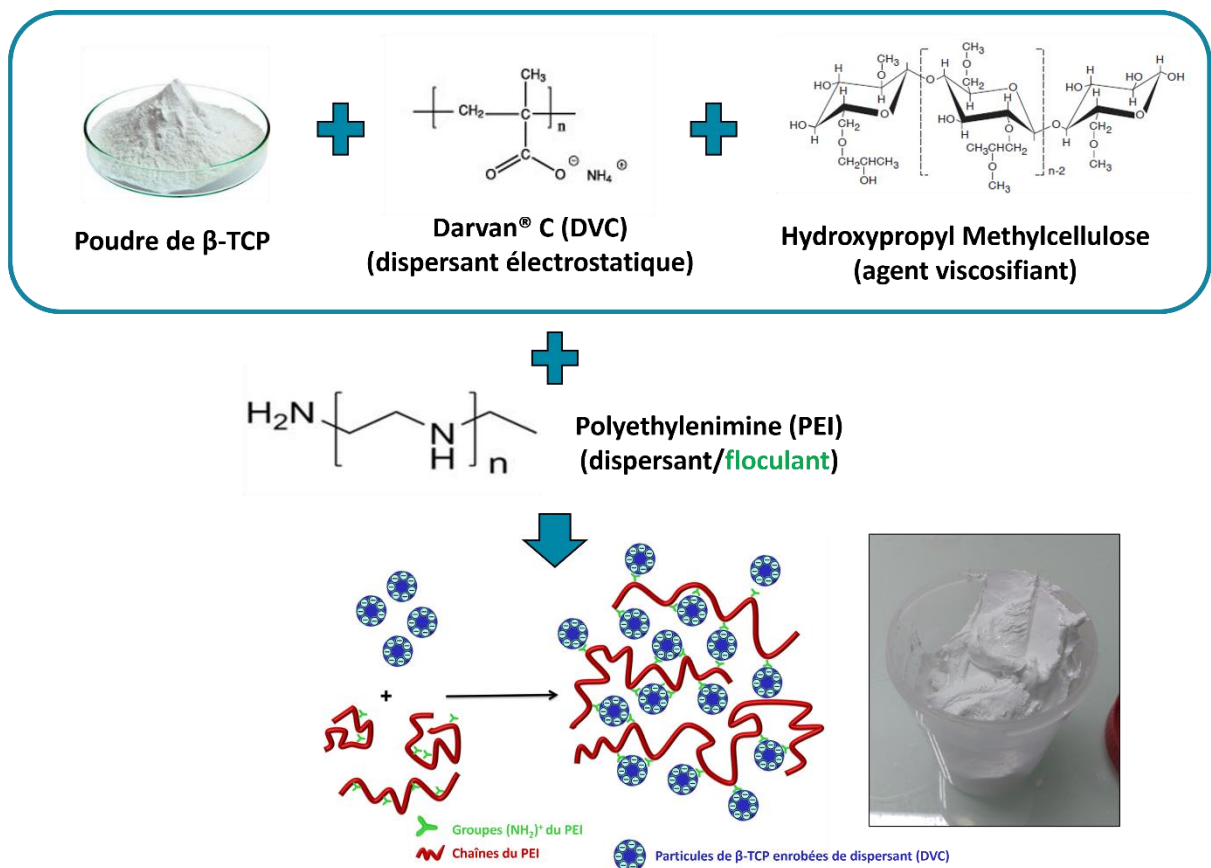


Figure 156 : Schématisation de la réalisation des pâtes de robocasting à base de β -TCP non dopé, de DVC, de HPMC et de PEI.

Les modifications des propriétés rhéologiques en fonction du type de PEI utilisé ainsi que sa teneur dans les pâtes ont été étudiées, à partir de suspensions chargées à 40 vol% en β -TCP non dopé avec 2,00% massique en DVC (par rapport à la masse de poudre) dispersées dans

des solutions aqueuses à 1,00% massique en HPMC. Après plusieurs essais, il semble qu'il ne soit pas possible d'ajouter plus de 0,25% massique de PEI au sein de ces suspensions car ces dernières deviennent trop visqueuses, sèchent et ne sont plus manipulables pour les mesures rhéologiques ou pour l'impression.

L'évolution du module de stockage G' en fonction de la contrainte de cisaillement pour différents pourcentages des deux PEI est représentée figure 157 (a).

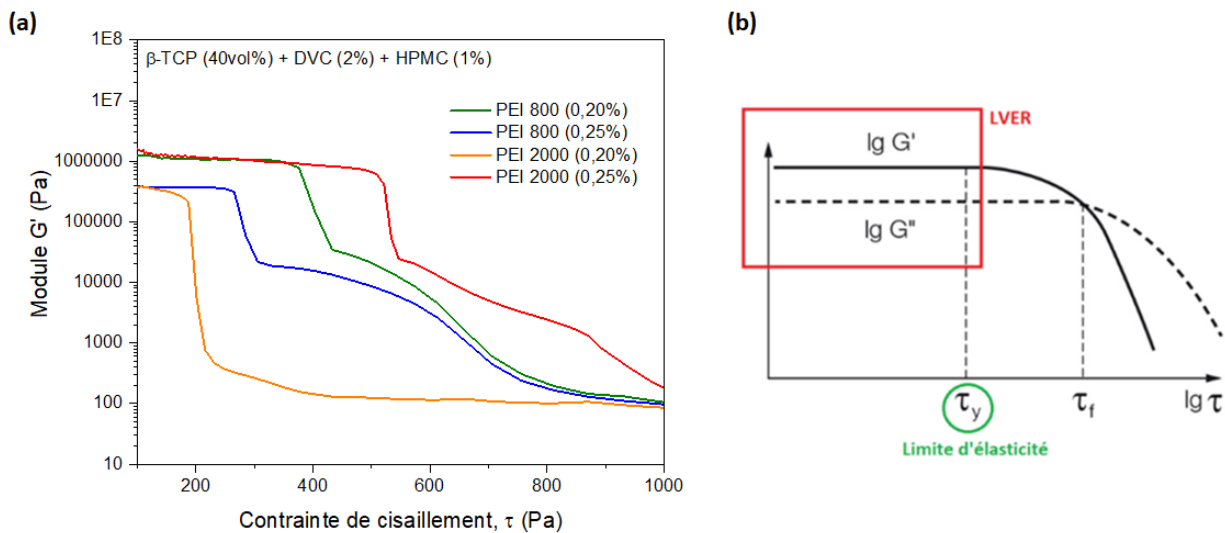


Figure 157 : (a) Evolution du module de stockage G' en fonction de la contrainte de cisaillement pour différents pourcentages des deux PEI ; (b) Exemple théorique de l'évolution du module de stockage G' en fonction de la contrainte de cisaillement pour définir la région viscoélastique linéaire (LVER) [WEB10].

Ces quatre compositions avec deux PEI différents permettent d'obtenir des pâtes présentant une large gamme de la région viscoélastique linéaire (LVER, figure 157 (b)) et de valeurs de limite d'élasticité. En effet, la composition avec 0,20% massique en PEI 2000 possède la LVER la plus réduite avec une limite d'élasticité aux environs de 200 Pa. Si le PEI 2000 est ajouté à hauteur de 0,25% massique, la LVER est drastiquement augmentée avec une limite d'élasticité correspondante proche de 550 Pa. L'effet d'un faible ajout supplémentaire de PEI 2000 provoque donc une augmentation de la viscosité et du caractère viscoélastique de la pâte produite. Concernant le PEI 800, les deux compositions l'incluant se situent à des longueurs de LVER et de limite d'élasticité intermédiaires. Il est clair que l'ajout supplémentaire de PEI 800 (de 0,20 à 0,25%) provoque ici une réduction de la LVER ainsi que de la limite d'élasticité correspondante. Cet effet inverse des pâtes constituées de PEI 2000 pourrait venir d'une réduction de la force des interactions entre le PEI et le dispersant occasionnée par une trop grande teneur en PEI, réduisant ainsi le caractère viscoélastique de la pâte préparée.

Afin de comparer davantage les deux PEI, des mesures thixotropiques ont été réalisées sur les pâtes produites avec 0,20% massique de chaque PEI. Le déroulement de ces mesures ainsi que

les résultats sont représentés à la figure 158. Pour ces mesures à trois intervalles, les différents régimes ont été choisis en se basant sur les courbes de G' en fonction de la contrainte de cisaillement (figure 157). Le premier et le troisième intervalle sont réalisés à une contrainte de cisaillement dans la LVER tandis que le deuxième intervalle est réalisé à une contrainte au-delà de la limite d'élasticité.

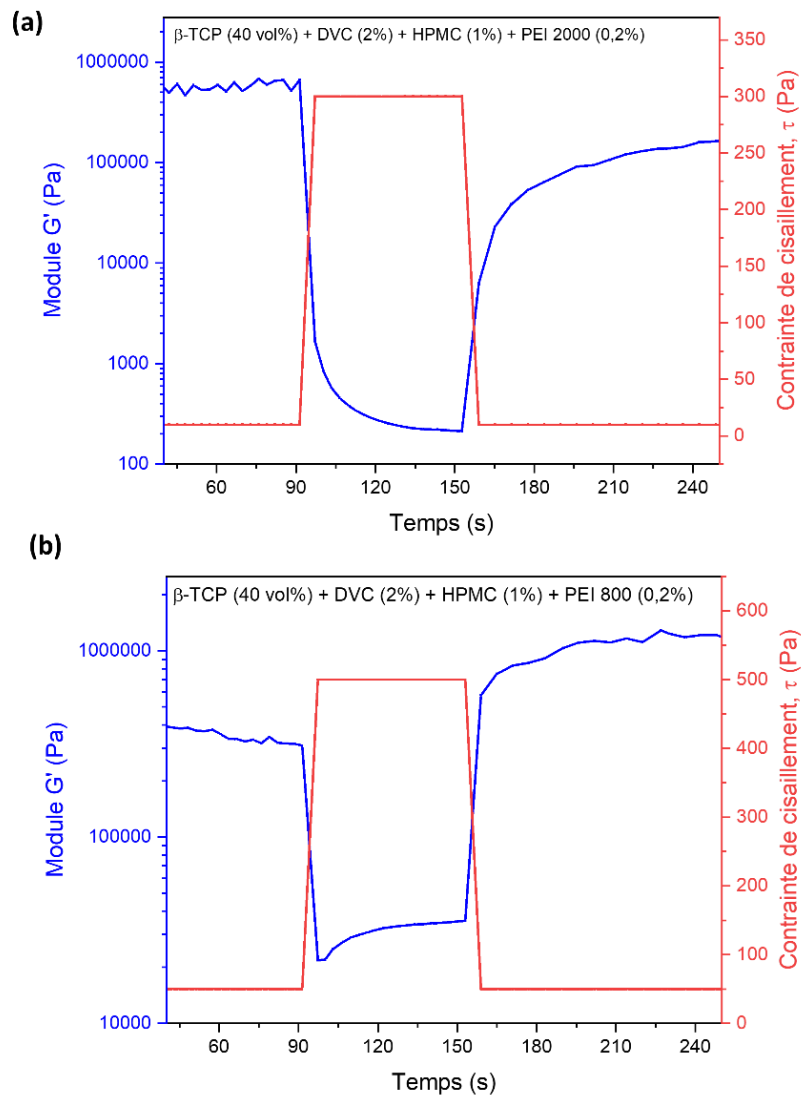


Figure 158 : Tests de thixotropie pour les deux pâtes avec 0,2% massique en PEI (a) 2000 et (b) 800.

Deux comportements différents sont ainsi observés. D'abord, concernant la composition avec 0,20% massique en PEI 2000, le module G' après le deuxième intervalle remonte en deux minutes environ à 70% de sa valeur au premier intervalle. Pour la composition avec le PEI 800, la remontée du module G' après le deuxième intervalle est presque instantanée pour atteindre une valeur près de trois fois supérieure à la valeur initiale du premier intervalle. Cette différence de thixotropie montre que la composition avec le PEI 800 peut être soumise

à des contraintes de cisaillement plus élevées et revenir plus rapidement à la rhéologie initiale après arrêt de la contrainte par rapport à la composition avec le PEI 2000. Comme indiqué précédemment, cette propriété est primordiale pour éviter l'affaissement et la déformation des pièces imprimées après extrusion. Le PEI 800 présentant des propriétés rhéologiques bien plus intéressantes, il a donc été sélectionné pour la suite des essais. Le PEI 2000, quant à lui, a été abandonné.

4.2.3. Essais d'extrusion et d'impression à partir d'un dispositif de *laser cladding* modifiée

Suite à la caractérisation rhéologique, il convient de tester le « potentiel imprimable » des pâtes produites. Avant de passer directement à l'imprimante 3D, des premiers essais d'extrusion et d'impression ont été réalisés sur un équipement de *laser cladding* à trois axes dont les déplacements peuvent être automatisés. Cet équipement est disponible au Belgian Ceramic Research Centre de Mons. Le *laser cladding* est un procédé de dépôt de matière par lequel une poudre (ou un fil) est fondue et consolidée à l'aide d'un laser afin de revêtir une partie d'un substrat ou de fabriquer une pièce en 3D (figure 159).

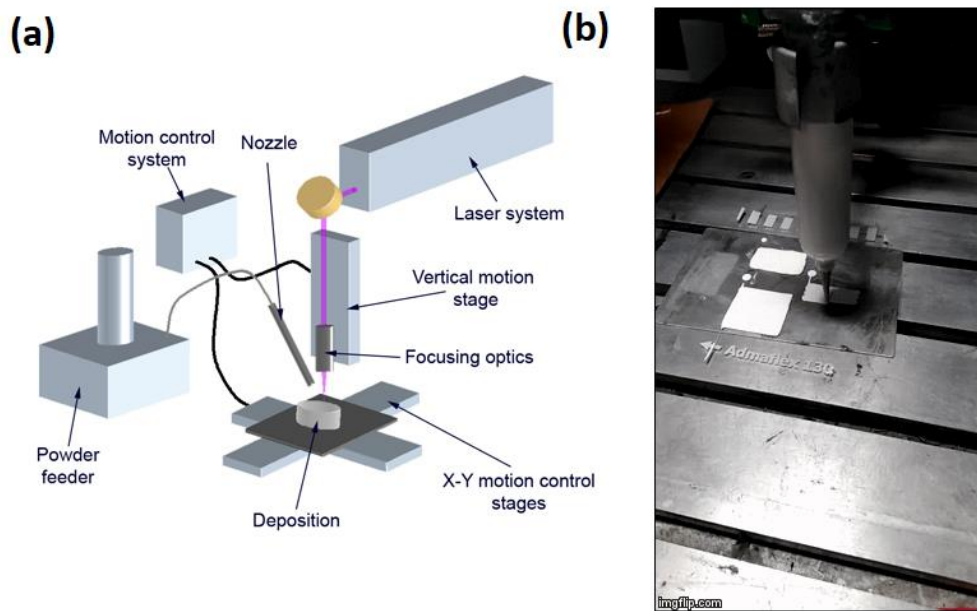


Figure 159 : (a) Schématisation du procédé et de l'équipement de *laser cladding* [WEB11] et (b) montage expérimental pour les essais d'impression.

Dans le cadre de cette étude, la tête laser de la machine a été retirée pour placer une seringue remplie d'une pâte de robocasting. Typiquement, les pâtes sont introduites dans la seringue à l'aide d'une spatule en plastique juste après mélange. La pâte est tassée au fond de la seringue à l'aide de tapotements énergétiques sur un moule en silicone. La pâte est ensuite comprimée dans la seringue retournée afin d'évacuer l'air restant. La seringue remplie est laissée au repos 24 heures avant d'être utilisée.

La pâte à base de β -TCP (40 vol%), de DVC (2,0% massique par rapport à la masse de poudre), d'HPMC (1,0% massique) et de PEI 800 (0,2% massique) a été testée à l'extrusion et à l'impression pour réaliser des macroporeux de type *woodpile* (figure 160 (a)) avec les paramètres suivants : pression 6 bars, vitesse de déplacement 5 mm.s⁻¹, distance intercordons de 1,5 et 3,0 mm et distance seringue-plateau 1,0 mm. Deux diamètres de sortie de la seringue ont été étudiés : 2,0 et 1,2 mm. Un papier plastique d'adhésion (MYLAR, Admatec), traité pour du coulage en bande, est fixé au plateau pour faciliter le décollage des pièces. Les pièces réalisées avec cette pâte et dans ces conditions sont présentées à la figure 160 (b) (buse de 2,0 mm) et (c) (buse de 1,2 mm).

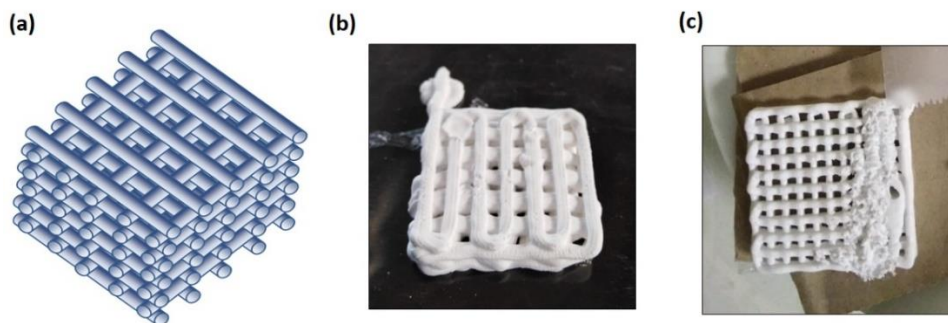


Figure 160 : (a) Représentation de la structure *woodpile* [BePu20] ; (b) et (c) pièces imprimées avec (b) une buse de 2,0 mm de diamètre et (c) une buse de 1,2 mm de diamètre.

Il résulte de ces premiers essais que la pâte est trop visqueuse puisqu'il est difficile de l'extruder avec la buse de 1,2 mm de diamètre. Cette viscosité trop importante génère également l'apparition de défauts, principalement dus à la présence d'air au sein de la pâte. Celle-ci ne peut pas s'écouler correctement dans les conditions fixées et de l'air reste piégé au sein de la seringue. Lors de l'extrusion, cet excédent d'air est évacué et envoyé sur les pièces, les détruisant (figure 160 (c)). Il convient donc de modifier la composition pour diminuer la viscosité et ainsi régler les problèmes d'impression.

Afin de diminuer la viscosité de cette composition, la teneur en épaississant est réduite de 1,0% à 0,5% massique en HPMC. Le comportement viscoélastique de cette composition avec 0,5% en HPMC est comparé avec la pâte à base d'1,0% en HPMC à la figure 161.

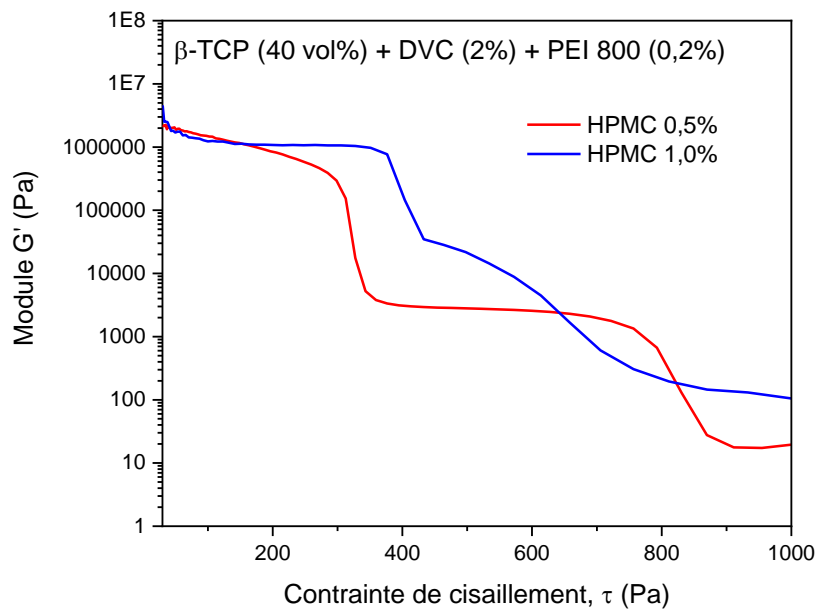


Figure 161 : Evolution du module G' en fonction de la contrainte de cisaillement pour les pâtes à base des suspensions de 0,5 et 1,0% en HPMC.

La réduction de la teneur en HPMC permet de réduire la longueur de la région LVER ainsi que d'abaisser la limite d'élasticité. En effet, la composition avec 0,5% en HPMC possède une limite d'élasticité proche de 300 Pa contre environ 400 Pa pour la pâte avec 1,0% en HPMC. Cet abaissement de la limite d'élasticité devrait être bénéfique pour l'extrusion problématique rencontrée précédemment.

En plus de l'étude de l'évolution du module G' en fonction de la contrainte de cisaillement, il convient de vérifier que la diminution de la teneur en HPMC n'altère pas le bon comportement thixotropique de la pâte. Pour cela, la figure 162 montre le résultat du test de thixotropie pour la pâte avec 0,5% de HPMC.

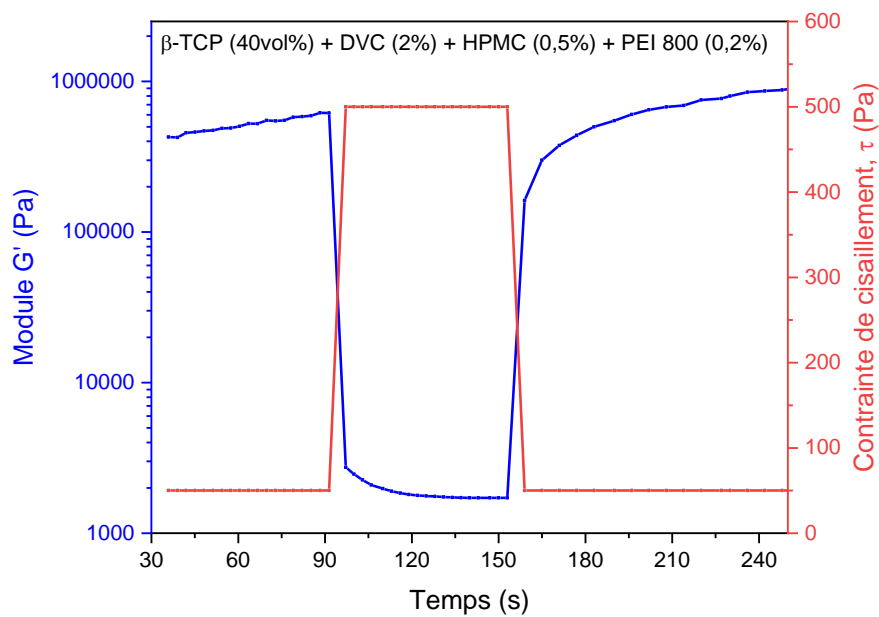


Figure 162 : Test de thixotropie pour la pâte à base de la suspension de 0,5% massique en HPMC.

De la même manière que pour la composition avec 1,0% en HPMC, l'accroissement du module G' après le deuxième intervalle est presque instantané. Une valeur de G' près de deux fois supérieure à la valeur initiale du premier intervalle est atteinte après presque deux minutes. Le comportement thixotropique est donc idéal pour une pâte de robocasting et la diminution de la teneur en HPMC n'a pas altéré ce comportement. Cette nouvelle pâte a donc été testée à l'extrusion et à l'impression avec le dispositif développé sur la machine de *laser cladding*.

Les conditions de ces tests sont les suivantes : pression 5 bars, vitesse de déplacement $5,0 \text{ mm.s}^{-1}$, distance intercordons 1,0 mm et distance seringue-plateau 1,0 mm. Le diamètre de sortie de la seringue est de 1,2 mm. La pâte a été insérée dans la seringue comme décrit précédemment. Les pièces imprimées dans ces conditions sont représentées à la figure 163.



Figure 163 : Impression et pièces imprimées de macroporeux de β -TCP non dopé à partir d'une pâte contenant 0,5% massique en HPMC.

Dans ces conditions, l'extrusion de la pâte est plus régulière que précédemment. Une pièce de plusieurs couches peut être imprimée sans présenter de fissures. Les cordons formés par l'extrusion ne présentent pas de déformation excessive et l'adhésion des couches entre elles est satisfaisante. Cette formulation permet donc l'impression de macroporeux en β -TCP. Cependant, il reste à étudier le comportement de la pièce lors des étapes de traitement thermique (séchage, déliantage et frittage).

4.2.4. Etude des traitements thermiques

Après impression, le séchage des pièces ainsi que leur traitement thermique doivent être maîtrisés afin d'éviter l'apparition de défauts comme des fissures ou un fluage des pièces. Ces étapes font l'objet des parties suivantes.

Séchage

Le séchage de pièces céramiques est particulièrement critique puisqu'un séchage inhomogène peut mener à des déformations et des fissurations des pièces. Une des déformations les plus courantes dans les procédés de mise en forme par robocasting est le *warping* ou gauchissement qui correspond à un décollement de l'objet imprimé. Ce phénomène a surtout lieu sur le pourtour de l'objet mais peut aboutir à un décollement total de la pièce. La direction du *warping* peut changer en fonction de la vitesse de séchage, de la forme de l'échantillon et de la présence de fissures. En effet, les fissurations et le *warping* sont causés pendant le séchage par une contrainte différentielle due à des gradients de pression dans le liquide à sécher ainsi qu'aux inhomogénéités de séchage dans la pièce produite. Lors du séchage d'une pièce céramique crue, une région de surface sèche est créée et le liquide s'étire jusqu'à couvrir la région sèche. Une tension se développe dans le liquide et ceci est équilibré par des contraintes de compression sur la phase solide. Les contraintes de compression provoquent

la contraction du corps et le ménisque liquide reste à la surface. Au fur et à mesure du séchage, les particules deviennent plus denses et le corps devient plus rigide. Le ménisque liquide à la surface s'approfondit et la tension dans le liquide augmente. Si la tension dans le liquide est uniforme, il n'y a pas de contrainte dans la phase solide. Cependant, lorsque la tension varie dans l'épaisseur, la pièce a tendance à se contracter davantage là où la pression est élevée et la contrainte différentielle provoque un *warping* ou une fissuration (figure 164, (a)). Cela peut être illustré par l'équation présentée figure 164, (b) [Raha03].

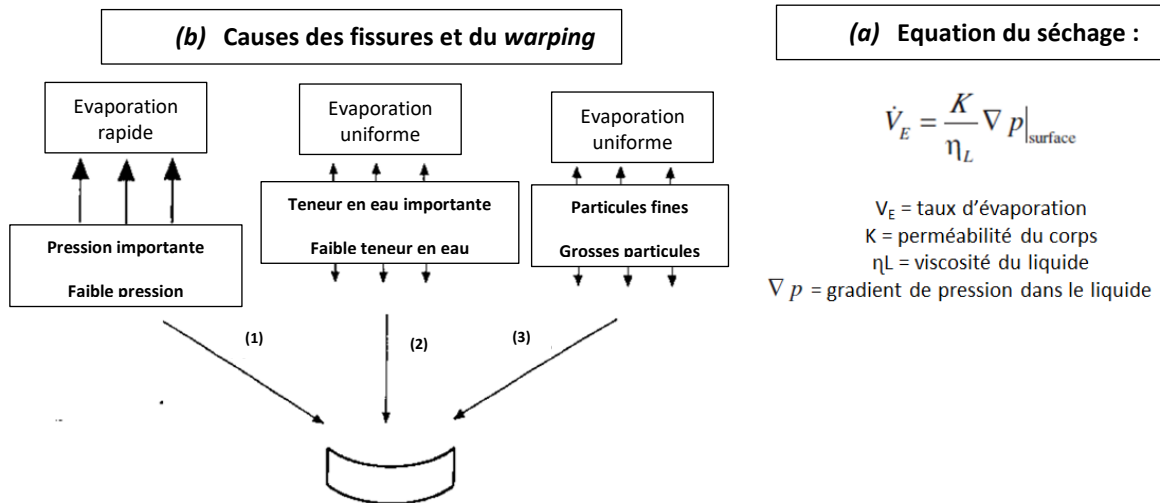


Figure 164 : (a) Schéma illustrant le *warping* pendant le séchage dû à (1) un gradient de pression dans le liquide, (2) un gradient d'humidité dans le corps, et (3) la ségrégation des particules [Raha03] ; (b) équation du séchage [Raha03]

Selon l'équation (figure 164, (b)), un taux d'évaporation rapide conduit à un gradient de pression élevé. Pour éviter qu'il se fissure ou se déforme, le corps doit être séché lentement. Cependant, des vitesses de séchage lentes diminuent le rendement de productivité. Plusieurs pistes peuvent être envisagées pour augmenter les taux de séchage en limitant la fissuration et le *warping*. En se basant sur l'équation (figure 164, (b)), le taux d'évaporation est proportionnel à la perméabilité, K , et cette dernière augmente approximativement comme le carré de la taille de la particule ou des pores. Une approche consiste donc à utiliser une plus grande taille de particule ou des mélanges de particules fines et grosses. Néanmoins, cette approche peut conduire à une diminution de la vitesse de densification lors du frittage et n'est donc pas souvent utilisée. Une autre approche, basée sur une diminution de la viscosité du liquide, η_L , consiste à sécher les pièces à haut taux d'humidité (proche de 100% en humidité relative) à des températures légèrement élevées ($< 70^\circ\text{C}$). L'augmentation de la température entraîne une diminution de η_L et une augmentation de la vitesse de séchage. L'augmentation de la vitesse de séchage est contrecarrée par l'augmentation de l'humidité ambiante. Ainsi, une vitesse de séchage raisonnable est obtenue tout en maintenant un gradient de pression faible dans les pièces. Ce type de séchage se déroule typiquement en plusieurs étapes. Tout d'abord, l'humidité ambiante est élevée puis la température est augmentée. Après séchage,

l'humidité est abaissée et finalement la température est réduite. Malgré un séchage uniforme à vitesse contrôlée, il arrive que les inhomogénéités au sein des pièces générées lors de la mise en forme entraînent des fissures et des déformations. Les régions de la pièce avec une teneur en humidité plus élevée subissent un rétrécissement plus important [Raha03].

Afin d'optimiser le séchage, les pièces sont conservées sous atmosphère humide directement après impression pour éviter un séchage trop rapide. Pour ce faire, les pièces sont disposées au sein d'un dessiccateur fermé dont le fond était rempli d'eau (figure 165). Une fois les pièces placées, le dessiccateur est laissé sept jours dans une pièce climatisée à 20 °C.



Figure 165 : Dispositif de séchage sous atmosphère contrôlée au sein d'un dessiccateur rempli d'eau.

Après un séchage d'une semaine dans ces conditions, un échantillon est analysé par ATG-ATD afin d'étudier la décomposition thermique des composants organiques de la pâte. Cette analyse est représentée à la figure 166.

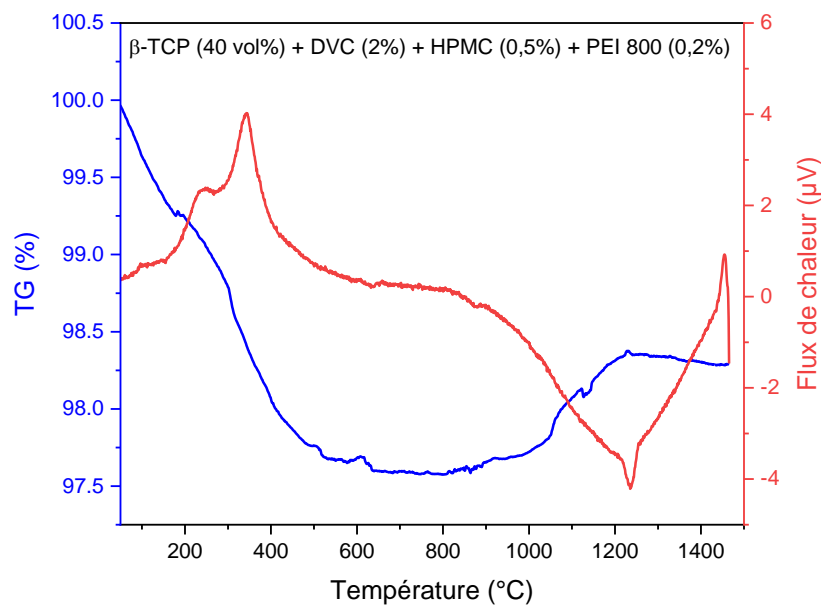


Figure 166 : Analyse ATG-ATD d'une pièce séchée une semaine sous dessiccateur réalisée à partir de la pâte composée de 40 vol% en β -TCP avec DVC (2,0% massique par rapport à la masse de poudre), HPMC (0,5% massique) et PEI 800 (0,2% massique).

La figure 166 met en évidence essentiellement trois phénomènes en dessous de 700 °C qui ont lieu vers 50, 170 et 300 °C. Le premier phénomène correspond à une évaporation de l'eau résiduelle de l'échantillon et se termine vers 100 °C. Une perte de masse d'environ 0,4% est associée au deuxième phénomène, ce qui pourrait correspondre à la dégradation de l'HPMC qui se décompose typiquement vers 140 °C. Le troisième phénomène qui commence vers 300 °C se déroule avec la perte de masse la plus importante (environ 1,5%) et peut être associé à la décomposition du Darvan® C et du PEI qui ont des températures de décomposition proches (230 et 200 °C, respectivement). Finalement, à plus hautes températures, les transformations de phases en α -TCP et α' -TCP observées dans le chapitre 2 sont également visibles ici pour le β -TCP non dopé.

Etant donné la faible teneur en additifs organiques de la pâte de robocasting (environ 2% selon l'analyse ATG-ATD), le frittage a été réalisé sans passer par une étape de déliantage. En effet, le déliantage est une étape longue affectant le rendement de la production de pièces céramiques. De plus, le caractère macroporeux des pièces produites facilite l'évacuation des espèces organiques pyrolysées sans porter atteinte à l'intégrité structurelle de celles-ci. Les pièces séchées ont été frittées directement à 1100 °C pendant trois heures avec une vitesse de montée en température de 300 °C/h. La figure 167 montre une photographie des pièces obtenues après frittage. Des densités relatives variant de 88 à 90% ont été mesurées sur ces pièces par la méthode d'Archimède. L'absence de *warping* et de fissures est également observée.

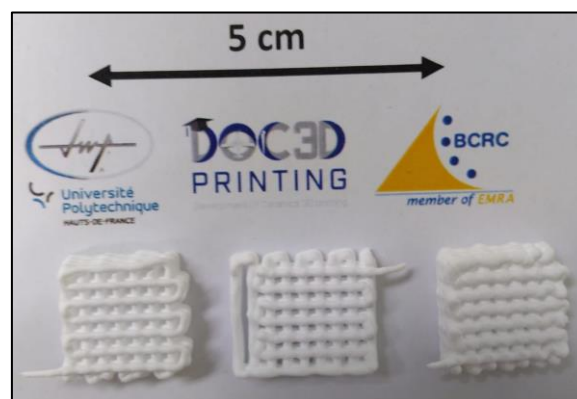
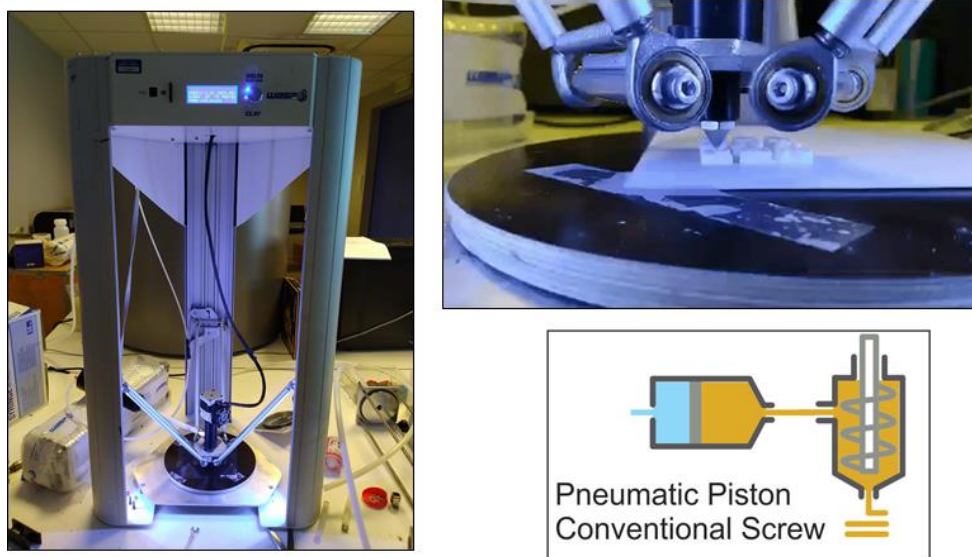


Figure 167 : Pièces de β -TCP réalisées avec le dispositif de *laser cladding* et frittées à 1100°C pendant trois heures, à partir d'une pâte à base de 40 vol% en β -TCP + DVC (2%) + HPMC (0,5%) + PEI (0,2%).

Compte tenu des résultats satisfaisants obtenus avec le dispositif de *laser cladding*, la suite des essais s'est poursuivie à l'aide d'un dispositif commercial dédié à la fabrication additive par robocasting : la Delta WASP 2040 Clay.

4.3. Impression par robocasting à partir du dispositif Delta WASP 2040 Clay

La Delta WASP 2040 Clay est une imprimante 3D céramique produite par la société WASP basée en Italie. Cette imprimante 3D professionnelle est compatible avec l'argile, la porcelaine, le grès ou tout autre matériau céramique sous forme de pâte. Le dispositif peut imprimer des pièces présentant des dimensions maximums de 20 cm de diamètre et 40 cm de hauteur. La résolution de couche est de 0,5 mm maximum et la vitesse d'impression maximale est 150 mm/s. La Delta WASP 2040 Clay utilise un extrudeur LDM WASP Extruder 3.0 pour le dépôt de matériaux fluides denses sous forme de mélange d'argile et de matériaux expérimentaux. Il est équipé d'un système à vis sans fin capable de réguler le débit de sortie du matériau, de permettre une interruption rapide du flux et d'avoir un bon contrôle de la rétraction. L'extrudeur inclut une série de buses en acier de 1,2 ; 1,5 ; 2,0 et 3,0 mm de diamètre ainsi qu'un adaptateur pour buses Luer Lock afin de descendre à des diamètres de buses inférieurs au millimètre. L'extrusion de la pâte céramique repose sur deux méthodes. D'abord, la pâte se trouvant dans la seringue est entraînée sous pression d'air comprimé jusqu'à l'extrudeur. Un fois dans l'extrudeur, la vis sans fin commandée par la machine entraîne de manière fluide et contrôlée la pâte pour l'extruder sur le plateau de fabrication (figure 168). Ce mode d'extrusion diffère de celui du dispositif de *laser cladding* qui ne permet l'extrusion de la pâte que par application d'une pression sur une seringue.



Ruscitti *et al.*, 2020

Figure 168 : Photographies de l'imprimante Delta WASP 2040 Clay utilisée pour les essais de robocasting et schéma représentant le principe d'extrusion [RuTR20].

Les fichiers STL utilisés pour l'impression de pièces sont préparés sur le logiciel Ultimaker Cura (figure 169 (a)). Les différents paramètres à faire varier pour l'impression sont les suivants : la hauteur de couche, la vitesse d'impression, l'écartement des cordons extrudés (pour former

des pièces pleines ou des macroporeux) ainsi que le type d'empilement des cordons. Les autres paramètres comme le débit (100%) et la rétractation (déplacement minimal de rétractation de 2,4 mm pour une hauteur de couche de 1,2 mm) sont fixés afin de limiter le nombre de paramètres variables. Les fichiers STL sont, ensuite, copiés sur une carte SD qui est placée dans l'imprimante pour l'impression.

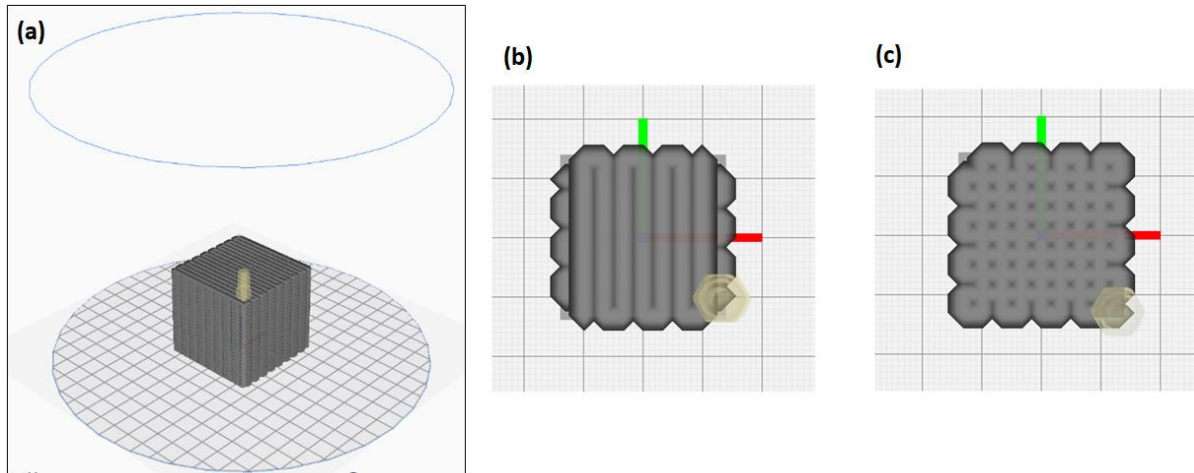


Figure 169 : Capture d'écran de l'interface Ultimaker Cura utilisée pour préparer les fichiers STL d'impression. (a) vue 3D d'une pièce découpée pour l'impression ; (b) empilement de type « zig-zag » et (c) empilement de type « grille ».

Les premiers essais d'impression avec l'imprimante Delta WASP 2040 Clay ont été réalisés à partir de la pâte à base de β -TCP non dopé (40 vol%), de Darvan[®] C (2,0% massique par rapport à la masse de poudre), d'HPMC (0,5% massique) et de PEI 800 (0,2% massique). Après différents essais, il semble qu'une vitesse de 7,5 mm/s soit adaptée à cette composition. Trois pièces ont été imprimées : un parallélépipède rectangle de 2x2x1 cm avec un espace intercordons de 3 mm pour créer une macroporosité, un cube de 2x2x2 cm qui possède également un écartement intercordons de 3 mm et un cube de 2x2x2 cm avec un écartement intercordons de 1 mm pour former un cube plein. Les trois objets ont été imprimés selon un empilement de type zig-zag (figure 169 (b)). La hauteur de couche a été fixée à 1,2 mm, ce qui correspond au diamètre de la buse utilisée ici et une pression de 4 bars a été appliquée pour envoyer la pâte de la seringue jusqu'à l'extrudeur. Les pièces ont été imprimées sur papier MYLAR (Admatec) posé sur une plaque de bois pendant l'impression. Après impression, la pièce et le Mylar sont placés sur une plaque en carton pour une meilleure maniabilité (figure 170 (a)). Après impression, les trois pièces de ce premier essai sont conservées sous atmosphère humide au sein du dessiccateur pendant une semaine puis frittées à 1100 °C pendant trois heures (figure 170 (b)). Les densités relatives mesurées par la méthode d'Archimède sont comprises entre 75 et 80% et sont relativement basses comparées aux tests avec le dispositif de *laser cladding*. De plus, de nombreuses fissures sont observées dans les

pièces ainsi que de légères déformations pouvant être apparentées au *warping* (figure 170 (b)).

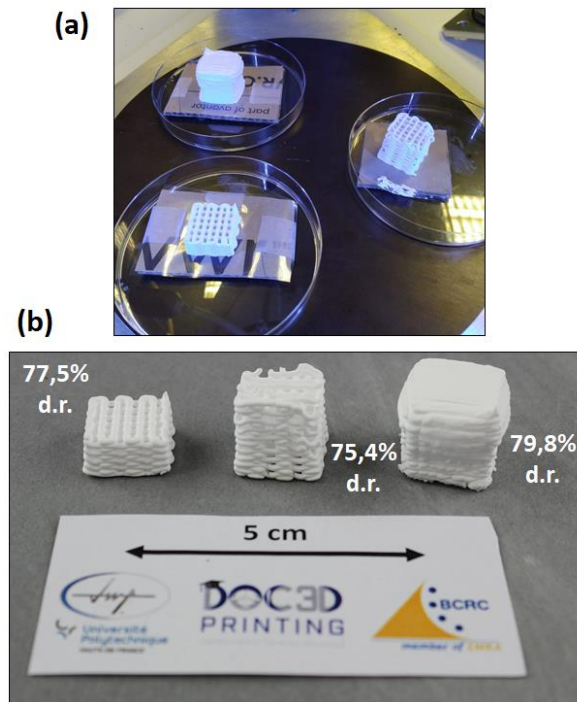


Figure 170 : Photographies de (a) pièces (pièce pleine, pièce 2x2x2cm et pièce 2x2x1cm) après impression et (b) les mêmes pièces après séchage une semaine et frittage à 1100°C pendant trois heures.

Le séchage des pièces semble être la cause de ces défauts puisque ces derniers n'apparaissent pas directement après l'impression et ne sont pas non plus engendrés par le frittage car visibles avant cette dernière étape de post-traitement. Il existe différentes solutions pour optimiser le séchage des pièces imprimées et éviter l'apparition de défauts. Premièrement, il est possible d'ajuster la composition de la pâte en jouant notamment sur le taux de charge et sur les additifs organiques. Ensuite, des méthodes de séchages alternatives peuvent être mises en place (par exemple, le séchage osmotique). Ces différentes solutions sont discutées aux sections suivantes.

4.3.1. Ajustement de la composition pour optimiser l'impression et le post traitement

Différents paramètres peuvent être ajustés pour optimiser le séchage des pièces céramiques imprimées : le taux de charge en β -TCP, la proportion de dispersant et la nature de l'épaississant et du floculant.

Premièrement, le taux de charge en particules céramiques est déterminant pour obtenir des pièces denses et sans fissure. En effet, il doit être le plus élevé possible pour minimiser le retrait global dû au séchage et au frittage. Un minimum d'additifs organiques est aussi idéal pour faciliter leur décomposition, minimisant ainsi les problèmes potentiels de fissuration dus

à la pyrolyse brutale des organiques ou l'apparition d'une porosité excessive. En général, il est considéré qu'un taux de charge en particules solides supérieur à 40 vol% et une teneur en matière organique inférieure à 3 vol% sont nécessaires pour minimiser le retrait lors du traitement thermique [PeZD18]. Etant donné que la pâte n'est initialement chargée qu'à 40 vol%, il paraît intéressant d'augmenter ce taux de charge.

Afin d'augmenter le taux de charge tout en gardant une viscosité faible, la teneur en dispersant est variée de 2% à 3% massique par rapport à la masse de poudre. En effet, avec 2% massique de dispersant, il n'est pas possible d'obtenir une pâte idéale avec un taux de charge supérieur à 40 vol%. Pour augmenter le taux de charge en β -TCP, une augmentation du taux de dispersant est nécessaire. En effet, selon la figure 148 présentant l'évolution du potentiel zêta en fonction de la teneur en dispersant, une teneur de 3% massique en Darvan® C permet d'atteindre un minimum de potentiel zêta (-42 mV). Ce potentiel correspond à la stabilisation maximale du système dans les conditions testées. De plus, une comparaison du caractère viscoélastique pour une pâte chargée à 40 vol% avec 2% et 3% en dispersant est présentée à la figure 171.

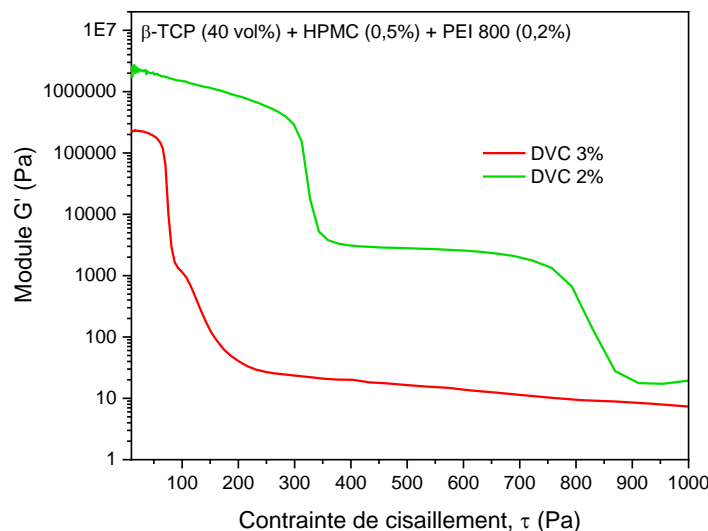


Figure 171 : Comparaison de l'évolution du module G' en fonction de la contrainte de cisaillement pour une pâte chargée à 40 vol% avec 2% et 3% massique en dispersant.

Une réduction drastique du module G' et de la limite d'élasticité est observée pour 3% en DVC par rapport aux valeurs obtenues avec une teneur de 2% en DVC. Cela confirme la diminution de la valeur de potentiel zêta observée à la figure 148. Une teneur en 3% en DVC pour cette poudre de β -TCP non dopé permet une stabilisation optimale des particules en suspension et la viscosité s'en trouve réduite. Cette observation est intéressante puisqu'avec cette teneur de 3% en dispersant, il est donc possible de charger davantage les pâtes de robocasting en

poudre de β -TCP, tout en limitant l'augmentation de viscosité. Par conséquent, une teneur de 3% en DVC est conservée pour la suite des essais. De plus, pour l'utilisation d'autres poudres que le β -TCP non dopé, la teneur en dispersant doit être adaptée à la surface spécifique des poudres.

Dans le but d'optimiser davantage la composition de la pâte et du taux de charge, une étude de la littérature a été réalisée afin d'identifier des additifs organiques plus adaptés. En effet, il semble qu'un taux de charge de 40 vol% en β -TCP corresponde à une valeur limite dans le cas de l'utilisation du HPMC, des taux de charge plus élevés produisant des pâtes trop sèches et cassantes. Cette recherche bibliographique a permis de sélectionner le carboxyméthylcellulose (CMC) comme potentiel remplaçant pour le HPMC. Ce dernier possède une structure similaire au HPMC, hormis la fonction en fin de chaîne (une fonction acide carboxylique au lieu d'une fonction alcool pour le HPMC) (figure 172). Cette fonction acide carboxylique est également présente sur la molécule de DVC (figure 145). C'est cette dernière qui fournit principalement le caractère de répulsion électrostatique au dispersant. Par conséquent, l'utilisation d'un épaississant avec cette fonction pourrait créer une complémentarité avec le DVC qui est une molécule beaucoup plus petite ($M_w = 10000$ à 16000) comparée au CMC ($M_w = 250000$). Le DVC possède plutôt une action de stabilisation électrostatique de par la petite taille de sa chaîne polymère tandis que le carboxyméthylcellulose (CMC) possède des chaînes plus longues qui peuvent agir, en plus, comme stabilisation par encombrement stérique. Les deux types de stabilisation (figure 144) pourraient ainsi être utilisés ici. Un autre avantage du CMC est sa capacité à ne pas former des hydrogels comme le HPMC en raison de l'absence de groupes -OH. En effet, les hydrogels sont connus pour avoir un énorme pouvoir absorbant de l'eau. Or, cette absorption peut être néfaste pour les pâtes produites qui se retrouvent presque asséchées, perdant ainsi leur potentiel extrudable et imprimable. Etant donnée la rétention d'eau bien inférieure du CMC par rapport à l'HPMC, son utilisation pourrait permettre de limiter l'assèchement excessif des pâtes de robocasting [CWZZ20, JiTa20, Josh11].

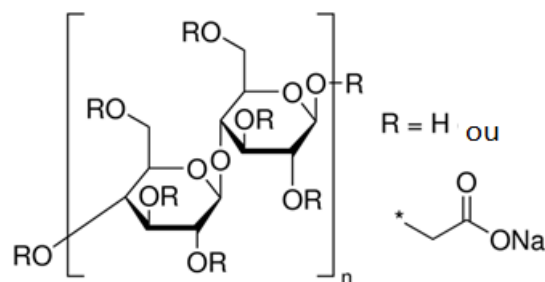


Figure 172 : Carboxyméthylcellulose (CMC).

L'idée a donc été d'étudier l'effet du CMC sur la viscosité, la viscoélasticité et la thixotropie des pâtes ainsi que sur l'impression et le post-traitement des pièces. Les solutions de CMC ($M_w \sim 250,000$, Sigma-Aldrich) ont été préparées de la même manière que les solutions de HPMC (0,5 ; 1,0 et 2,0% massique) et leurs viscosités sont comparées à la figure 173.

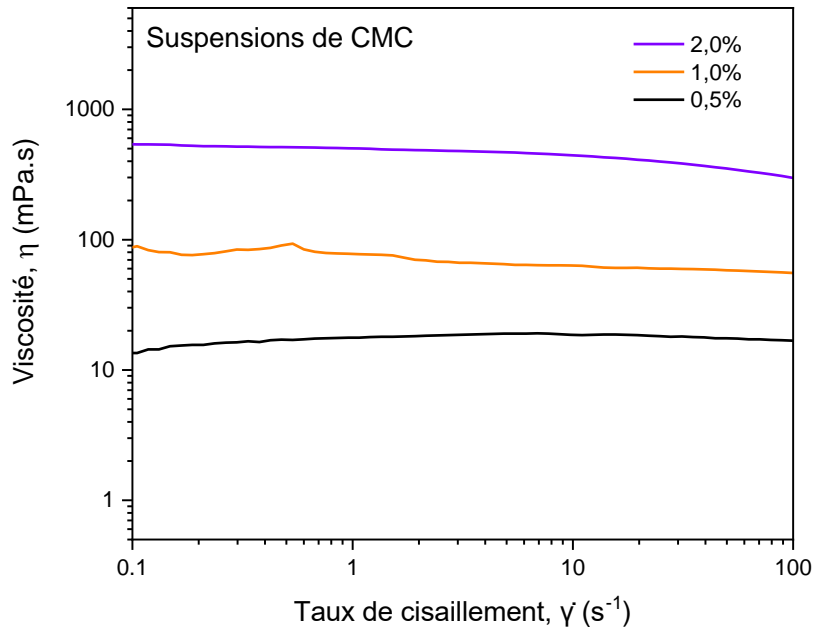


Figure 173 : Viscosité dynamique en fonction du taux de cisaillement pour les solutions de CMC chargées à 0,5, 1,0 et 2,0 %massique.

Une augmentation de viscosité est observée avec l'ajout de CMC comme c'était le cas pour les suspensions à base d'HPMC. Cependant, les suspensions à base de CMC présentent un comportement newtonien puisque la viscosité reste globalement la même quel que soit le taux de cisaillement appliqué.

Les suspensions de CMC ont ensuite été chargées en β -TCP et en dispersant. L'évolution de la viscosité en fonction du taux de cisaillement pour ces suspensions est représentée à la figure 174. Une nette augmentation de viscosité est observée lorsque la teneur en CMC augmente, ce qui est cohérent avec les résultats de la figure 173. Un comportement rhéofluidifiant et régulier est observé sur les trois courbes de viscosité comme à la figure 151 avec l'ajout de HPMC.

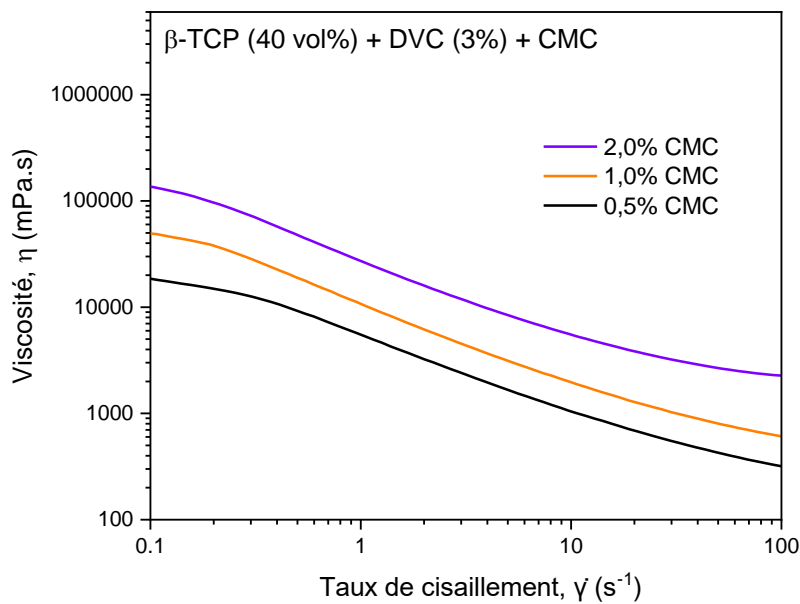


Figure 174 : Viscosité en fonction du taux de cisaillement pour les suspensions de CMC chargées à 0,5, 1,0 et 2,0 %massique en β -TCP.

En comparant les courbes de viscosité pour les suspensions à base de HPMC (figure 152) avec celles des suspensions à base de CMC (figure 174), une diminution globale de la viscosité est observée avec le CMC à mêmes teneur et taux de cisaillement. En effet, pour un taux de cisaillement de 100 s^{-1} , la pâte à base de 0,5% massique en HPMC possède une viscosité de 525 mPa.s alors que la pâte à base de 0,5% en CMC possède une viscosité de 325 mPa.s. Au vu de ce résultat, la suite des tests de pâte de robocasting commence directement à partir de la suspension à base de 2% en CMC.

Une pâte de robocasting a donc été préparée à partir de la suspension 2% en CMC avec un taux de charge en β -TCP de 45 vol% et 3% massique (par rapport à la masse de poudre) en DVC. Une teneur de 0,2% en PEI 800 a été conservée. Cette pâte présente un aspect relativement similaire à la pâte utilisée précédemment à base de HPMC. Les différentes caractérisations rhéologiques sont présentées à la figure 175, la figure 176 et la figure 177. Premièrement, l'évolution de la viscosité de la pâte préparée en fonction du taux de cisaillement est présentée à la figure 175. La pâte est bien rhéofluidifiante dans la gamme testée. Ensuite, l'évolution des modules G' et G'' en fonction de la contrainte de cisaillement est montrée à la figure 176. La région LVER de cette pâte est plus courte que la pâte préparée avec le HPMC et présente une limite d'élasticité près de trois fois inférieure (100 Pa au lieu de 300 Pa pour la pâte avec HPMC). L'absence du HPMC et ses groupes -OH fragilise davantage la pâte réalisée. Cela peut être bénéfique pour l'impression qui nécessite donc moins de pression pour extruder la pâte. Néanmoins, il reste à déterminer si le remplacement du HPMC

par le CMC permet de conserver un comportement thixotrope. Celui-ci est présenté à la figure 177.

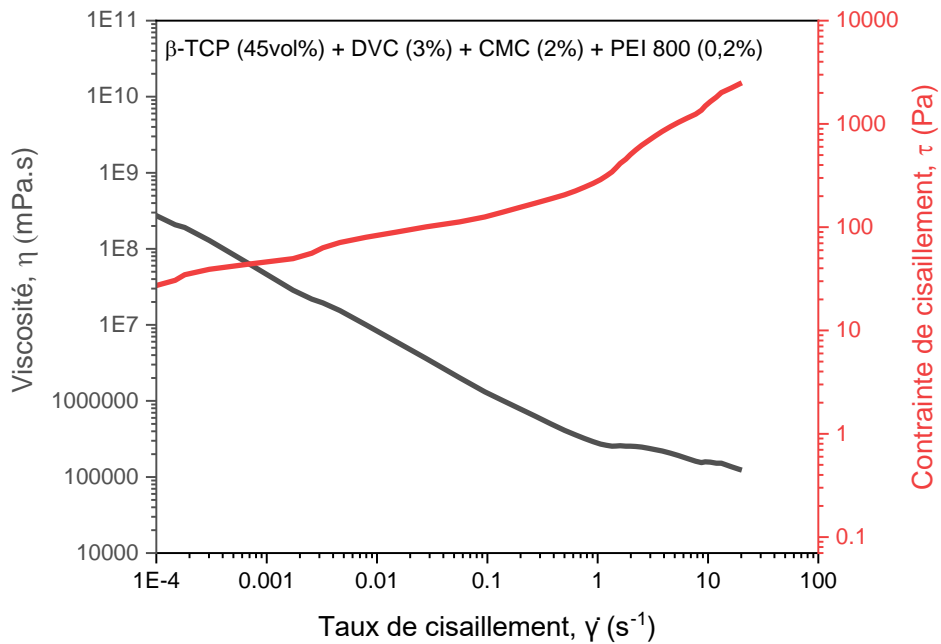


Figure 175 : Viscosité dynamique et contrainte de cisaillement de la pâte à base de β -TCP (45 vol%), DVC (3%), CMC (2%) et PEI 800 (0,2%) en fonction du taux de cisaillement.

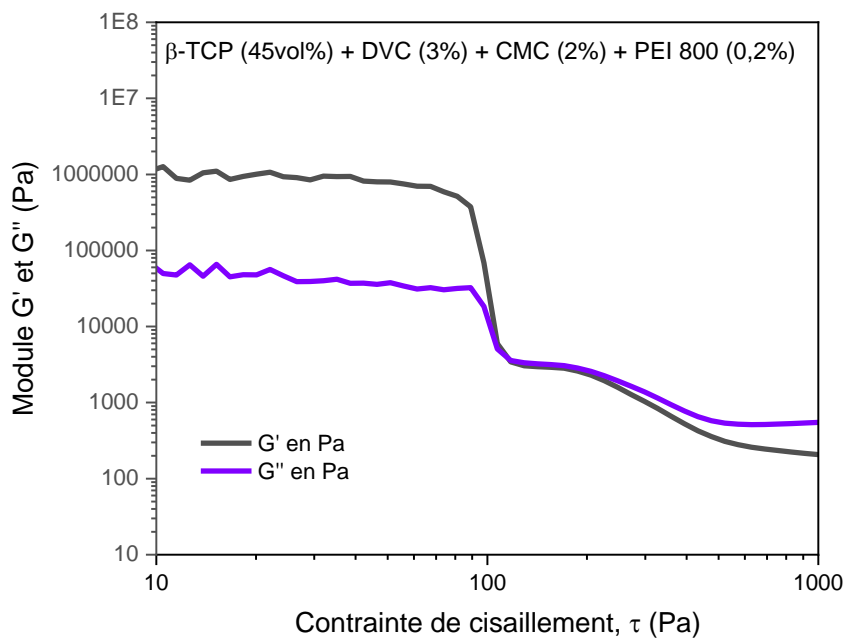


Figure 176 : Evolution des modules G' et G'' en fonction de la contrainte de cisaillement pour la pâte à base de β -TCP (45 vol%), DVC (3%), CMC (2%) et PEI 800 (0,2%).

Le test de thixotropie a été réalisé avec trois intervalles de contrainte de cisaillement : les paliers 1 et 3 à 20 Pa ainsi que le palier 2 à 150 Pa. Cette dernière valeur a été choisie pour se

placer au-delà de la limite d'élasticité détectée à la figure 176 (100 Pa). La pâte à base de CMC présente un comportement similaire à la pâte à base de HPMC avec une remontée presque instantanée du module G' après le deuxième intervalle. Une valeur de G' d'environ 0,39 MPa est atteinte après deux minutes dans le troisième intervalle pour une valeur d'environ 0,24 MPa dans le premier intervalle. Le comportement thixotropique est donc idéal pour une pâte de robocasting et le remplacement du HPMC par le CMC n'altère pas ce comportement. La pâte à base de CMC a donc été testée à l'extrusion et l'impression avec l'imprimante Delta WASP 2040 Clay.

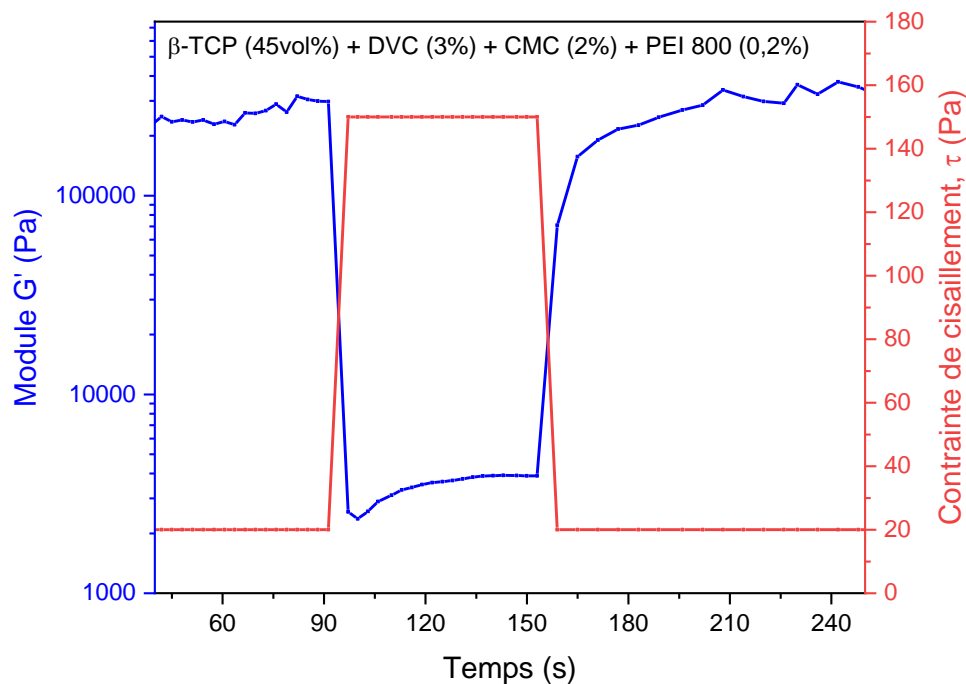


Figure 177 : Test de thixotropie pour la pâte à base de β -TCP (45 vol%), DVC (3% massique par rapport à la masse de poudre), CMC (2% massique) et PEI 800 (0,2% massique).

Deux types de pièces ont été imprimées avec la pâte à base de β -TCP non dopé (45 vol%), DVC (3% massique par rapport à la masse de poudre), CMC (2% massique) et PEI 800 (0,2% massique) et sont présentés figure 178. Le premier type de pièce est un parallélépipède rectangle macroporeux de 1,5x1,5x1,0 cm (écartement intercordons de 3 mm, empilement de type « grille ») et nommé type **grille**. L'autre type de pièce imprimé est un cube plein de 2x2x2 cm (écartement intercordons de 1 mm, empilement de type « ligne ») et est nommé type **cube plein**. Les deux types de pièces sont imprimés avec une hauteur de couche de 1,2 mm et une vitesse d'impression de 7,5 mm/s. Une pression de 4 bars est appliquée pour charger la pâte dans l'extrudeur.

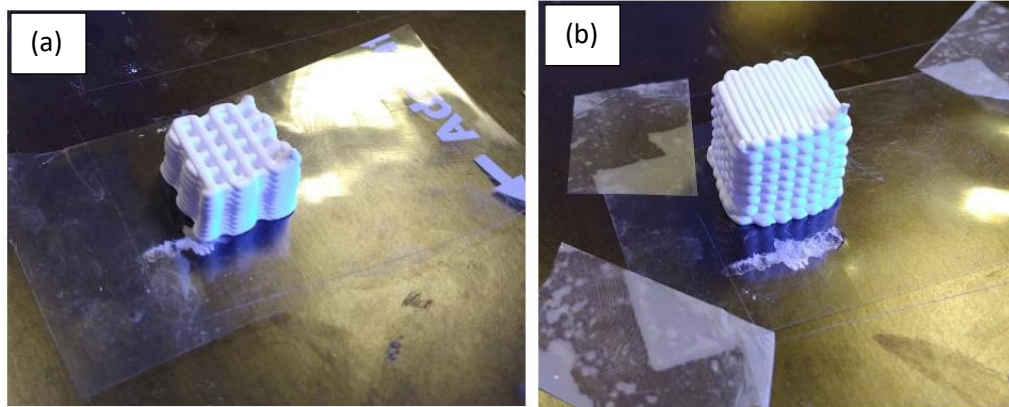


Figure 178 : Photographies des deux types de pièces imprimées avec la pâte à base de β -TCP non dopé (45 vol%), DVC (3% massique par rapport à la masse de poudre), CMC (2% massique) et PEI 800 (0,2% massique) : (a) grille (1,5x1,5x1 cm, empilement « grille ») et (b) cube plein (2x2x2 cm, empilement « ligne »).

L'extrusion a lieu de manière continue sans interruption et les cordons extrudés s'empilent idéalement sans être écrasés. Aucun défaut apparent n'est repéré à la surface des pièces imprimées. La composition de la pâte donne donc des résultats satisfaisants à l'extrusion et l'impression. Cette composition de pâte (**β -TCP non dopé (45vol%), DVC (3% massique par rapport à la masse de poudre), CMC (2% massique) et PEI (0,2% massique)**) sert donc de référence pour la suite des impressions et est nommée **pâte de référence**. Afin de conserver la bonne intégrité des pièces imprimées après séchage et frittage, une méthode de séchage alternative a été testée : le séchage osmotique.

4.3.2. Méthode de séchage alternative : séchage osmotique

Comme expliqué précédemment, les procédés de séchage conventionnels comprennent généralement l'exposition d'une pièce céramique à l'air ou à un gaz/mélange gazeux dans des conditions particulières de température et d'humidité. Cela permet de provoquer l'évaporation contrôlée du solvant (ici l'eau) présent dans la pièce. Cependant, certains types de pièces céramiques sont difficiles à sécher correctement via des procédés conventionnels de séchage en raison des gradients de solvant/eau entraînant un séchage inhomogène entre les différentes régions de la pièce. Quelques exemples de pièces difficiles à sécher sont, notamment, les pièces épaisses, typiquement avec une section transversale au-delà de 2 cm [JaKi99, Trun11]) qui se fissurent souvent car l'intérieur sèche beaucoup plus lentement que la surface. A l'opposé, les plaques minces de céramiques mises en forme par coulage en bande ont tendance à s'enrouler ou à se déformer pendant le séchage car un côté sèche plus vite que l'autre [TJZL07]. Finalement, les pièces complexes qui comprennent une pluralité de régions épaisses, de régions minces, d'arêtes et de bords tranchants sont soumises à des contraintes et à des déformations (fissuration et *warping*) en raison des régions occluses qui

sèchent beaucoup plus lentement que les régions ouvertes [JaKi99]. Les défauts engendrés par ces problèmes de séchage réduisent la valeur et l'utilité des pièces céramiques formées.

Afin de limiter les problèmes engendrés par les procédés conventionnels de séchage sous atmosphère contrôlée pour les pièces complexes, le séchage par dessiccation liquide, aussi nommé séchage osmotique, est utilisé. Avec cette méthode, les pièces à sécher sont immergées dans une solution de polymère liquide concentrée appelée déshydratant liquide. Un liquide déshydratant est défini comme un liquide possédant une affinité osmotique suffisante vis à vis du solvant utilisé dans le procédé de mise en forme pour l'absorber hors de la pièce, sans s'infiltrer de manière significative dans celle-ci. Une différence de pression osmotique entre la pièce et la solution déshydratante liquide provoque le transfert du solvant de la pièce vers la solution (figure 179) [HCAS17, JaKi99].

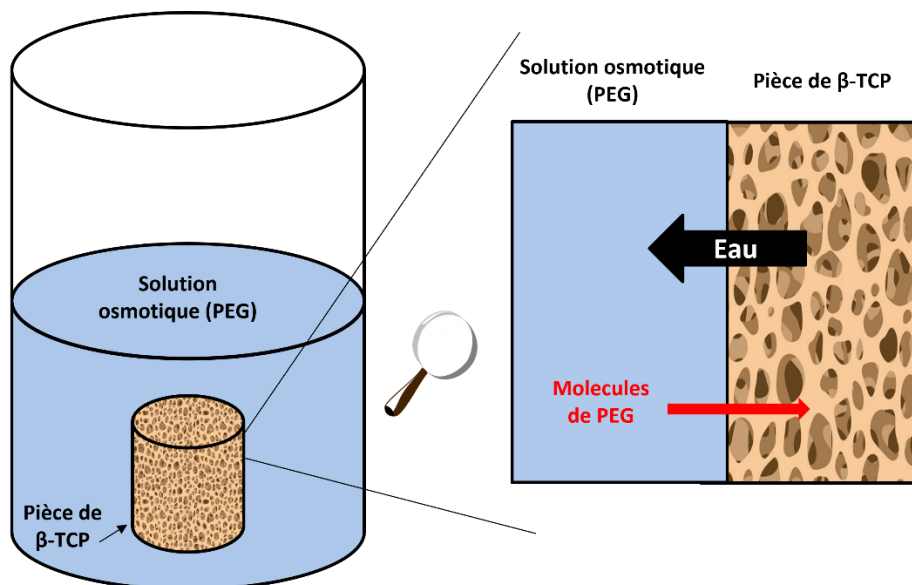


Figure 179 : Schématisation du séchage osmotique d'une pièce de β -TCP à l'aide d'une solution osmotique de polyéthylène glycol (PEG).

La méthode de séchage osmotique offre plusieurs avantages par rapport aux méthodes de séchage conventionnelles. Premièrement, le liquide déshydratant peut être mis en contact avec toutes les surfaces de l'article à sécher. Cela permet d'avoir un milieu de séchage plus uniforme avec cinétique d'absorption plus rapide par rapport aux techniques de séchage à l'air conventionnelles dans lesquelles une exposition uniforme de toutes les surfaces à l'air est difficile, notamment au niveau de la face en contact avec le support de la pièce. L'eau est ainsi uniformément retirée de la pièce, évitant un retrait inhomogène pendant le processus de séchage. Le séchage osmotique peut également accélérer le temps nécessaire pour sécher une pièce jusqu'à l'arrêt du retrait, ce qui est l'étape la plus critique du séchage. En effet, une fois le retrait terminé, la probabilité de fissuration ou de distorsion est considérablement réduite pour la suite du séchage. De plus, la capacité de transport d'eau du déshydratant

liquide est supérieure à celle de l'air humide. Le déshydratant liquide peut fournir un support pour la pièce en cours de séchage. La pièce est effectivement totalement immergée dans ce fluide généralement visqueux qui peut empêcher la déformation de la pièce durant le séchage [HCAS17, JaKi99, Trun11].

Lors du séchage de pièces céramiques, à la fois les particules céramiques et les liants organiques agissent comme une barrière semi-perméable (figure 180). Cela permet au solvant de s'écouler hors des pores de la pièce vers la solution de liquide déshydratant, mais cela empêche également ce dernier de pénétrer dans les pores de la pièce. Pour que cela soit possible, le liquide déshydratant doit avoir une masse moléculaire relativement élevée pour agir comme un dessiccant approprié et être suffisamment volumineux pour ne pas diffuser dans la pièce à sécher. Le liquide déshydratant doit de préférence, soit ne pas diffuser, soit diffuser dans la pièce à une vitesse inférieure à celle de diffusion du solvant hors de la pièce [HCAS17, JaKi99, Trun11].

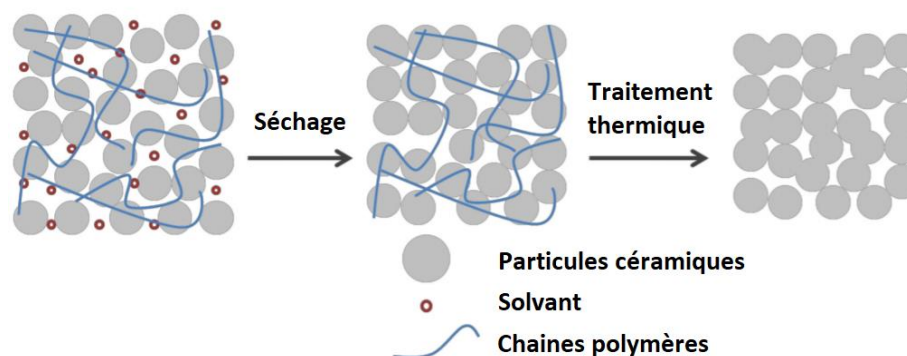


Figure 180 : Représentation schématique du réseau formé par les particules céramiques de β -TCP avec les additifs organiques employés dans la pâte de robocasting, de l'extraction du solvant par l'étape de séchage et de la pyrolyse des composés organiques par le traitement thermique. Repris et modifié de [APKS20].

Il existe de nombreux liquides déshydratants appropriés pour des pièces céramiques mises en forme par coulage, moulage par injection ou par extrusion à base de gel aqueux, comme : le polyéthylène glycol (PEG), le polypropylène glycol (PPG), les polyols, des solutions de polymères tels que les dextrans, les dérivés de la cellulose tels que la méthylcellulose, l'alcool polyvinylique), le polyéthylèneimine, le polystyrène, les acryliques poly (acrylamide) et les polyesters. Evidemment, ces liquides déshydratants peuvent être utilisés avec différentes masses moléculaires et longueurs de chaînes [JaKi99].

Dans la littérature, le séchage osmotique n'a jamais été utilisé pour le séchage de pièces mises en forme par robocasting. Quelques auteurs utilisent des bains d'huile non mouillante pour éviter un séchage non uniforme lors de l'impression mais les pièces sont séchées de manière conventionnelle [MiWL05, MSGT06, ROST14, TWAS18]. Néanmoins, des études ont été réalisées sur le séchage osmotique de pièces céramiques obtenues par *gel casting* [HCAS17,

Trun11]. Trunec [Trun11] et Hammel *et al.* [HCAS17] ont tous les deux étudié l'effet de la masse moléculaire et de la pression osmotique de solutions déshydratantes aqueuses de PEG sur le séchage d'échantillons d'alumine obtenus par *gel casting*. Les résultats de Hammel *et al.* [HCAS17] sont présentés à la figure 50 et montrent clairement que l'idéal est d'utiliser des solutions aqueuses de PEG avec des masses moléculaires importantes et des pressions osmotiques élevées. Dans certains cas, plus de 40 % en masse de l'eau totale par échantillon a été éliminée par le séchage osmotique. Il semble que le PEG 100000 à une pression osmotique de 2,5 mPa permette une perte importante d'eau (environ 31% en masse) tout en empêchant une diffusion importante du PEG à l'intérieur de la pièce (seulement 2% en masse). Il a donc été décidé d'appliquer ces conditions en mettant en œuvre une solution de séchage osmotique à base de PEG.

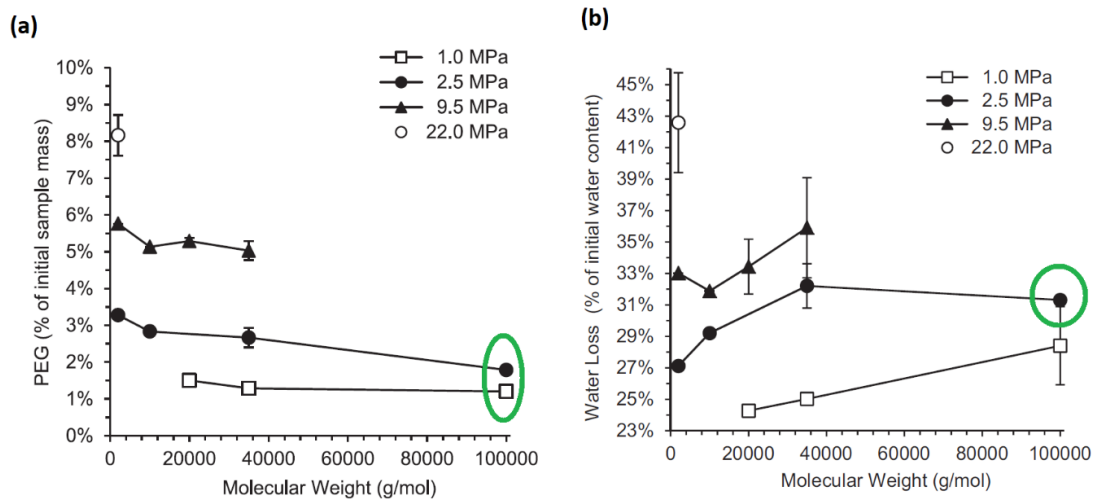


Figure 181 : (a) Quantité de PEG absorbée par les pièces d'alumine après 150 min d'immersion dans des solutions de PEG de différentes masses moléculaires avec des pressions osmotiques variables et (b) pertes d'eau pour les échantillons immergés pendant 150 min dans des solutions de PEG de différentes masses moléculaires avec des pressions osmotiques variables. Repris de [HCAS17].

Pour ce faire, 173 g d'une poudre de PEG 100000 (Sigma-Aldrich, Mv = 100000) ont été dispersés dans 800 mL d'eau distillée à l'aide d'un mélangeur de paille. Après stockage de ce mélange à 4 °C durant 24 heures pour dissoudre entièrement le PEG, la solution a été versée dans un dessiccateur (figure 182). Les pièces ont été imprimées à partir de la **pâte de référence** directement sur des plaques d'alumine de 0,5 mm d'épaisseur pour une meilleure maniabilité lors de toutes les étapes du procédé de séchage osmotique. Elles ont ensuite été immergées, toujours sur le support en alumine, dans la solution de PEG pour une durée de minimum 12 heures.

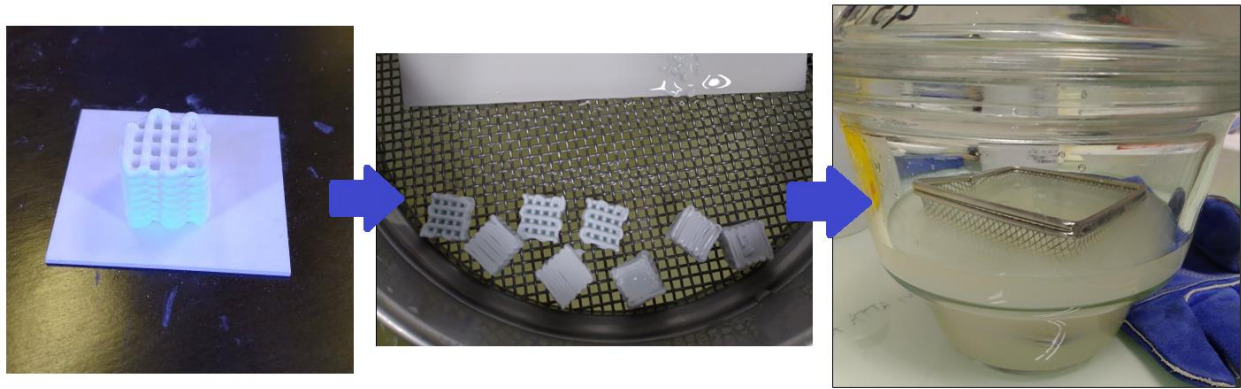


Figure 182: Photographies à différentes étapes du procédé de séchage osmotique employé pour des pièces de β -TCP imprimées par robocasting avec la pâte de référence.

Concernant la détermination de la durée d'immersion, Trunec [Trun11] a montré que la perte d'eau au sein des échantillons séchés est terminée après environ 6 heures d'immersion (figure 183). En effet, la teneur en eau dans les échantillons reste constante après cette période pour une pression osmotique de 4,9 MPa avec différentes solutions de PEG (jusqu'au PEG 80000). La pression osmotique appliquée par l'auteur étant environ deux fois supérieure à celle utilisée dans le cadre de cette thèse, il semble qu'une immersion de minimum 12 heures soit nécessaire ici.

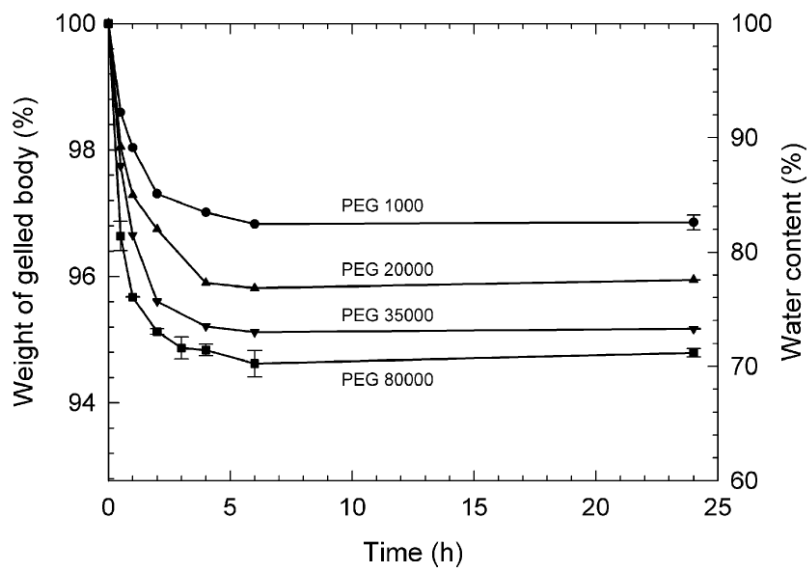


Figure 183 : Pertes de masse d'échantillons d'alumines obtenus par gel casting immergés dans des solutions aqueuses de PEG de poids moléculaires différents en fonction du temps de séchage. La pression osmotique maintenue (4,9 MPa) est la même dans tous les cas. Repris de [Trun11].

Afin de confirmer cette hypothèse, une comparaison avec le séchage conventionnel a été réalisée. Les densités relatives des pièces imprimées, séchées avec les deux techniques et frittées à 1100 °C pendant trois heures sont comparées dans le tableau 36. Les deux séchages ont été réalisés à la même température.

Grilles 45vol%	Séchage osmotique (nuit)	Séchage conventionnel (2 jours)
Densité relative (Archimède)	92,9%	91,7%

Cubes pleins 45vol%	Séchage osmotique (nuit)	Séchage conventionnel (2 jours)
Densité relative (Archimède)	94,4%	95,0%

Tableau 36 : Comparaison entre les densités relatives des pièces (type *grille* et type *cube plein*) obtenues après séchage osmotique et conventionnel.

Deux jours de séchage sous atmosphère humide et 12 heures de séchage osmotique permettent d'atteindre des densités relatives similaires pour les deux types de pièces (**grilles** et **cubes pleins**). L'absence de défaut macroscopique et de déformation est confirmée par l'observation des pièces après séchage et frittage (figure 184). Il apparaît que le *warping* n'est pas observé avec le séchage osmotique et moins de microfissures sont présentes sur l'extérieur des pièces. Une analyse plus poussée des pièces avec la microscopie électronique à balayage (figure 185) ne montre aucune trace de fissure sur les cordons. De plus, ces derniers sont empilés de manière correcte, sans affaissement ni déformation excessive.

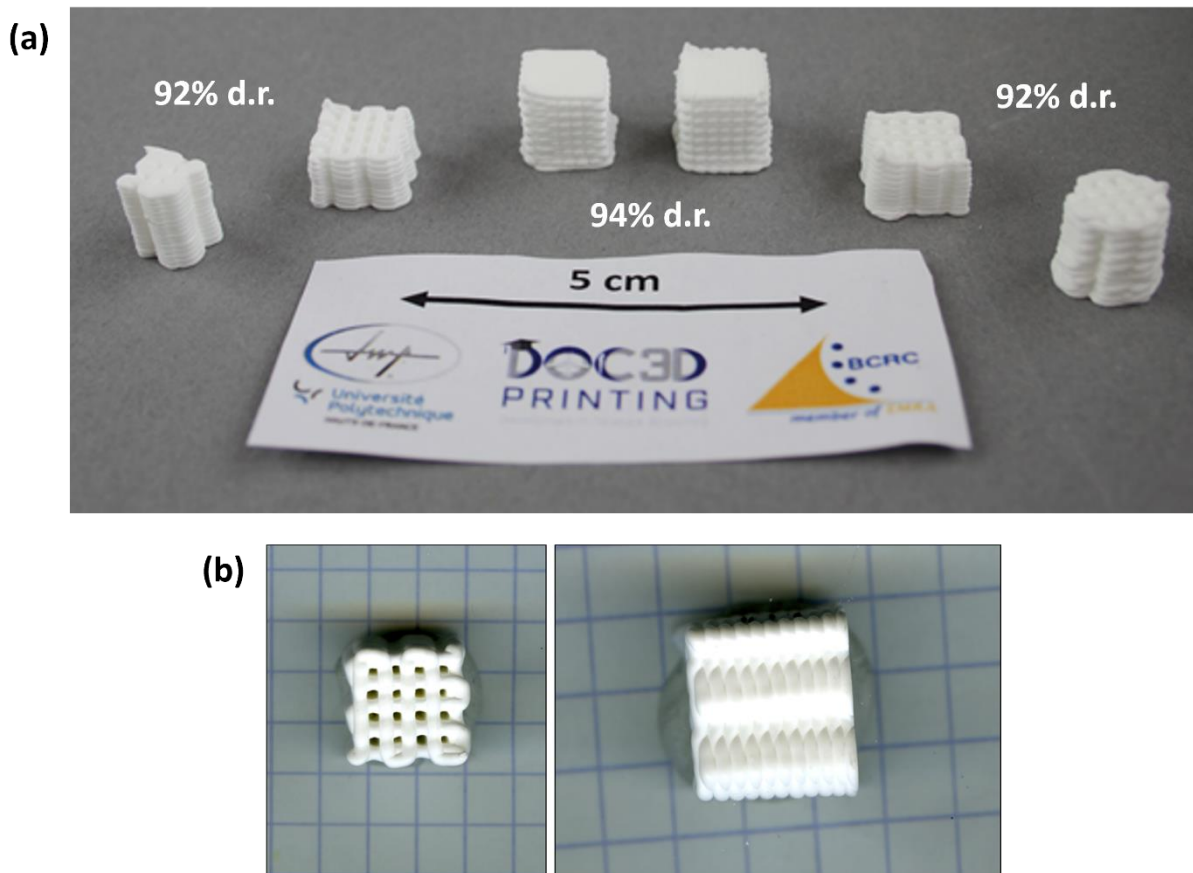


Figure 184 : Photographies de pièces de β -TCP non dopé obtenues avec la pâte de référence après séchage osmotique (12h) et frittage à 1100 °C pendant trois heures (a) différents types de pièces (*grilles* et *cubes pleins*) et (b) zoom sur une *grille*.

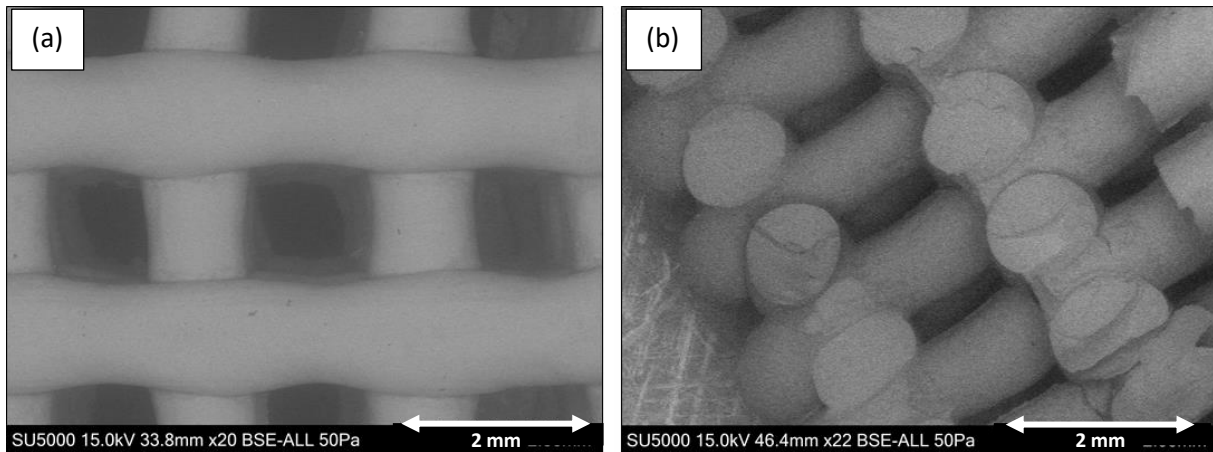


Figure 185 : Micrographies d'une pièce de type grille obtenues avec la pâte de référence après séchage osmotique (12h) et frittage à 1100 °C pendant trois heures. Micrographies prises sur (a) le dessus et (b) sur une coupe transversale après cassure de la pièce.

En raison des résultats satisfaisants obtenus avec le séchage osmotique à base de PEG 100000, cette méthode de séchage a été utilisée pour la suite des essais d'impression, essentiellement à cause des temps réduits de séchage. Ce choix a également été motivé par le transport des échantillons entre l'endroit d'impression des pièces par robocasting (Belgian Ceramic Research Centre, Mons) et le lieu où les traitements thermiques se déroulent (LMCPA, Maubeuge). Une distance d'environ 20 km séparent les deux laboratoires et le transport des échantillons imprimés non traités s'avère délicat pour l'intégrité des pièces compte tenu de leur fragilité. L'utilisation du séchage osmotique permet de fournir un support aux pièces imprimées plongées dans la solution visqueuse de PEG 100000. De plus, le séchage osmotique semble être moins sensible aux variations de températures durant le transport et le stockage des pièces comparé au séchage conventionnel sous atmosphère humide. Finalement, la réduction de la durée du séchage grâce au séchage osmotique est un paramètre important à prendre en considération pour le rendement de production.

Après impression et séchage osmotique (PEG, 12 heures), une analyse ATG-ATD a été réalisée sur un échantillon de pièce imprimée avec la **pâte de référence** afin d'analyser la décomposition du CMC et du PEG 100000. Les résultats de cette analyse sont présentés à la figure 186.

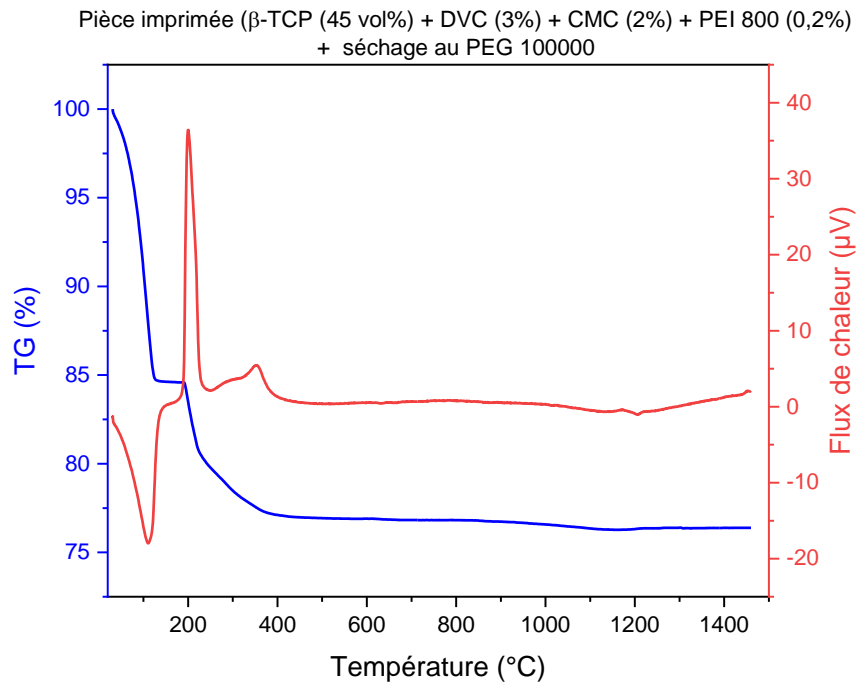


Figure 186 : Courbes ATG-ATD d'une pièce imprimée à l'aide de la pâte de référence.

La décomposition thermique de la pâte de référence à base de CMC est globalement similaire à celle observée à la figure 166 pour la pâte à base de HPMC. La perte de masse globale (environ 22,5%) est plus importante car la quantité d'additifs organiques est plus élevée. De plus, étant donné que la pièce a été immergée dans une solution de PEG 100000 pour le séchage, de l'eau et du PEG sont plus que probablement présents à la surface de la pièce. Les trois principaux phénomènes présents sur la courbe pourraient donc correspondre à la déshydratation (avant 100 °C) de la pièce, à la décomposition du CMC et du PEG (autour de 210 °C) et enfin à la pyrolyse du Darvan® C et du PEI comme expliqué précédemment (figure 166). Cette analyse ATG-ATD confirme donc l'élimination de toutes les espèces organiques présentes, en dessous de 500 °C.

Afin de tester les limites de la pâte de référence, des essais d'impression de pièces plus complexes ont été réalisés. Un exemple est repris à la figure 187 avec l'impression du logo du Groupement Français de la Céramique (GFC). Cette pièce imprimée fait environ 5 cm sur 3 cm avec une hauteur d'environ 1,5 cm. De nombreuses fissures sont présentes sur la première couche de support, malgré une bonne intégrité structurale de la pièce. Ces fissures sont probablement générées lors du traitement thermique puisqu'aucun déliantage n'est appliqué. L'absence d'une étape de déliantage ne pose pas de problème avec des macroporeux puisque les espèces organiques sont facilement évacuées. Cependant, dans le cas de pièces pleines et larges, cette étape est plus délicate puisque les espèces organiques sont moins facilement évacuées, ce qui peut mener à la formation de fissures. De plus, comme la pièce est plus dense

que les macroporeux, les contraintes subies par l'échantillon lors du frittage sont probablement plus importantes, ce qui peut expliquer les fissures. Malgré ces défauts, il est tout de même possible de réaliser des pièces à partir d'un modèle 3D plus complexe. La résolution pourrait être améliorée en réduisant le diamètre de la buse d'extrusion.



Figure 187 : Photographie du logo imprimé, séché et fritté trois heures à 1100 °C (diamètre de buse de 1,2 mm) du Groupement Français de la Céramique (GFC) à partir de la pâte de référence.

Concernant l'amélioration de la résolution, nous avons procédé à des essais d'impression avec un diamètre de buse plus petit de 600 μm (figure 188) et démontré qu'il est possible de diminuer par deux la taille des cordons et de produire ainsi des pièces de type **grille** avec une hauteur de couche de 600 μm au lieu de 1,2 mm précédemment (figure 188 et figure 189).

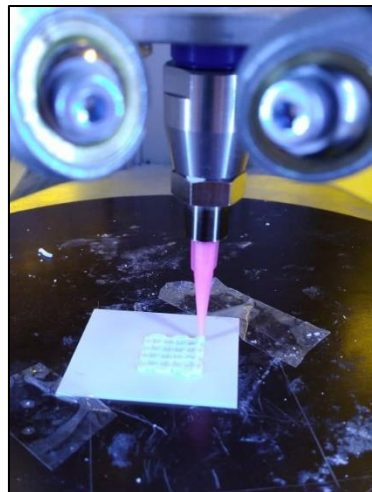


Figure 188 : Photographie prise lors de l'impression d'une pièce de type grille avec une buse d'extrusion de 600 μm avec la pâte de référence.

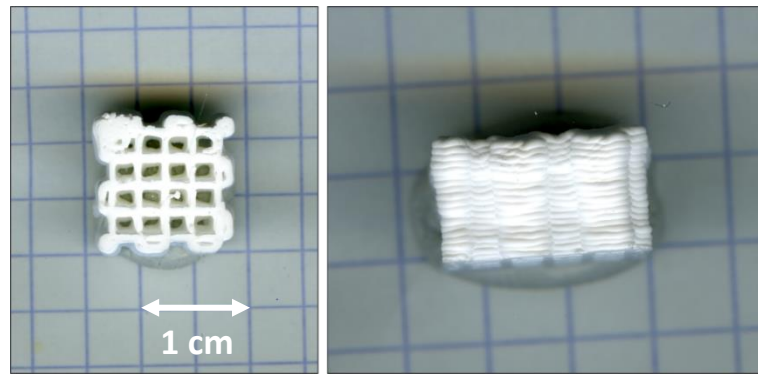


Figure 189 : Photographies d'une pièce de type grille avec une buse d'extrusion de 600 μm avec la pâte de référence après séchage osmotique (12h) et frittage à 1100 °C, trois heures.

4.3.3. Robocasting de poudres de β -TCP dopé

Après des essais concluants de formulation de pâte et d'impression de pièces à partir de poudre de β -TCP non dopé, des essais ont été réalisés avec des poudres de β -TCP dopé. Trois poudres ont été sélectionnées pour ces essais : le co-dopage Mg- Sr (2,0-2,0 mol%), le co-dopage Mg- Sr- Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) et le co-dopage Mg- Sr- Cu- Ag (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%). Etant donné que ces poudres ont des surfaces spécifiques plus élevées que la poudre de β -TCP non dopé (8,5 ; 8,3 et 8,8 m^2/g , respectivement, contre 7,1 m^2/g pour le β -TCP non dopé), la teneur en dispersant a dû être adaptée à la surface spécifique des poudres.

Les surfaces spécifiques plus élevées des poudres dopées rendent plus difficile la préparation des pâtes puisqu'elles sèchent rapidement lorsque le taux de charge atteint 45 vol%. De plus, un grand inconvénient du procédé de mise en forme par robocasting est la sensibilité des pâtes aux conditions extérieures, notamment la température et l'humidité. Ainsi, lorsque ces paramètres varient lors de la préparation des pâtes et des impressions, le comportement rhéologique des pâtes de robocasting produites peut varier, rendant ces dernières plus sèches et cassantes dans certains cas.

Malgré cela, une pâte à base de la poudre co-dopée Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) chargée à 45 vol% a été réalisée avec succès. Celle-ci est nommée **pâte de référence Mg-Sr-Cu** et possède un comportement idéal pour l'impression permettant de produire des pièces de type **grille** avec les mêmes paramètres d'impression que précédemment pour la **pâte de référence** (figure 184). Celles-ci ont été séchées 12 heures dans la solution de PEG et frittées trois heures à 1100 °C. Les pièces obtenues sont présentées à la figure 190.

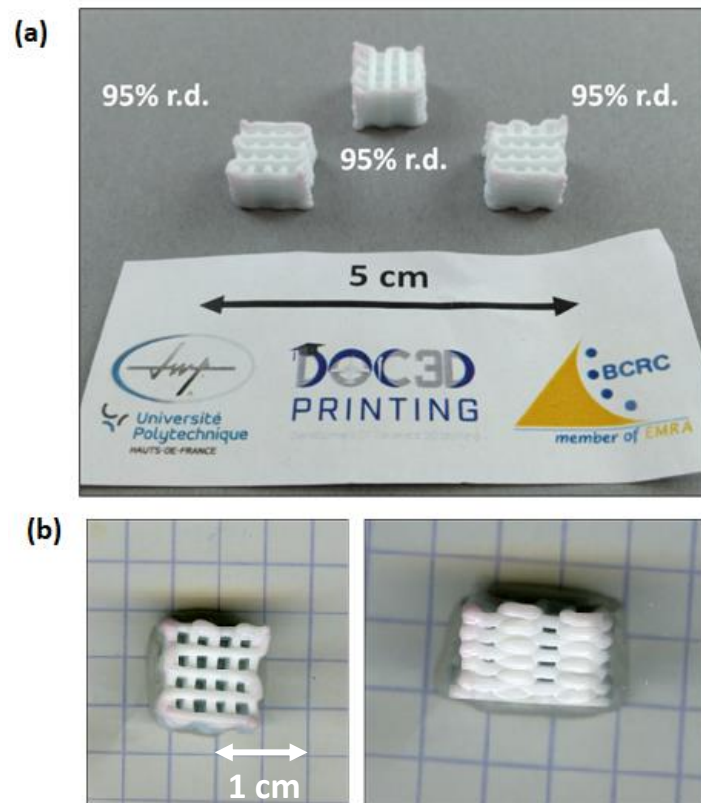


Figure 190 : Photographies de pièces de β -TCP co-dopé avec Mg-Sr-Cu (2-2-0,1 mol%) obtenues après séchage osmotique (12h) et frittage à 1100°C pendant trois heures. (a) trois pièces de type grille et (b) zoom sur une grille.

Comme pour les pièces de type grille imprimées à partir de la pâte de référence et de β -TCP non dopé (figure 184), les pièces imprimées à partir de la **pâte de référence Mg-Sr-Cu** (β -TCP co-dopé avec Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%)) ne présentent pas de défaut macroscopique ni de déformation après séchage et frittage. De plus, les densités relatives mesurées de ces pièces sont de 95%, ce qui constitue une légère amélioration par rapport aux mêmes pièces produites avec le β -TCP non dopé (92%). L'amélioration de la densification observée au chapitre 3 avec la présence de dopants est donc confirmée dans le cas des pièces mises en forme par robocasting.

Les pâtes préparées à partir des compositions de β -TCP co-dopé Mg-Sr (2,0-2,0 mol%) et Mg-Sr-Cu-Ag (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%) présentent une limite à 42 vol% du taux de charge. Au-delà de cette valeur, la pâte devient trop sèche et ne peut plus être extrudée. Les pâtes pour ces deux poudres dopées sont donc préparées selon la composition de la pâte de référence mais le taux de charge est réduit à 42 vol%. Celles-ci sont nommées **pâte Mg-Sr 42%** et **pâte Mg-Sr-Ag-Cu 42%** et peuvent être imprimées correctement malgré une tendance à sécher assez rapidement lors de l'impression. Cela donne lieu à une difficulté d'imprimer un grand nombre de pièces. Les conditions expérimentales, avec une absence de contrôle du pourcentage d'humidité, conduisent à un manque de reproductibilité d'un jour à l'autre. Ce

point reste un des grands défis du robocasting de pièces céramiques à base de pâtes aqueuses fortement chargées (> 40 vol%). Une solution pourrait consister à réduire davantage le taux de charge en passant, par exemple, de 42 vol% à 40 vol%. Néanmoins, plus le taux de charge diminue, plus les chances de former des défauts lors du post-traitement augmentent (proportions de matière organique plus élevées et retrait plus important).

Malgré ces complications, des pièces de ces deux compositions de β -TCP co-dopé ont pu être produites à partir des **pâtes Mg-Sr 42%** et **Mg-Sr-Ag-Cu 42%** (figure 191 et figure 192).

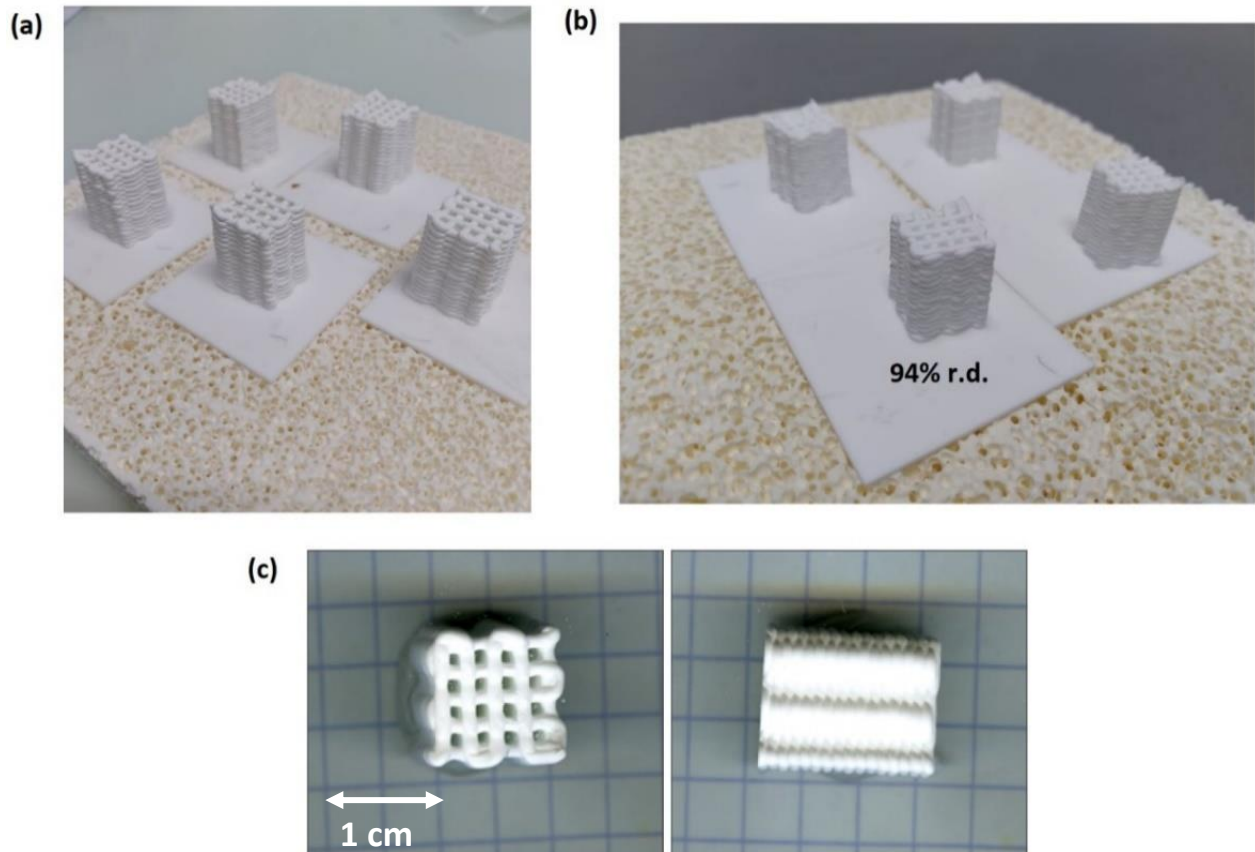


Figure 191 : Photographies après séchage (PEG, 12h) et après frittage (1100°C, 3h) de pièces imprimées à partir de la pâte Mg-Sr 42%. (a) et (b) plusieurs pièces de type grille et (c) zoom sur une grille.

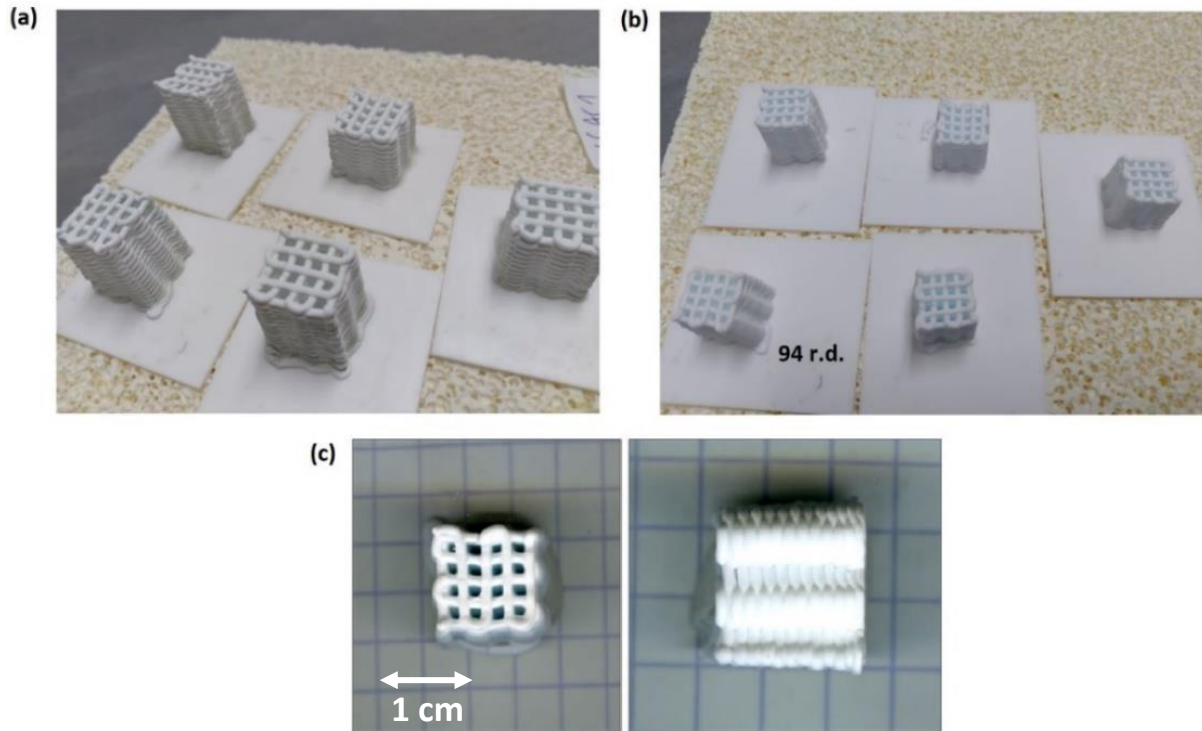


Figure 192 : Photographies après séchage (PEG, 12h) et après frittage (1100°C, 3h) de pièces imprimées à partir de la pâte Mg-Sr-Ag-Cu 42%. (a) et (b) plusieurs pièces de type **grille** et (c) zoom sur une **grille**.

Les pièces produites par ces compositions présentent des fissures importantes, bien visibles sur la figure 191 (c) et la figure 192 (c), situées dans les zones de fragilité des pièces, généralement au milieu des cordons suspendus. Ces larges fissures apparaissent lors de l'impression et demeurent après séchage et frittage avec, dans certains cas, une dislocation de la pièce (figure 193). Leur origine viendrait donc d'une trop grande rigidité des pâtes qui deviennent cassantes car trop sèches. Le modèle d'impression de la pièce (type **grille**) peut également poser problème. En effet, les zones où les fissures apparaissent correspondent aux régions soumises à des tensions durant l'impression, au milieu des cordons suspendus notamment. A ces endroits, les cordons s'aplatissent avec le mouvement de l'extrudeur. Ces défauts sont néfastes pour la qualité des pièces produites et leurs propriétés mécaniques. Différentes solutions sont envisageables pour éviter ces cassures dans les pièces, comme de légers changements dans la composition des pâtes. Une diminution du taux de charge en poudre céramique permettrait effectivement de produire des pâtes moins sèches et cassantes. Il est également possible de faire varier les proportions en additifs, notamment en augmentant la quantité de liant pour améliorer la tenue des cordons après impression. Des modifications dans les paramètres d'impression comme la hauteur de couche, le motif (grille, lignes, zig-zag, etc) et la vitesse d'impression pourraient également améliorer l'intégrité structurale des pièces. Malgré ces fissures, les densités relatives des macroporeux sont relativement élevées avec une valeur de 94% pour ces deux compositions de β -TCP dopé. Ces

résultats indiquent donc une densification satisfaisante des cordons et des différentes couches dans les parties non cassées/fissurées.

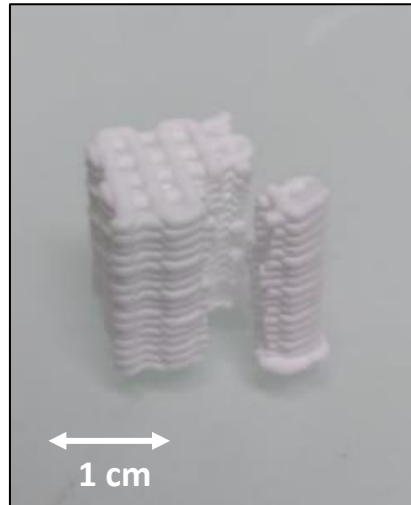


Figure 193 : Photographies après séchage (PEG, 12h) et après frittage (1100°C, 3h) d'une pièce de β -TCP imprimée à partir de la pâte Mg-Sr 42% mettant en évidence les fissures et cassures présentes sur certaines pièces.

Une comparaison des microstructures des macroporeux imprimés à partir de la **pâte de référence**, la **pâte de référence Mg-Sr-Cu** et les **pâtes Mg-Sr 42%** et **Mg-Sr-Ag-Cu 42%** est présentée à la figure 194. Les paramètres d'impression sont identiques pour ces quatre compositions.

Sur ces micrographies, l'empilement des cordons n'est pas identique pour chaque pâte. Ainsi, les cordons de la pièce de β -TCP non dopé se recouvrent totalement après frittage et retrait, laissant une structure où il est difficile d'identifier les cordons individuellement. Les cordons de la pièce du co-dopage Mg-Sr (2,0-2,0 mol%) se recouvrent légèrement formant une zone de fusion intercordons moins importante que pour le β -TCP non dopé. Quant aux cordons des pièces des deux autres compositions, ils sont bien séparés sans contact entre eux. Etant donné que le même fichier STL et les mêmes paramètres d'impression sont utilisés pour les quatre compositions, ces différences dans l'empilement des cordons viendraient de rhéologies légèrement différentes entre les pâtes, probablement dues aux différentes surfaces spécifiques des poudres de β -TCP. Ainsi, la pâte à base de β -TCP non dopé serait plus fluide et moins visqueuse comparée aux pâtes chargées de poudres dopées puisque les cordons s'étalent et s'affaissent davantage.

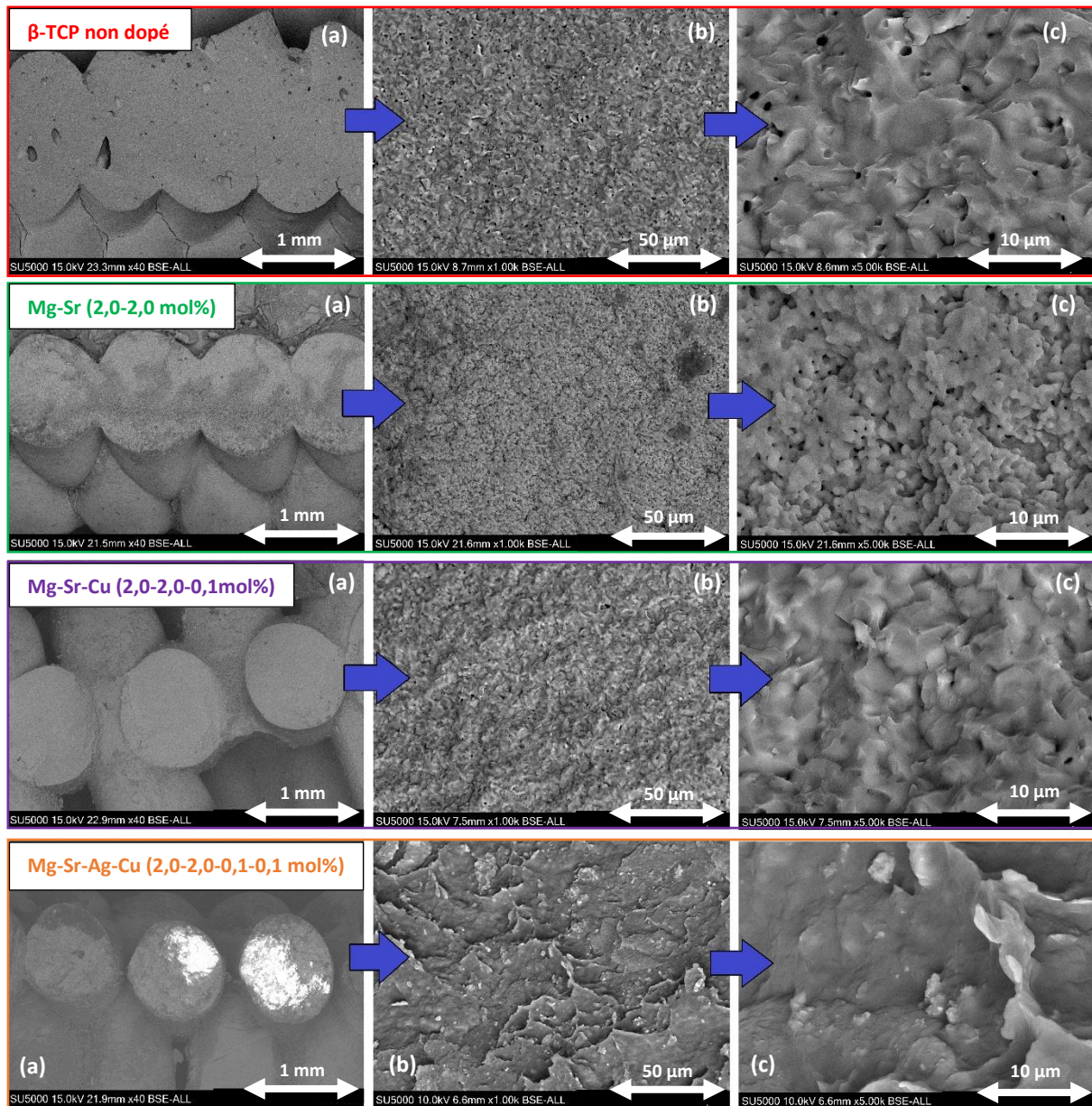


Figure 194 : Micrographies des pièces macroporeuses imprimées à partir des pâtes à base des différentes compositions de β -TCP : β -TCP non dopé (pâte de référence) ainsi que les co-dopages Mg-Sr (2,0-2,0 mol%) (pâte Mg-Sr 42%), Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) (pâte de référence Mg-Sr-Cu) et Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%) (pâte Mg-Sr-Ag-Cu 42%). Les pièces sont séchées (PEG, 12h) et frittées (1200°C,3h). Les images (b) et (c) pour chacune des compositions sont des zooms de l'intérieur des cordons visibles aux images (a).

Les images MEB de l'intérieur des cordons montre la présence d'une porosité, essentiellement pour le β -TCP non dopé. Effectivement, pour cette composition, de nombreux macropores d'une centaine de microns sont observés dans les cordons (figure 194, β -TCP non dopé (a)) mais également des micropores de taille micrométrique dans la microstructure (figure 194, β -TCP non dopé (c)). La macroporosité est beaucoup moins marquée avec les compositions dopées tandis que la microporosité est également observée avec le co-dopage Mg-Sr

(2,0-2,0 mol%) (figure 194, Mg-Sr (2,0-2,0 mol%) (c)). La pièce du co-dopage Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) possède une microstructure dense avec la présence de quelques pores mais beaucoup moins nombreux que pour le β -TCP non dopé (figure 194, Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) (c)). Finalement, les cordons de la pièce à base du co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%) sont différents des autres compositions et apparaissent denses avec une absence totale de pores ((figure 194, Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%) (a) et (c)), de même pour la microstructure associée. Les résultats obtenus montrent, encore une fois, que la présence de dopants est bénéfique pour la densification du β -TCP et la réduction de la porosité. L'effet favorable des dopants sur le frittage est d'autant plus marquant ici puisque les pâtes à base de β -TCP co-dopé (Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%) et Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) utilisées pour imprimer les pièces ne sont chargées qu'à 42 vol% contrairement à la pâte à base de β -TCP non dopé chargée à 45 vol%.

Il nous a paru intéressant de tester l'efficacité du procédé développé dans ce travail lors de l'impression d'une pièce plus complexe et de comparer ce résultat avec la littérature. Un « tétrapode », issu d'un fichier STL (Thingiverse), qui a servi de modèle pour la fabrication de granules de CaP pour des applications orthopédiques par Hettich *et al.* [HSEG19] (voir chapitre 1), a été utilisé pour l'impression avec la **pâte Mg-Sr 42%**. Malgré une pâte légèrement cassante et sèche, l'impression d'une pièce plus complexe a été possible à partir de la poudre de β -TCP co-dopé Mg-Sr (2,0-2,0 mol%) (figure 195). Le tétrapode obtenu présente une densité relative de 96% après séchage et frittage avec l'absence de défaut apparent comme des fissures, montrant la possibilité d'imprimer de manière optimale une pièce plus complexe.

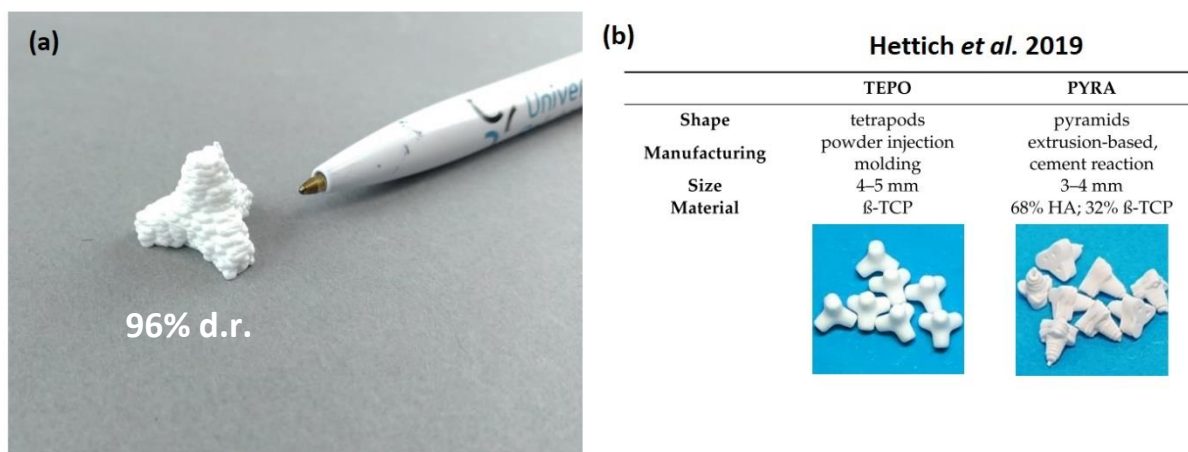


Figure 195 : (a) Photographie d'un "tétrapode" imprimé, séché (PEG, 12 h) et fritté (1100 °C, 3 h) avec la pâte Mg-Sr 42% ; (b) Granules de CaP produits par Hettich *et al.* [HSEG19] pour des applications orthopédiques. Repris et modifié de [HSEG19].

4.4. Caractérisations des pièces mises en forme par robocasting

En plus des mesures de densités, des caractérisations supplémentaires ont été réalisées sur les pièces mises en forme par robocasting. Dans un premier temps, une série de pièces est

analysée par micro-tomographie par rayons X, une technique d'imagerie permettant la reconstruction 3D d'un échantillon. Cette technique est intéressante pour observer la porosité ou des fissures à l'intérieur des échantillons de robocasting. Ensuite, des essais de compression sont conduits afin de déterminer la résistance à la rupture des macroporeux imprimés et frittés.

4.4.1. Micro-tomographie X

La micro-tomographie aux rayons X est une technique d'imagerie qui se base sur la propriété des rayons X à traverser la matière et à être absorbés en fonction de la nature et de la densité des constituants. Un scan tomographique consiste à enregistrer sous différents angles une série de radiographies numériques de l'échantillon analysé et permet, après une opération dite de "reconstruction", de visualiser en 3D ces données fournissant une véritable cartographie de la variation d'atténuation des rayons X à travers l'objet. Les mesures de micro-tomographie X ont été réalisées au laboratoire MATEIS (INSA Lyon) à l'aide d'un tomographe RX Solutions EasyTom Nano équipé d'un tube Hamamatsu (figure 196). Ce tomographe à rayons X permet de caractériser à haute résolution les matériaux. Il dispose de 2 types de détecteurs (Hamamatsu), une caméra CCD très haute résolution adaptée aux faibles énergies (matrice de 4000 x 2624 pixels, taille des pixels 5,9 μm) et un capteur plan (2400 x 2400 pixels de 50 μm) permettant l'acquisition d'images haute résolution à plus forte énergie. Le système d'imagerie est monté sur une table optique en granit supportée par 3 plots amortis à coussin d'air. La platine de rotation motorisée à palier à air permet une rotation très précise de l'échantillon nécessaire pour une résolution submicronique [WEB12] [WEB13]. Typiquement, durant la mesure, les rayons X pénètrent l'échantillon, explorant chaque détail de sa structure. Le détecteur convertit les rayons X qui frappent sa surface en lumière, puis transforme la lumière en données électroniques qui peuvent être affichées sous la forme d'une image numérique de haute qualité. Après la mesure, ces images sont reconstruites grâce à un algorithme en un ensemble de données 3D et le post-traitement peut commencer [WEB13].

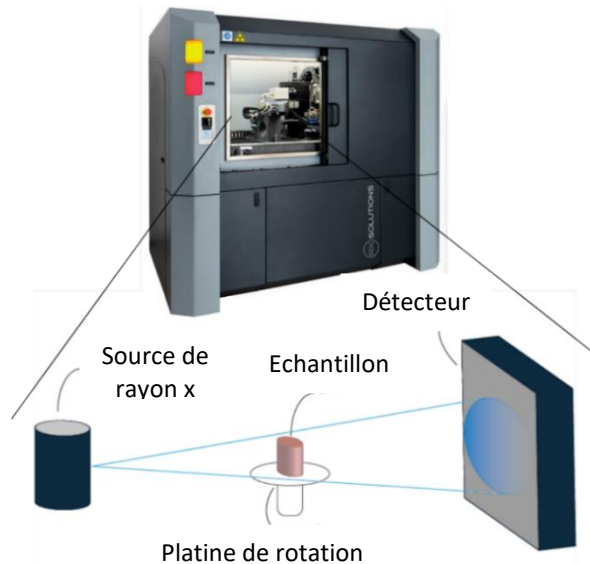


Figure 196 : Tomographe RX Solutions EasyTom Nano avec une représentation schématique d'une mesure en micro-tomographie X. Repris de [WEB13].

La micro-tomographie permet une analyse détaillée du volume d'une pièce et de mettre en évidence les éventuels défauts présents qui sont difficilement accessibles par d'autres méthodes d'analyse. Pour des pièces imprimées par robocasting, cette analyse de cœur non destructive est particulièrement intéressante pour mettre en évidence des fissures, des défauts d'impression ou de la porosité résiduelle dans les cordons extrudés.

Premièrement, concernant des pièces imprimées à partir de β -TCP non dopé, des analyses de micro-tomographie ont été effectuées sur une pièce de type **grille** (figure 197) et sur une pièce de type **cube plein** (figure 198), toutes deux imprimées avec la **pâte de référence**. Une porosité résiduelle interne est retrouvée dans les deux pièces et ces pores sont répartis sur l'ensemble de la pièce, hormis sur les bords des pièces. Il semblerait, en effet, que les parties extérieures des pièces soient plus denses, présentant moins de pores à la fois pour la **grille** que pour le **cube plein**. Ces pores sont probablement dus à la fraction liquide/organique de la pâte qui s'élimine plus facilement lors du séchage à l'extérieur de la pièce qu'à l'intérieur. De nombreuses fissures sont observées sur les faces du bas des pièces (figure 197 (c) et figure 198 (c)) avec également une diminution de la résolution des macropores formés. Cela peut s'expliquer par un étalement de la pâte sur le support lors de l'impression puisque la résolution est nettement meilleure pour les couches supérieures. L'origine de ces fissures pourrait venir d'un séchage inhomogène de cette face posée sur le support en alumine, limitant ainsi le contact avec le PEG lors du séchage osmotique. Effectivement, ces fissures importantes disparaissent dans les coupes supérieures des pièces. En plus de ces fissures sur la face inférieure, d'autres fissures sont détectées sur les coupes supérieures du macroporeux. Celles-ci sont généralement situées dans les zones les plus fragiles, c'est-à-dire au milieu des

cordons suspendus. De telles fissures ont déjà été observées sur des pièces de type **grille** imprimées à partir des pâtes **Mg-Sr 42%** et **Mg-Sr-Ag-Cu 42%**. Elles proviendraient probablement d'une trop grande rigidité des pâtes mais également de contraintes générées lors de l'impression.

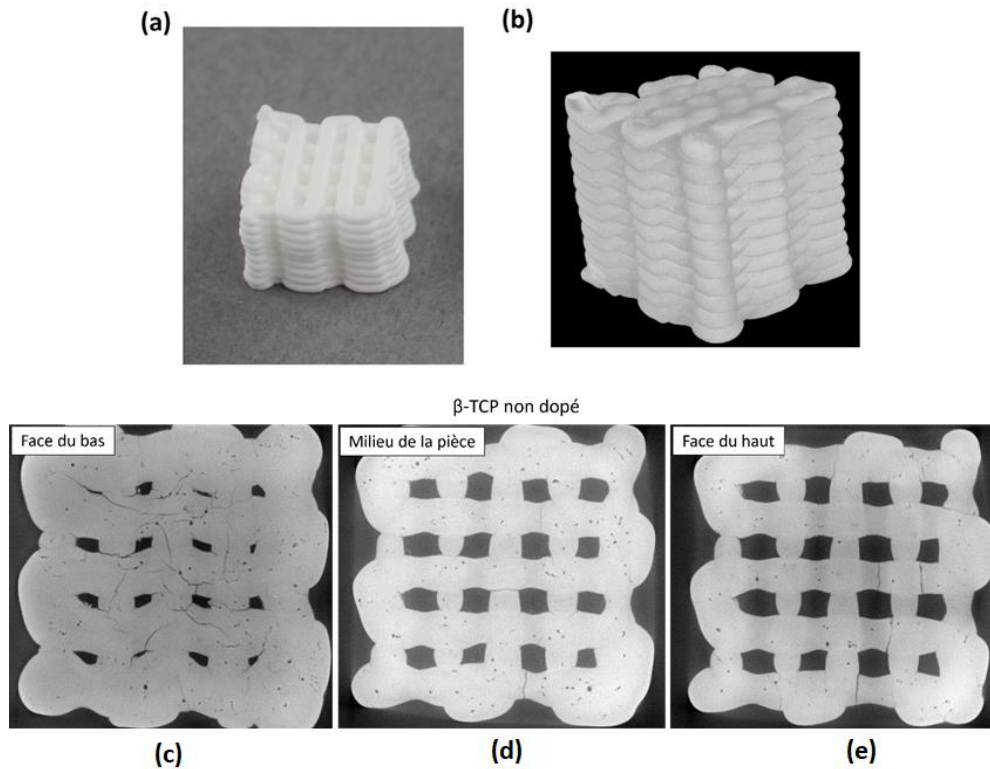


Figure 197 : (a) Photographie, (b) scan de micro-tomographie X et (c)-(e) coupes transversales d'un scan de micro-tomographie X sur une pièce imprimée, séchée (séchage osmotique) et frittée (1100°C, 3h) de type **grille** à partir de la pâte de référence pour le β -TCP non dopé.

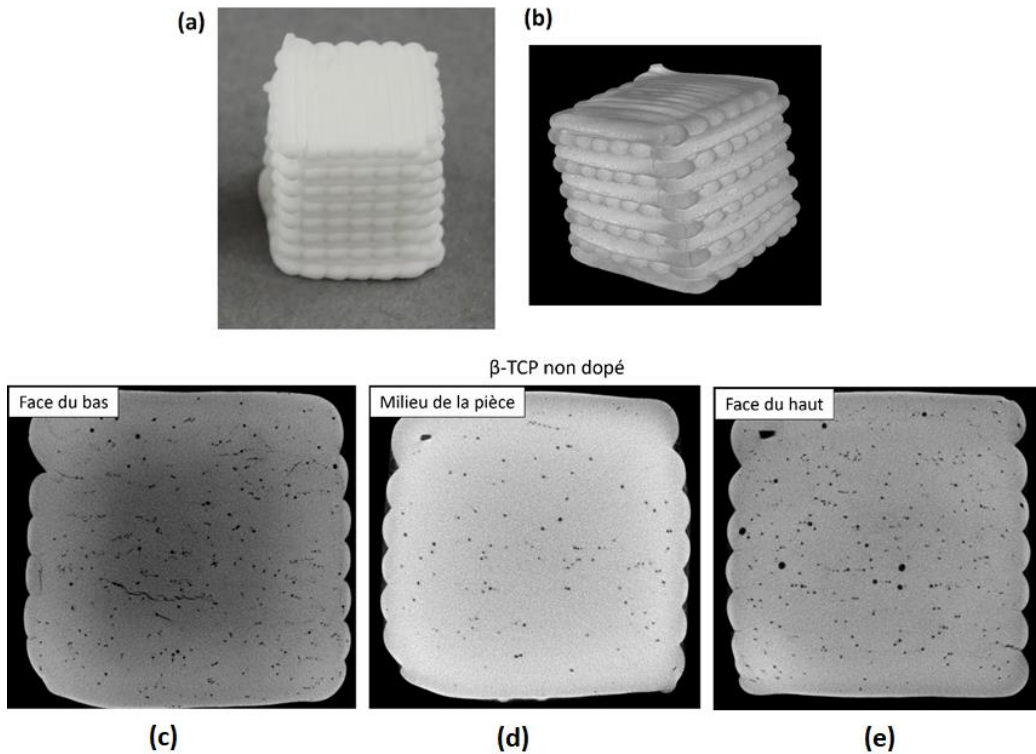


Figure 198 : (a) Photographie, (b) scan de micro-tomographie X et (c)-(e) coupes transversales d'un scan de micro-tomographie X sur une pièce imprimée, séchée (séchage osmotique) et frittée (1100°C, 3h) de type **cube plein** à partir de la pâte de référence pour le β -TCP non dopé.

Un macroporeux imprimé en empilement de type « zig-zag » (légèrement différent par rapport à l'empilement de type « grille » (figure 169 (b) et (c) qui présente un chevauchement des cordons horizontaux et verticaux sur la même couche) avec une pâte de β -TCP co-dopé Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) a également été analysé par micro-tomographie (figure 199). Des fissures sont présentes sur les trois coupes (bas, milieu et haut) de la pièce, dans les zones fragiles précédemment identifiées sur le macroporeux de β -TCP non dopé (figure 197). Les cordons paraissent soumis à des contraintes plus importantes sur ces zones, menant à des fissures, même pour un empilement de type zig-zag. Une porosité résiduelle interne est également observée pour cette composition co-dopée, avec un nombre plus important de pores sur la face supérieure. Cette porosité pourrait provenir de bulles d'air formées lors de l'extrusion de l'empilement des cordons. L'idéal serait, évidemment, de minimiser cette porosité intra-cordons pour optimiser les propriétés mécaniques des pièces formées. Une solution pourrait être un passage au broyeur tri-cylindre ou sous une cloche sous-vide pour évacuer l'air emprisonné dans la pâte. Néanmoins, ces étapes ont tendance à assécher les pâtes, les rendant davantage cassantes. Le remplissage de la seringue avec une spatule n'est probablement pas non plus idéal et un autre système de chargement des seringues pourrait être développé.

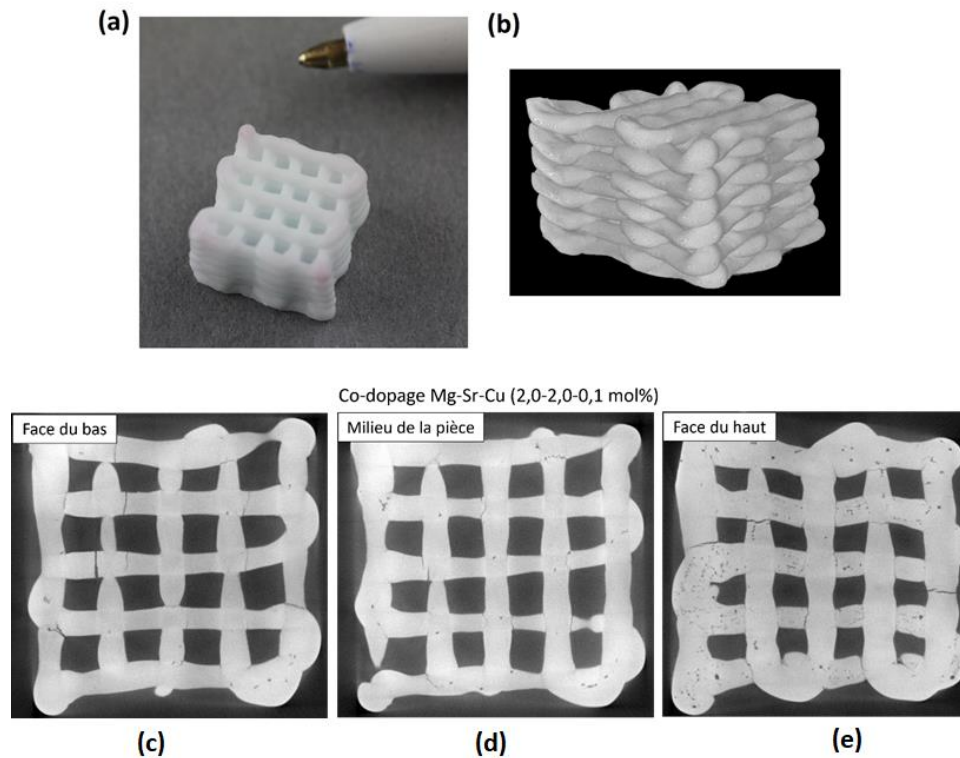


Figure 199 : (a) Photographie, (b) scan de micro-tomographie X et (c)-(e) coupes transversales d'un scan de micro-tomographie X sur une pièce imprimée, séchée (séchage osmotique) et frittée (1100°C, 3h) de type zig-zag à partir de la pâte de référence Mg-Sr-Cu.

La micro-tomographie permet de mettre en évidence les défauts internes des pièces, indétectables avec d'autres méthodes de caractérisation. Cette technique montre également la présence de pores à l'intérieur des cordons, ce qui est néfaste pour la tenue mécanique des pièces imprimées. Effectivement, l'objectif est de produire des pièces céramiques avec une macroporosité générée par le fichier 3D tout en minimisant la porosité intra-cordons pour former des parois de pièces les plus denses possibles. Un travail d'optimisation supplémentaire sur la réalisation de la pâte et de l'impression est donc nécessaire pour atteindre cet objectif.

4.4.2. Tests de compression

Les macroporeux en céramiques destinés à des applications orthopédiques doivent être capables de résister à un certain degré de charge lors de leur utilisation *in vivo*, en plus de fournir une réponse biologique optimale. Pour le β -TCP, il est nécessaire que ses propriétés mécaniques soient suffisantes afin de fournir un support adéquat pour la régénération osseuse tout en se résorbant progressivement. Généralement, la caractérisation mécanique de pièces macroporeuses produites par robocasting se limite à des tests d'indentation ou des essais de compression [MPST07, MPST08, MSGT06, TGPC21, ZXR16].

Dans le cadre de cette thèse, seuls des essais de compression selon le schéma de la figure 200 ont été réalisés sur les pièces mises en forme par robocasting.

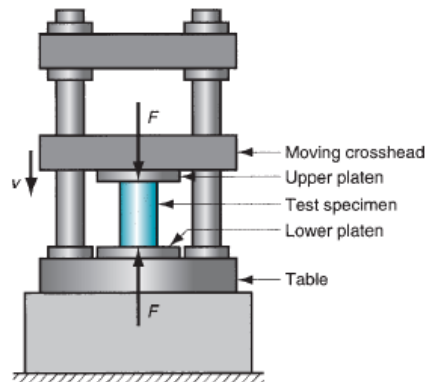


Figure 200 : Schématisation d'un essai de compression. Repris de [Groo10].

Les essais de compression uniaxiale ont été effectués sur des macroporeux de type **grille** d'environ 1,0 cm de côté et de 1,5 cm de hauteur réalisés à partir de la **pâte de référence** (β -TCP non dopé), de la **pâte Mg-Sr 42%** et de la **pâte Mg-Sr-Ag-Cu 42%** (figure 201). La planéité des faces en contact avec les plateaux est essentielle pour la réalisation optimale des essais de compression. Par conséquent, les échantillons doivent être légèrement polis pour atteindre cette planéité et rendre les faces parallèles entre elles. Lors du polissage, les pièces ont été fixées à un support de polissage en plastique à l'aide d'une résine thermoplastique avant d'être polies manuellement avec du papier SiC grade 1200 sur une polisseuse TegraPol-21, Struers.

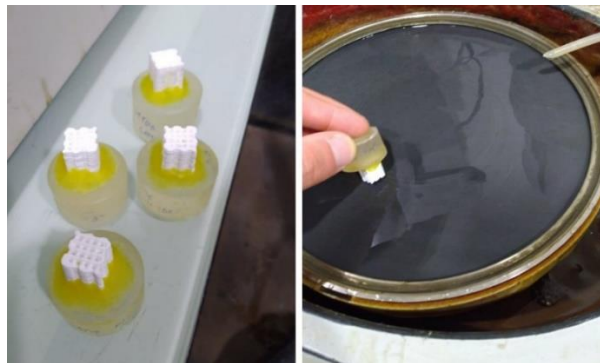


Figure 201 : Photographies du protocole de polissage des échantillons destinés aux essais de compression.

Les essais ont été effectués avec une machine d'essai universelle Zwick Z100 équipée d'une cellule de charge calibrée d'une capacité de 100 kN (figure 202). La vitesse de descente a été réglée pour les essais à 0,5 mm/min et la charge a été appliquée perpendiculairement à la direction d'impression des cordons. La résistance à la rupture en compression des échantillons est calculée selon l'équation (eq4.1) [Dest05, MPST07] :

$$\sigma_r = \frac{P}{a \times b} \quad (\text{eq4.1})$$

Où P correspond à la charge maximale appliquée avant cassure et a et b aux dimensions de la section rectangulaire de l'échantillon testé [Dest05, MPST07]. La section des échantillons a été déterminée à l'aide de photographies des pièces ainsi que du logiciel Image J [AbMR04]. La porosité induite par le modèle de la grille a été mesurée et soustraite du rectangle formé par les faces inférieures et supérieures des échantillons. Typiquement, une section correspondant à $1,05 \text{ cm}^2$ a été obtenue pour les pièces de β -TCP non dopé et les pièces des deux compositions co-dopées présentent une section de $0,84 \text{ cm}^2$.



Figure 202 : Photographies de la machine d'essai universelle Zwick Z100 équipée d'une cellule de charge calibrée d'une capacité de 100 kN lors d'un essai de compression avec un échantillon.

Les courbes de la charge appliquée en fonction du déplacement pour chacune des trois compositions sont reprises à la figure 203 et les photographies des pièces après les tests sont montrées à la figure 204.

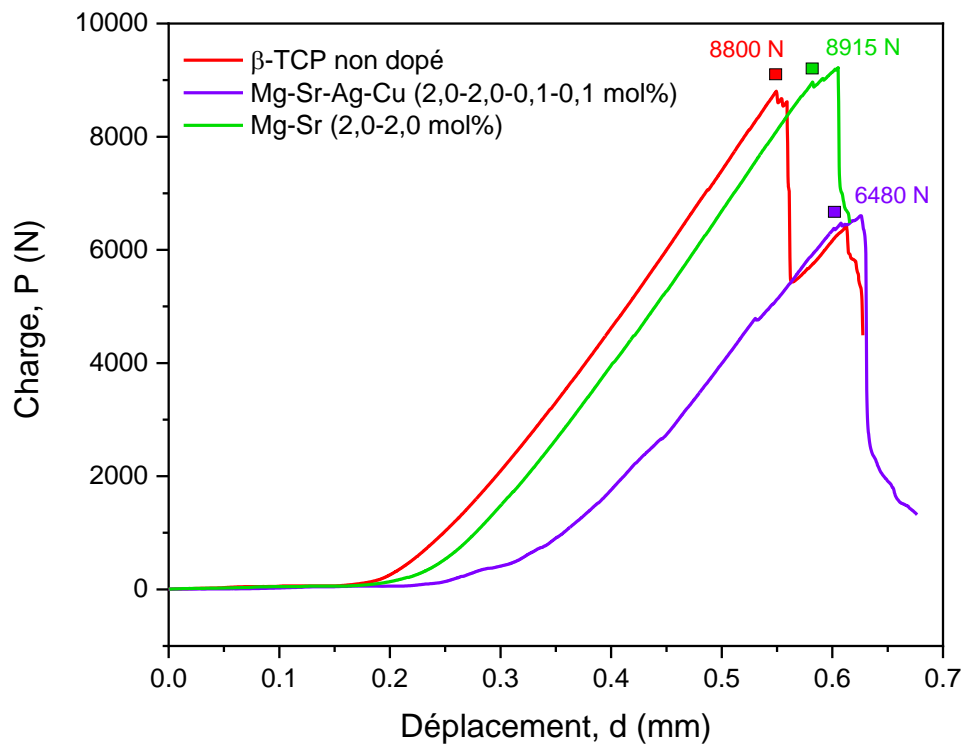


Figure 203 : Courbes de la charge de compression en fonction du déplacement pour des pièces macroporeuses mises en forme à partir de β -TCP non dopé et co-dopé Mg-Sr (2,0-2,0 mol%) et Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%).

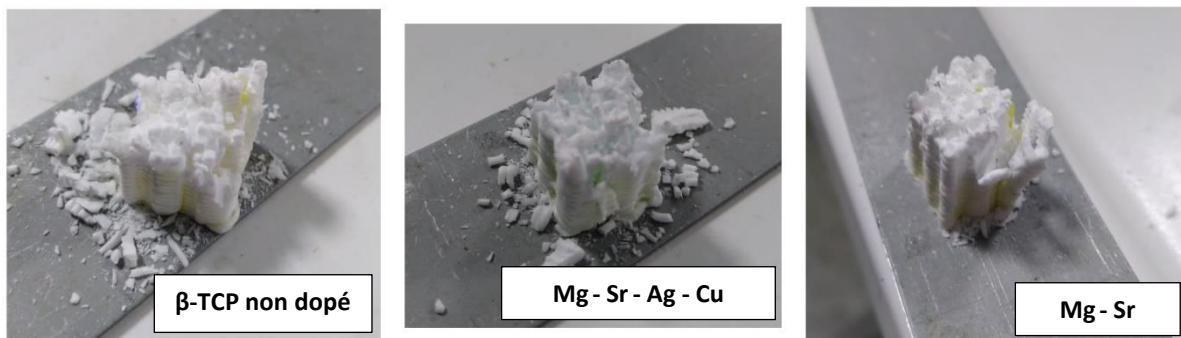


Figure 204 : Photographies après essai de compression des pièces macroporeuses mises en forme à partir de β -TCP non dopé et co-dopé Mg-Sr (2,0-2,0 mol%) et Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%).

Un comportement relativement linéaire est observé sur les trois courbes avant une série de petites chutes de contrainte pour finalement arriver à la rupture finale. Ces légères chutes de contrainte peuvent être liées à des défauts locaux mais également à la rupture d'une ou plusieurs couches des pièces [MPST07, TGPC21]. L'apparition de la première de ces chutes correspond à la charge maximale et détermine donc la résistance à la compression de l'échantillon. Sur la courbe du co-dopage Mg-Sr-Cu-Ag (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%), une légère chute est observée dans le régime linéaire avant d'atteindre la charge maximale. Cette dernière peut être associée à une petite fracture secondaire liée à des défauts au sein de

l'échantillon. Cependant, elle n'est pas prise en compte pour la valeur de la charge maximale car le déplacement continue d'évoluer de manière continue avec la charge appliquée. Cela indique que la structure conserve une certaine résistance mécanique importante même après de petites fissurations [MPST07, TGPC21].

Le tableau 37 reprend les valeurs de résistance à la rupture en compression correspondantes à la figure 203 et calculées à partir des sections des échantillons testés. Il est intéressant de voir que, malgré la présence de défauts et fissures dans les pièces, les valeurs de résistance à la rupture pour les deux compositions dopées sont proches du β -TCP non dopé. La résistance à la rupture pour le co-dopage Mg-Sr (2,0-2,0 mol%) est même légèrement supérieure avec 106,1 MPa contre 83,8 MPa pour le β -TCP non dopé. Ce résultat est d'autant plus satisfaisant que les pâtes de robocasting utilisées pour produire les pièces des deux compositions co-dopées ne sont chargées qu'à 42 vol% au lieu de 45 vol% pour le β -TCP non dopé. Cela souligne, encore une fois, les bénéfices apportés par la présence de dopants au sein du β -TCP.

Composition	Résistance à la rupture en compression, σ_r (MPa)
β -TCP non dopé	83,8
Mg - Sr - Ag - Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%)	77,1
Mg - Sr (2,0-2,0 mol%)	106,1

Tableau 37 : Valeurs de résistance à la rupture en compression correspondantes à la figure 203 et calculées à partir des sections des échantillons testés.

Ces quelques essais de compression ne représentent que des tests préliminaires et il est nécessaire d'effectuer d'autres mesures sur un plus grand nombre d'échantillons pour établir des tendances. Néanmoins, ces premiers essais sont encourageants puisque les valeurs obtenues sont largement supérieures à différentes valeurs trouvées au sein de la littérature pour des pièces de β -TCP fabriquées par robocasting. En effet, Miranda *et al.* [MPST07, MPST08, MSGT06] ont obtenu des valeurs de résistance à la rupture en compression proche de 20 MPa pour des macroporeux de β -TCP. Richard *et al.* [ROST14] ont également montré des valeurs autour de 20 MPa. Cependant, il est évident que le design et la macroporosité des pièces influencent fortement la résistance à la rupture, rendant la comparaison délicate.

4.5. Couplage du robocasting et du frittage par micro-ondes

Comme mentionné au chapitre 3, le couplage du dopage du β -TCP avec une méthode de frittage alternative comme le frittage micro-ondes apparaît comme une voie intéressante pour produire rapidement des pièces de β -TCP denses. Cela est rendu possible grâce à une durée de traitement thermique plus courte ainsi qu'à une croissance de grain limitée.

L'amélioration de la stabilité thermique du β -TCP fournie par les dopants permet de s'affranchir de la limitation de la température de frittage (transition de phase en α -TCP). Des essais de frittage micro-ondes sur des pastilles obtenues par coulage de β -TCP dopé et co-dopé ont d'ailleurs montré des résultats satisfaisants. Pour cette raison, l'étude du frittage par micro-ondes de pièces imprimées par robocasting apparaît comme étant une voie prometteuse pour réaliser des implants osseux sur-mesure en quelques heures. D'après la littérature, peu de groupes ont travaillé sur le couplage d'une technique de fabrication additive avec un procédé de frittage rapide pour des biocéramiques. D'abord, Bose *et al.* [Tara12, TDBB15] ont étudié la densification par frittage micro-ondes de β -TCP pur et de β -TCP co-dopé au Mg^{2+} et Sr^{2+} mis en forme par *binder jetting*. Ces derniers ont rapporté une augmentation significative de la résistance à la compression obtenue pour des macroporeux frittés micro-ondes par rapport au frittage conventionnel. Ils ont souligné le fait que la résistance mécanique accrue obtenue par frittage par micro-ondes rend ces macroporeux de β -TCP imprimés en 3D adaptés à des applications de régénération osseuse. Curto *et al.* [CTJV19] ont mis en forme des pièces d'alumine en combinant fabrication additive (stéréolithographie) et frittage micro-ondes, tout en conservant des propriétés mécaniques proches des valeurs obtenues par frittage conventionnel. Enfin, Casas-Luna *et al.* [CTTS19] ont exploré le frittage par voie rapide (SPS, vitesse de chauffage de 100 °C/min) de macroporeux de β -TCP imprimés par robocasting (pâte à base de Pluronic). Des cycles de frittage à 1100 et 1200 °C durant 10 minutes ont montré une densification supérieure sans croissance significative des grains, augmentant la résistance à la compression de 1,5 à 2,5 fois ainsi que la dureté et le module d'élasticité de 8 fois par rapport au frittage conventionnel [CTTS19]. Néanmoins, de l' α -TCP a été détecté lorsque la température de frittage atteint les 1200 °C. L'utilisation de β -TCP dopé/co-dopé synthétisé dans le cadre de cette thèse pourrait donc être bénéfique dans ces conditions grâce à leur meilleure stabilité thermique.

Par conséquent, des pièces de type **grille** et **cube plein** imprimées par robocasting ont été frittées par micro-ondes. Pour ce faire, le même dispositif expérimental de four de frittage micro-ondes décrit au chapitre 3 a été utilisé. Les échantillons sont placés au centre de la boîte isolante, entourés d'un suscepteur annulaire en carbure de silicium (figure 205). Etant donné l'espace restreint, les dimensions des échantillons ne peuvent dépasser 2,5x2,5x2,5 cm.

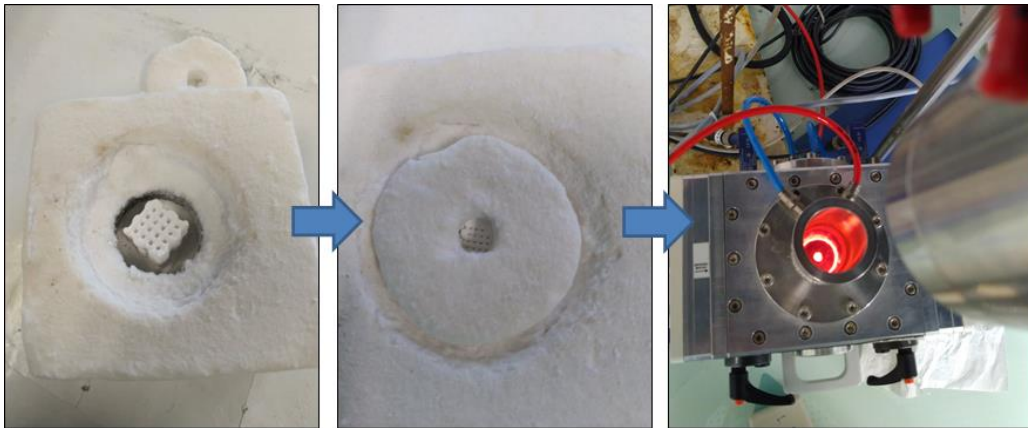


Figure 205 : Photographies illustrant le frittage micro-ondes de pièce mise en forme par robocasting : a) échantillon placé dans la boîte isolante ouvert, b) échantillon placé dans la boîte isolante fermées et c) boîte isolante placée dans la cavité micro-onde durant le frittage.

Les pièces imprimées, séchées (séchage osmotique 12 heures) et non déliantées ont été frittées par micro-ondes avec une vitesse de montée en température d'approximativement 100 °C/min et un palier de 10 minutes à 1100 °C. La descente en température après le palier a été contrôlée à approximativement 50 °C/min. La présence d'organiques, même en faible quantité, provoque des fumées dès 200 °C, entravant la mesure de la température par le pyromètre. Les pièces obtenues après ce premier essai (une pièce pleine et une grille, figure 206) sont cassées et fissurées en de nombreux endroits. De plus, une densification incomplète est observée au cœur des échantillons. Il apparaît qu'une étape de déliantage des pièces avant le frittage micro-onde est nécessaire.

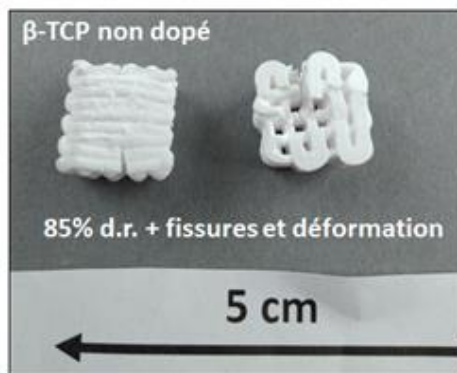


Figure 206 : Photographie de pièces de β -TCP non dopé mises en forme par robocasting à partir de la pâte de référence et frittées par voie micro-ondes sans déliantage préalable (montée en température d'approximativement 100 °C/min, palier de 10 minutes à 1100 °C et descente en température d'approximativement 50 °C/min).

Le cycle de frittage a été réitéré avec des pièces déliantées à 600°C durant 1 h (montée en température de 0,5 °C/min et descente de 3 °C/min). L'absence de fumées lors de la montée en température a facilité le contrôle du cycle thermique. Malgré cela, les pièces obtenues après ce deuxième essai sont également cassées et fissurées (figure 207), même si une

meilleure densification à cœur est observée par rapport aux échantillons frittés sans étape de déliantage.

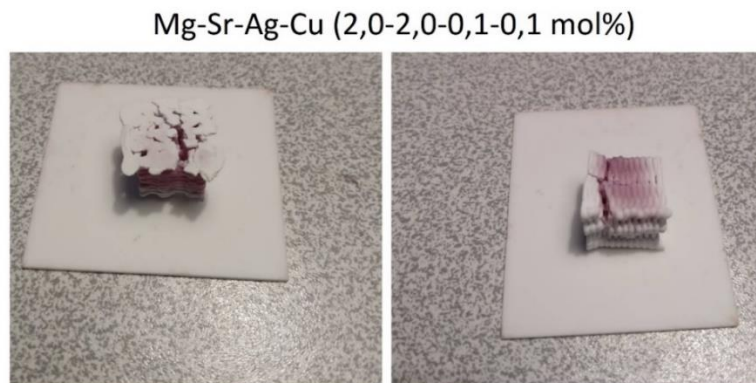


Figure 207 : Photographie de la pièce de type **grille** de β -TCP co-dopé au Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%) mise en forme par robocasting (pâte Mg-Sr-Ag-Cu 42%), déliantée (600°C, 1h) et frittée par voie micro-ondes (montée en température d'approximativement 100 °C/min, palier de 10 minutes à 1100 °C et descente en température d'approximativement 50 °C/min).

L'origine de ces fissurations, cassures et déformations vient probablement des vitesses de montée et de refroidissement en température trop rapides, générant des gradients thermiques importants dans les pièces. La durée du palier semble également déterminante pour optimiser la densification.

En tenant compte de ces observations, un cycle thermique avec une vitesse de montée en température de 50 °C/min, un palier de 15 minutes à 1100 °C et une descente en température de 50 °C/min a été appliqué sur une pièce de type **grille** imprimée avec la **pâte de référence Mg-Sr-Cu** et préalablement déliantée. La pièce obtenue présente quelques fissures mais conserve son intégrité structurale sans fissure majeure ni déformation (figure 208). La densité relative de la pièce est d'environ 95%, ce qui correspond à la densité relative obtenue après frittage conventionnel pour la même composition de pâte et le même design de pièce (type grille, figure 190).

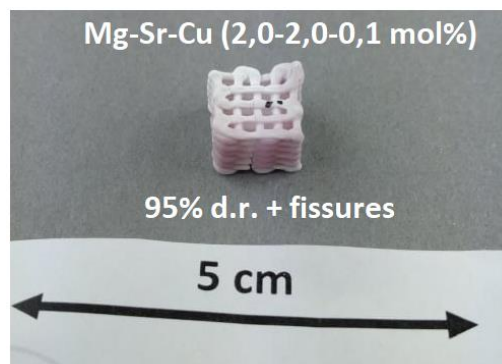


Figure 208 : Photographie de la pièce β -TCP co-dopé au Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) imprimée à partir de la pâte de référence Mg-Sr-Cu, déliantée (600°C, 1h) et frittée par voie micro-ondes (montée en température d'approximativement 50 °C/min, palier de 15 minutes à 1100 °C et descente en température d'approximativement 50 °C/min).

Suite à ces essais, il apparaît qu'un déliantage des pièces avant le passage aux micro-ondes est essentiel pour garantir un bon déroulement du traitement thermique. Un pré-frittage pourrait également être envisagé pour fournir une première consolidation aux pièces avant le frittage micro-ondes. La réduction de la vitesse de refroidissement pourrait être une autre piste pour améliorer la densification et la qualité des pièces en évitant les chocs thermiques lors de la descente en température. Une augmentation de la température de frittage serait également une option à tester puisque la présence des dopants repousse la transition de phase en α -TCP. Finalement, un déliantage par micro-ondes pourrait être une option afin de réduire considérablement les durées associées au déliantage conventionnel. Des essais supplémentaires sont à réaliser pour trouver les meilleures conditions afin d'allier le robocasting avec le frittage micro-ondes. Cette combinaison permettrait d'imprimer des pièces, de les sécher et de les fritter en moins de 24 heures. Un tel procédé serait évidemment utile pour des patients nécessitant un implant osseux sur mesure en urgence.

Conclusion

L'objectif principal de ce chapitre était de mettre au point une composition de pâte de robocasting optimale pour imprimer des macroporeux à partir de poudres de β -TCP non dopé et dopé. Une pâte de référence à base de dispersant (Darvan[®] C), d'une solution de carboxyméthylcellulose (CMC), de polyéthylèneimine (PEI) et de β -TCP a été élaborée. La dispersion des poudres a pu être optimisée pour permettre la réalisation de pâtes aqueuses chargées à plus de 42 vol%.

Hormis le β -TCP non dopé, trois autres compositions de β -TCP co-dopé au Mg-Sr (2,0-2,0 mol%), Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) et Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%), ont également pu être mises en forme par robocasting. La composition de la pâte a été modifiée en fonction de la surface spécifique des poudres utilisées et a été également optimisée pour l'extrusion et l'impression de pièces. Des pièces de β -TCP non dopé et co-dopé au Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) sans fissure ni défaut apparent ont pu être imprimées et présentent des densités relatives apparentes proches de 95% après frittage. Néanmoins, des images obtenues par micro-tomographie ont mis en évidence des fissures et de la porosité résiduelle au cœur des pièces imprimées. Des optimisations supplémentaires restent à réaliser pour limiter les fissures et supprimer cette porosité résiduelle. De plus, de légères variations de composition de la pâte ou la modification de paramètres d'impression permettraient probablement d'imprimer des pièces des compositions Mg-Sr (2,0-2,0 mol%) et Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%) sans gros défaut ni cassure.

Afin de lutter contre les problèmes liés au séchage comme les fissures et les déformations, le séchage osmotique, plus rapide et efficace, a été mis en place à l'aide d'une solution de PEG

100000. L'immersion des pièces dans cette solution après impression permet un séchage plus homogène tout en fournissant un support aux pièces, notamment lors de leur transport.

Il a également été possible de réduire jusqu'à 600 microns le diamètre de la buse d'impression et d'imprimer des pièces à partir de la pâte réalisée. De plus, des pièces complexes comme le logo du GFC et un granule osseux en forme de tétrapode ont pu être imprimés via le procédé développé.

Des tests préliminaires de compression de macroporeux imprimés et frittés ont permis d'obtenir des valeurs de résistance à la rupture satisfaisantes par rapport à la littérature. L'utilisation de β -TCP co-dopé permet une légère augmentation de cette résistance à la rupture en compression même si d'autres mesures sur davantage d'échantillons doivent être effectuées pour confirmer ces tendances.

Finalement, le couplage de la mise en forme par robocasting de β -TCP dopé avec le frittage micro-ondes semble être prometteur pour réduire le temps de production de macroporeux, mais aussi pour obtenir des microstructures différentes de celles obtenues par frittage conventionnel. Toutefois, les essais n'en sont qu'à leurs prémices puisque des tests supplémentaires sont nécessaires pour fixer les paramètres optimaux afin d'obtenir des pièces frittées sans défaut ni fissure.

Chapitre 5 : Evaluations biologiques

5.1 Introduction

Le co-dopage $\text{Mg}^{2+}\text{-Sr}^{2+}$ (2,0-2,0 mol%), dont la synthèse est présentée au chapitre 2, possède des propriétés intéressantes en termes de stabilisation thermique, de densification et de propriétés mécaniques, comme étudié au chapitre 3. De plus, cette combinaison de strontium et de magnésium est prometteuse pour la fabrication de substituts osseux en β -TCP d'un point de vue biologique comme l'ont montré Bose *et al.* [BFTB13, BTBD11, BTDB10, TDBB15]. L'ajout de faibles quantités d' Ag^+ et/ou de Cu^{2+} pourrait conférer des propriétés antibactériennes à cette composition. Cela serait un atout non négligeable pour limiter les risques d'infections post-opératoire. Ces co-dopages $\text{Mg}^{2+}\text{-Sr}^{2+}\text{-Ag}^+/\text{Cu}^{2+}$ ont été mis au point en optimisant les paramètres de synthèse (chapitre 2). Il s'avère que la présence d'argent et de cuivre n'affecte pas la stabilisation thermique du β -TCP apportée par le co-dopage $\text{Mg}^{2+}\text{-Sr}^{2+}$ puisque la phase β est stable jusqu'à des températures supérieures à 1300 °C. La dureté et le module d'élasticité sont également améliorés par rapport au β -TCP non dopé.

Les dopants utilisés, notamment l'argent et le cuivre, pouvant présenter un caractère cytotoxique, le potentiel de cytotoxicité de ces compositions doit être évalué. De plus, des tests préliminaires en présence de bactéries permettent d'avoir un aperçu de leur caractère antibactérien. Pour ces raisons, ce chapitre décrit les évaluations biologiques réalisées sur les co-dopages les plus intéressants en termes de propriétés et les plus prometteurs en vue d'applications de régénération osseuse. Les évaluations biologiques ont été réalisées au sein de l'équipe Interactions Biologiques et Biomatériaux (I2B) du laboratoire MATEIS (UMR 5510 - Lyon). Trois types d'évaluation biologique ont été mis en place : des tests de cytotoxicité, des tests de prolifération cellulaire (J3, J6 et J10) et des tests d'évaluation des propriétés antibactériennes.

Enfin, une étude préliminaire portant sur le traitement laser femtoseconde des surfaces de β -TCP et visant à optimiser la capacité d'adhésion et d'interaction cellulaire, est présentée. Ces travaux ont été réalisés à l'Institut d'Electronique de Sofia en Bulgarie (*Institute of Electronics, Laboratory of Micro and Nano photonics, Bulgarian Academy of Sciences*), dans le cadre d'un Partenariat Hubert Curien (PHC) franco-bulgare.

5.2. Préparation des échantillons pour les évaluations biologiques et microbiologiques

Afin de conduire les différentes analyses biologiques, des pastilles cylindriques d'environ 10 mm de diamètre et 5 mm de hauteur (figure 209) ont été mises en forme par coulage, comme mentionné précédemment au chapitre 3. Les dimensions des pastilles ont été choisies pour pouvoir les placer dans des plaques de culture cellulaire à 24 puits. Ces conditions permettent ainsi d'immerger totalement les pastilles avec 2 mL de milieu de culture. Finalement, pour réaliser l'ensemble des caractérisations biologiques de manière complète, 30 pastilles de chaque composition étudiée ont été produites.

Afin de satisfaire ces conditions, des suspensions chargées à 65 % massique en matière sèche ont été préparées avec un dispersant, le Darvan® C (introduit à hauteur de 0,002 g/m² par rapport à la surface spécifique des poudres), puis coulées dans une plaque de culture cellulaire de 48 puits, perforée de part et d'autre et déposée sur une plaque de plâtre, selon le protocole décrit au chapitre 3. Les pastilles finales sont obtenues après séchage, polissage des pièces crues et frittage (1100°C, 3 heures).



Figure 209 : Photographies et dimensions d'une pastille produite pour les évaluations biologiques.

Grâce au procédé de coulage mis en place, 30 pastilles de chacune des 10 compositions à étudier ont été produites. Le tableau 38 reprend l'ensemble des compositions étudiées lors des essais biologiques.

Compositions étudiées lors des essais biologiques
β -TCP non dopé
β -TCP + 3% d'HA
2,25 mol% Ag-TCP
2,25 mol% Cu-TCP
2,00-2,00 mol% Mg-Sr
2,00-2,00-0,20 mol% Mg-Sr-Ag
2,00-2,00-0,10 mol% Mg-Sr-Ag
2,00-2,00-0,20% Mg-Sr-Cu
2,00-2,00-0,10% Mg-Sr-Cu
2,00-2,00-0,10-0,10 mol% Mg-Sr-Ag-Cu

Tableau 38 : Liste des compositions de β -TCP étudiées lors des essais biologiques.

Avant les essais biologiques, la surface des pastilles frittées non repolies a été observée avec un microscope électronique à balayage Hitachi SU5000, l'état de surface des échantillons influençant fortement les interactions avec les cellules et les bactéries [LeLR14, Sain15, SoLa20]. Les micrographies des surfaces observées sont présentées à la figure 210 et à la figure 211.

Les micrographies montrent des surfaces présentant une certaine porosité. Les grains ont effectivement subi une croissance verticale en surface, formant ainsi un réseau interconnecté et entremêlé. Seules les surfaces des compositions Mg-Sr-Ag (2,0-2,0-0,2 mol%) et Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) paraissent plus denses avec moins de porosité de surface que les autres compositions. Les grains clairs, observés au chapitre 3 pour le 2,25 mol% Cu-TCP, sont toujours présents (flèches rouges, figure 210 (h)), illustrant le phénomène de diffusion/recristallisation de surface du cuivre. Ces microstructures contrastent avec les microstructures de cœur observées au chapitre 3. Les grains au cœur de la pièce sont entourés d'autres grains, alors que les grains en surface possèdent un déficit de voisins dû à l'interface avec l'air ambiant. Ces derniers peuvent donc croître sans être contraints par les grains voisins Cette différence peut mener à des mécanismes distincts lors du frittage. Néanmoins, la présence de cette porosité interconnectée de surface peut être intéressante pour le comportement cellulaire puisqu'elle peut favoriser les échanges ioniques, l'adsorption de protéines et la formation d'apatite osseuse [BoVB13, Cham18, GKIW18].

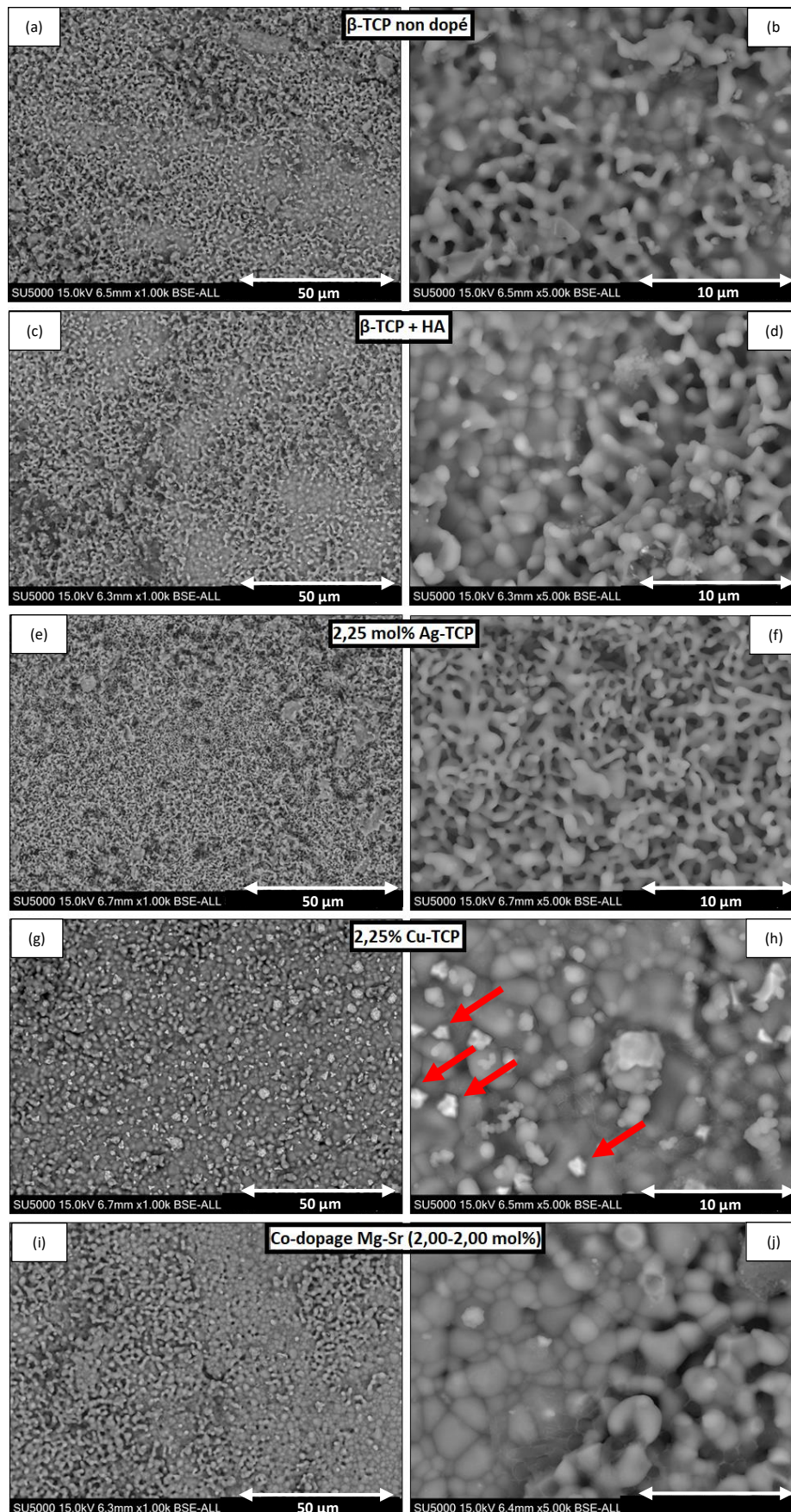


Figure 210 : Micrographies de la surface non polie des pastilles frittées pour les essais biologiques : (a) et (b) β -TCP non dopé ; (c) et (d) β -TCP + 3% d'HA ; (e) et (f) 2,25 mol% Ag-TCP ; (g) et (h) 2,25 mol% Cu-TCP ; (i) et (j) co-dopage Mg-Sr (2,00 mol%).

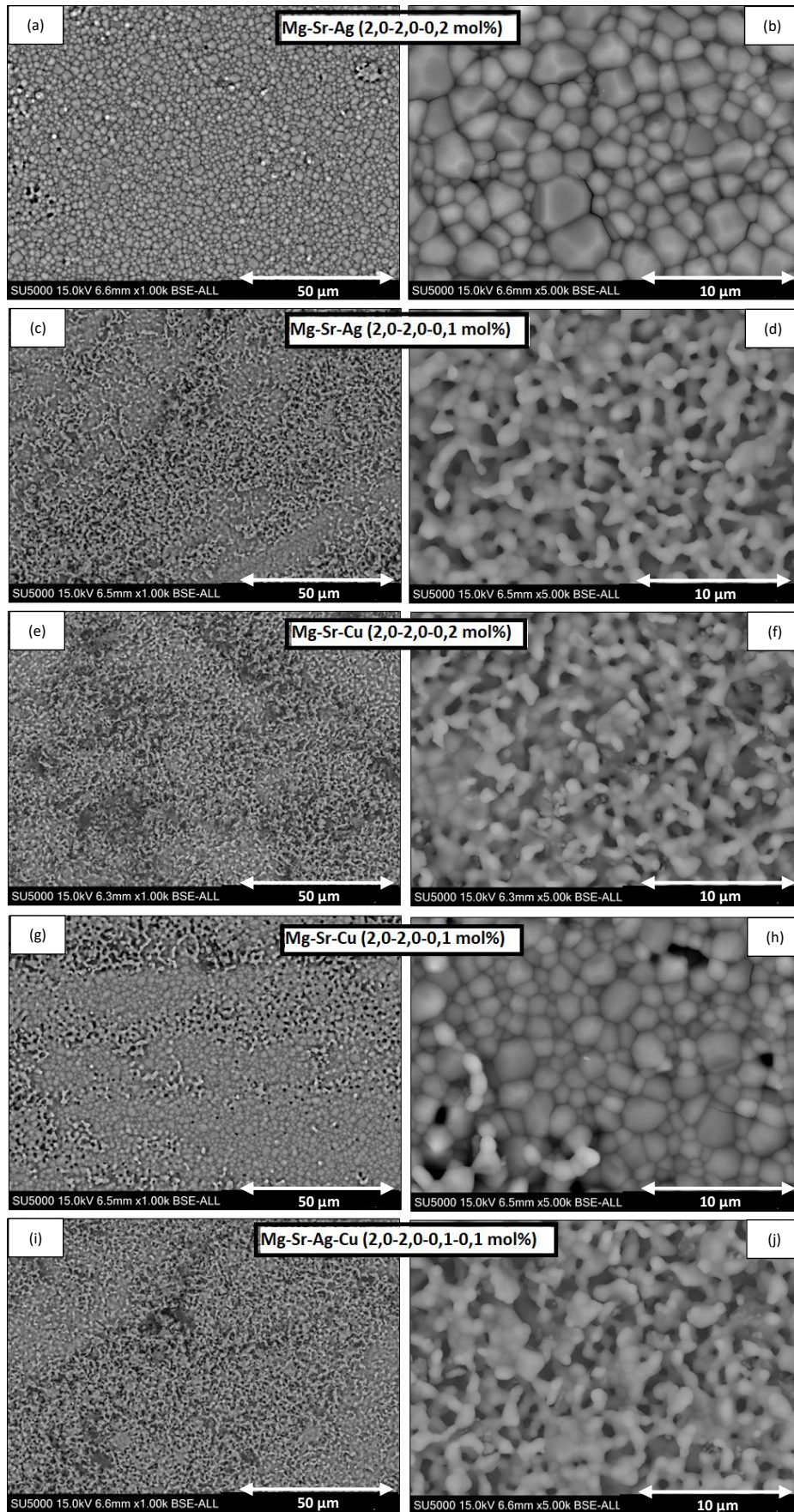


Figure 211 : Micrographies de la surface non polie des pastilles frittées pour les essais biologiques : co-dopages Mg-Sr-Ag (a) et (b) (2-2-0,2%) ; (c) et (d) (2-2-0,2%) ; co-dopages Mg-Sr-Cu (e) et (f) (2-2-0,2%) ; (g) et (h) (2-2-0,1%) ; (i) et (j) Mg-Sr-Ag-Cu.

Avant l'évaluation biologique, tous les échantillons ont été stérilisés afin d'éliminer toute contamination. Pour ce faire, les pastilles ont été emballées dans du papier aluminium et soumises à un traitement thermique de 180 °C pendant une heure dans un stérilisateur de laboratoire (Drytime, J.P Selecta, figure 212). Après stérilisation, les échantillons ont été conservés dans une boîte fermée, encore emballés dans l'aluminium.



Figure 212 : Photographies des étapes de stérilisation des pastilles, avec l'emballage dans le papier aluminium et le traitement thermique dans le stérilisateur de laboratoire.

5.3. Evaluation de la cytotoxicité et de la prolifération cellulaire

Afin de s'assurer que les dopages réalisés avec le cuivre et l'argent ne présentent pas de caractère cytotoxique, la viabilité cellulaire a été préalablement évaluée. La viabilité cellulaire correspond au nombre de cellules vivantes au sein d'une population de cellules étudiée. La mesure de la quantité de cellules en prolifération est utilisée comme indicateur de la survie ou de la mort des cellules en réponse à des médicaments, des agents chimiques ou des corps étrangers. Les effets d'un corps étranger, de médicaments ou d'agents chimiques peuvent être soit cytotoxiques, tuant les cellules, soit cytostatiques, menant à une inhibition de la croissance cellulaire. Pour différents types d'études biologiques, il est important de détecter le nombre de cellules viables au sein d'une population de cellules étudiée. Les tests de cytotoxicité et de prolifération cellulaire sont essentiellement utilisés pour évaluer la réponse cellulaire d'un matériau ou d'un agent à tester. Ces tests sont parmi les plus utilisés dans le cas des dispositifs médicaux car ils sont simples, rapides et possèdent une sensibilité élevée. De plus, ces tests ne sont pas limités à une seule lignée cellulaire. Ainsi, une grande variété de cellules mammifères et humaines peut être employée [AdKB16, Asla18, Inte09, ThMB14].

Il existe une série de méthodes pour détecter les effets cytotoxiques et cytostatiques de différents composés et mesurer la viabilité cellulaire [AdKB16, Asla18, Inte09, ThMB14]. La

norme ISO 10993-5 portant sur l'évaluation biologique de dispositifs médicaux recense trois catégories de test : les tests d'extrait, les tests de contact direct et les tests de contact indirect.

Le choix d'une ou plusieurs de ces catégories dépend de la nature de l'échantillon à évaluer, du site potentiel d'utilisation et de la nature de l'utilisation. Ce choix détermine alors la préparation des échantillons à tester et des cellules cultivées, ainsi que la manière dont les cellules sont exposées aux échantillons ou à leurs extraits. Dans le cadre de ces travaux de thèse, une méthode de contact direct est utilisée puisque les cellules sont déposées directement sur les échantillons.

Au terme du temps d'exposition du matériau aux cellules, l'évaluation de l'effet cytotoxique est effectuée. Cette dernière peut être réalisée de diverses manières en se basant soit sur l'évaluation des dommages cellulaires par des moyens morphologiques, sur la mesure de la croissance cellulaire ou encore sur la mesure d'aspects spécifiques du métabolisme cellulaire [Inte09].

Parmi les nombreux tests disponibles pour évaluer la cytocompatibilité d'un dispositif médical, le test à base de résazurine est largement utilisé pour l'évaluation de substances toxiques [AdKB16, AGHL07, Asla18, BLGB09, Inte09, SPLS00]. La quantification de la viabilité cellulaire basée sur la résazurine présente de nombreux avantages comme la rapidité, la fiabilité, la sensibilité, la sécurité et le faible coût. De plus, il maintient les cellules intactes, elles peuvent alors être conservées pour des temps de culture plus longs ou subir d'autres analyses parallèles, telles que l'étude de l'ARNm (acide ribonucléique messenger), la cytogénétique, l'apoptose et l'immunophénotypage [AGHL07, BLGB09, SPLS00]. Le principe du test à la résazurine est le suivant. La résazurine, un indicateur coloré de couleur bleue et non fluorescent, est réduite par l'activité métabolique mitochondriale des cellules en résorufine, un produit rose et fluorescent (figure 213). Effectivement, à l'intérieur de la cellule, la résazurine subit une réduction enzymatique irréversible en résorufine dans les mitochondries en raison de l'activité d'enzymes telles que la flavine mononucléotide déshydrogénase, la flavine adénine dinucléotide déshydrogénase, la nicotinamide adénine déshydrogénase et les cytochromes [AGHL07, BLGB09, SPLS00]. La résorufine rouge est excrétée à l'extérieur des cellules, ce qui entraîne un changement de couleur visible du milieu en passant du bleu au rose. Par conséquent, le taux de réduction basé sur le changement de couleur, qui peut être quantifié colorimétriquement ou fluorométriquement, reflète le nombre de cellules viables et actives [AGHL07, BLGB09, SPLS00]. Le niveau de réduction peut être quantifié par des spectrophotomètres utilisant des filtres appropriés, car la résazurine présente un pic d'absorption à une longueur d'onde de 600 μm et la résorufine à 570 μm [AGHL07, BLGB09,

SPLS00]. Si les échantillons testés présentent une certaine cytotoxicité, cela entraîne une diminution du nombre de cellules vivantes menant à une réduction de l'activité métabolique dans l'échantillon. Cette réduction de l'activité métabolique est directement corrélée à la quantité de résorufine. La viabilité cellulaire des échantillons testés est obtenue par le rapport de la densité optique (fluorescence) de l'échantillon sur la densité optique du témoin négatif (eq5.1).

$$\% \text{ viabilité cellulaire} = \frac{100 * DO_e}{DO_b} \quad (\text{eq5.1})$$

Avec DO_e qui est la densité optique de l'échantillon et DO_b qui est la densité optique du témoin négatif. Plus le pourcentage de viabilité cellulaire est faible, plus le potentiel cytotoxique de l'échantillon testé est élevé. Selon la norme ISO 10993-5 sur l'évaluation biologique des dispositifs médicaux [Inte09], si la viabilité cellulaire d'un échantillon est réduite à plus de 70 % de celle du blanc, il a un potentiel cytotoxique.

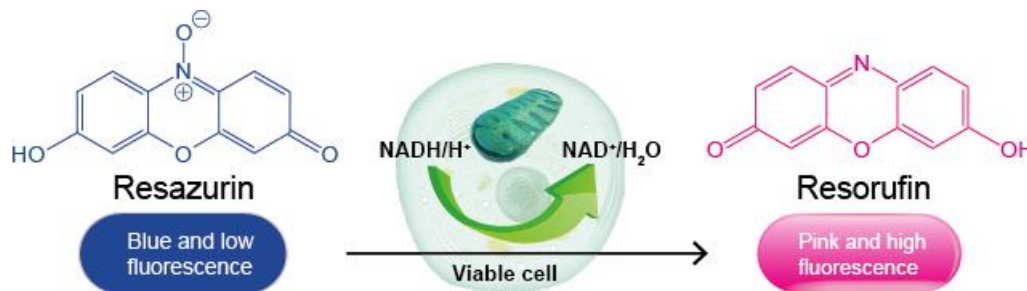


Figure 213: Schématisation du principe du test à base de résazurine. La résazurine de couleur bleue et non fluorescente est réduite par l'activité métabolique mitochondriale des cellules en résorufine, un produit rose et fluorescent. Repris de [WEB01].

C'est ce test à base de résazurine qui a été employé dans le cadre de ces travaux de thèse, pour évaluer la cytocompatibilité des dopages réalisés sur le β -TCP.

5.3.1. Préparation des cellules pour les tests de cytotoxicité et de prolifération cellulaire

Avant d'évaluer la cytocompatibilité des différentes compositions de β -TCP dopé avec le test à base de résazurine, les cellules à mettre en contact avec les pastilles ont été préparées. Typiquement, les cellules subissent un passage, qui est un procédé de sous-culture de cellules animales. Il est en général réalisé pour produire un grand nombre de cellules à partir de cellules préexistantes. Le passage cellulaire se déroule la plupart du temps dans des flasques de culture cellulaire en polystyrène stérilisées dont la surface hydrophile traitée présente des charges négatives pour une meilleure fixation des cellules, facilitant leur prolifération.

La manipulation se déroule de la façon suivante : le milieu de culture appauvri est retiré, généralement à l'aide d'une pipette reliée à une pompe à vide. Les cellules sont lavées avec un tampon phosphate salin appelé PBS (*Phosphate Buffered Saline*) ou avec du milieu complet (milieu DMEM contenant du sérum, du rouge de phénol, un antibiotique et de la glutamine). Ensuite une solution de trypsine est ajoutée afin de décoller les cellules du fond de la flasque (temps d'action de deux minutes à 37 °C dans l'incubateur). La trypsine est une enzyme permettant la rupture des liaisons entre les cellules et le support de culture lors des passages. En effet, la trypsine clive les protéines membranaires d'adhésion et les cellules se retrouvent alors en suspension. Cette "trypsinisation" est quotidiennement utilisée pour maintenir les cultures cellulaires ou pour faire d'autres analyses. La trypsine ne doit pas être trop longtemps en contact avec les cellules puisque ce traitement peut affecter leur viabilité. Pour limiter l'action de la trypsine, celle-ci est éliminée par lavage des cellules puis le restant est inhibé par un ajout de milieu complet contenant du sérum de veau fœtal (SVF). Une série d'aspirations/refoulements avec une pipette est réalisée pour individualiser les cellules et les désagglomérer. Une fraction de suspension cellulaire contenue dans la flasque est alors prélevée et déposée dans une nouvelle flasque stérile contenant du milieu DMEM complet neuf. La flasque contenant les cellules est alors placée dans l'incubateur (37 °C, 5% CO₂, 95% humidité) et ce cycle recommence jusqu'au prochain passage. Les cellules utilisées pour les tests de cytotoxicité et de prolifération cellulaire sont des cellules MG63, des cellules souches mésenchymateuses humaines largement utilisées lors des tests de cytocompatibilité (lignée d'ostéoblastes), passées 7 fois (P7). Ces cellules sont des cellules d'ostéosarcome, la plus courante des tumeurs malignes osseuses primaires, et ne suivent pas la voie ostéoblastique normale de prolifération/différenciation. Elles sont utilisées dans les tests car elles ont la capacité de conserver un phénotype différencié dans de nombreuses conditions de culture et elles prolifèrent très rapidement par rapport aux ostéoblastes normaux.

5.3.2. Test de cytotoxicité (J0 -> J1)

Le test de cytotoxicité consiste à mettre en contact les cellules MG63 avec les pastilles des différentes compositions durant 24 heures puis d'analyser la viabilité cellulaire avec le test à la résazurine. Ce test a été répété 3 fois avec trois échantillons de chaque composition dans des plaques de culture cellulaire à 24 puits.

Après préparation des cellules, la suspension cellulaire a été prélevée et placée dans un tube Falcon avant un passage à la centrifugeuse pour concentrer les cellules en culot. Ensuite, une série de dilutions avec du milieu complet a été effectuée pour arriver à une concentration de 10000 cellules pour 50 µL de suspension. Lors de cette étape, un compteur de cellules

Scepter® est utilisé pour vérifier le nombre de cellules (figure 214 (a)). Cet équipement automatisé portatif permet de compter les cellules, surveiller leur diamètre et leur volume ainsi que vérifier la santé et la qualité des populations cellulaires d'une culture à l'autre [WEB02]. Le dispositif utilise le principe Coulter de détection de particules basé sur l'impédance. Les particules en suspension sont aspirées à travers une petite ouverture où un courant continu est appliqué, créant une "zone de détection". Lorsque chaque particule passe à travers l'ouverture, elle déplace une quantité de solution saline équivalente à sa taille, créant une impédance résultant en une impulsion de tension proportionnelle au volume de la particule (figure 214 (b) et (c)) [Fir106].

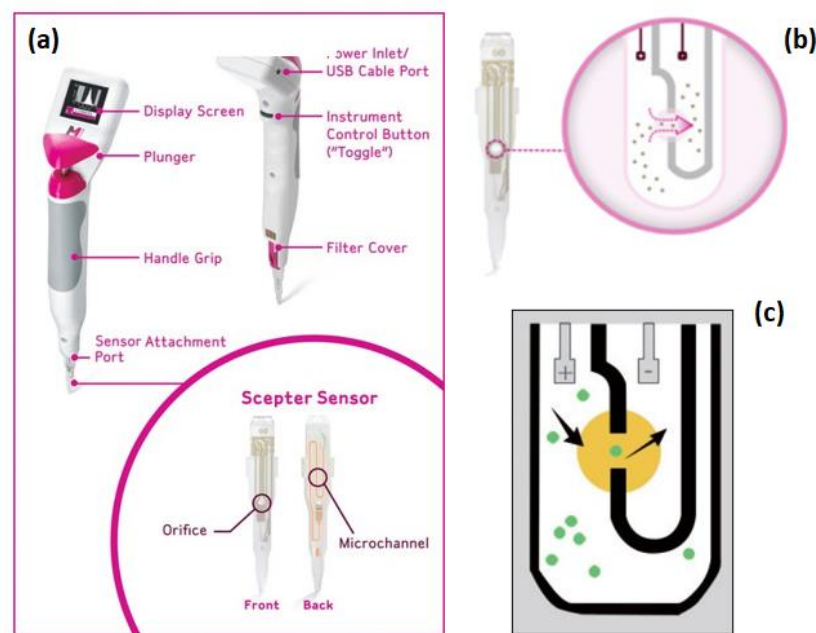


Figure 214 : (a) Compteur de cellules Scepter® utilisé pour vérifier le nombre de cellules [WEB02] ; (b) et (c) Illustrations du principe Coulter de détection de particules basée sur l'impédance [WEB02] [WEB03].

Une fois la concentration idéale de cellule atteinte, 50 µL de suspension ont été prélevés et déposés sous forme de goutte sur la surface de chaque pastille et sur le témoin négatif (puits de culture vide sans substrat céramique). Les puits de culture contenant les échantillons ont ensuite été placés à l'incubateur pendant 2 heures pour permettre aux cellules de se fixer sur la surface (37 °C, 5% CO₂, 95% d'humidité). Cette période de 2 heures suffit généralement pour la fixation et évite l'assèchement des cellules. Après incubation, 2 mL de milieu complet ont été ajoutés à chaque puits avant de placer à nouveau la plaque de culture cellulaire à l'incubateur (37 °C, 5% CO₂, 95% d'humidité) pour 24 heures. Ces étapes de mise en contact des cellules avec les échantillons sont représentées à la figure 215.

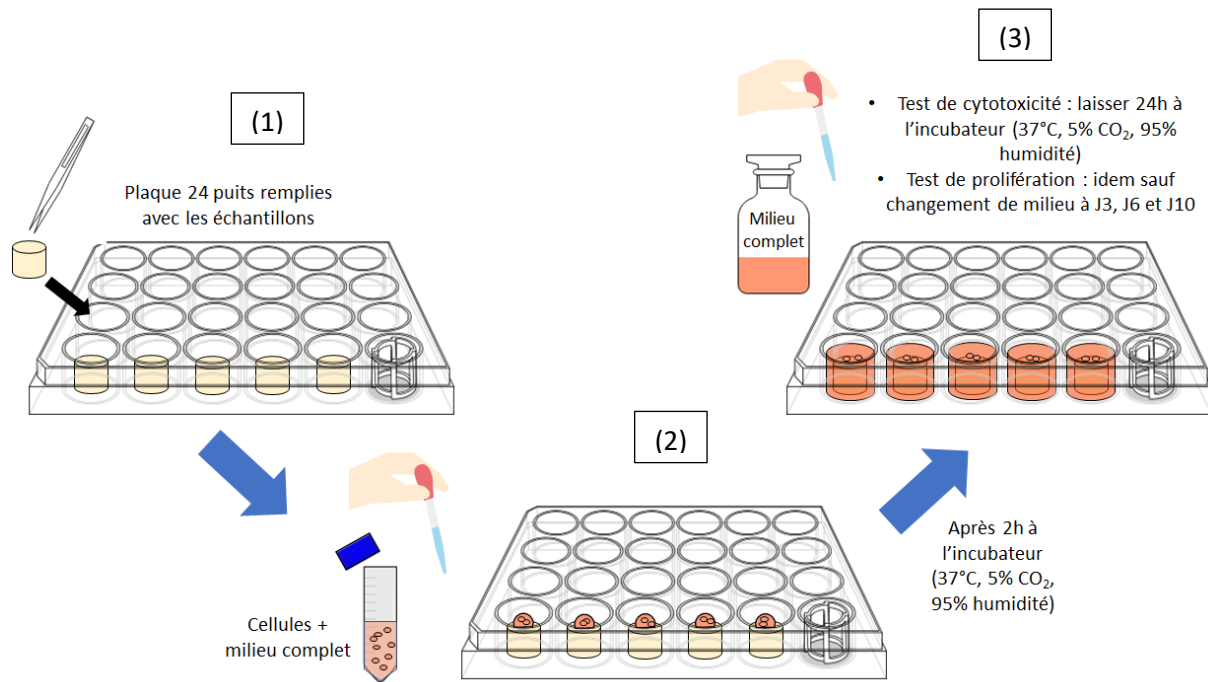


Figure 215: Procédure de mise en contact des cellules avec les échantillons pour les tests de cytotoxicité et de prolifération cellulaire.

Après 24 heures à l'incubateur (J1), la viabilité cellulaire a été évaluée par le test à la résazurine. Le protocole est le suivant. Une fois que la totalité du surnageant contenu dans les puits est retirée, les puits sont rincés 2 fois avec 2mL de milieu DMEM (sans sérum et sans rouge de phénol). En parallèle, une solution de PrestoBlue® à 10% est préparée dans du DMEM sans rouge de phénol ni sérum. Le PrestoBlue® est une solution de résazurine perméable aux cellules pour la mesure quantitative de la prolifération cellulaire. La solution Milieu-PrestoBlue® à 10% préparée est ajoutée à chaque puits où se trouve des échantillons (1 ml par puits). La plaque de culture est alors placée 1h30 à l'incubateur (37 °C, 5% CO₂, 95% d'humidité). Après cette période, la plaque de 24 puits est légèrement agitée pour homogénéiser les milieux puis 100 µL de chaque puits sont transférés dans une plaque de 96 puits à fond noir. Les plaques à fond noir sont utilisées pour mesurer la fluorescence des suspensions avec un lecteur INFINITE® PRO 200, un lecteur de plaques automatisé pourvu d'un spectrofluoromètre. Pour ces essais, la fluorescence est lue aux longueurs d'onde de 535 nm (excitation) et 610 nm (émission) sur le lecteur de carte puisque ce sont les zones où l'absorbance de la résazurine est maximale. Ce test est répété 3 fois pour chacun des 3 échantillons de chaque composition. Les étapes réalisées pour la lecture de la fluorescence avec le PrestoBlue® sont schématisées à la figure 216.

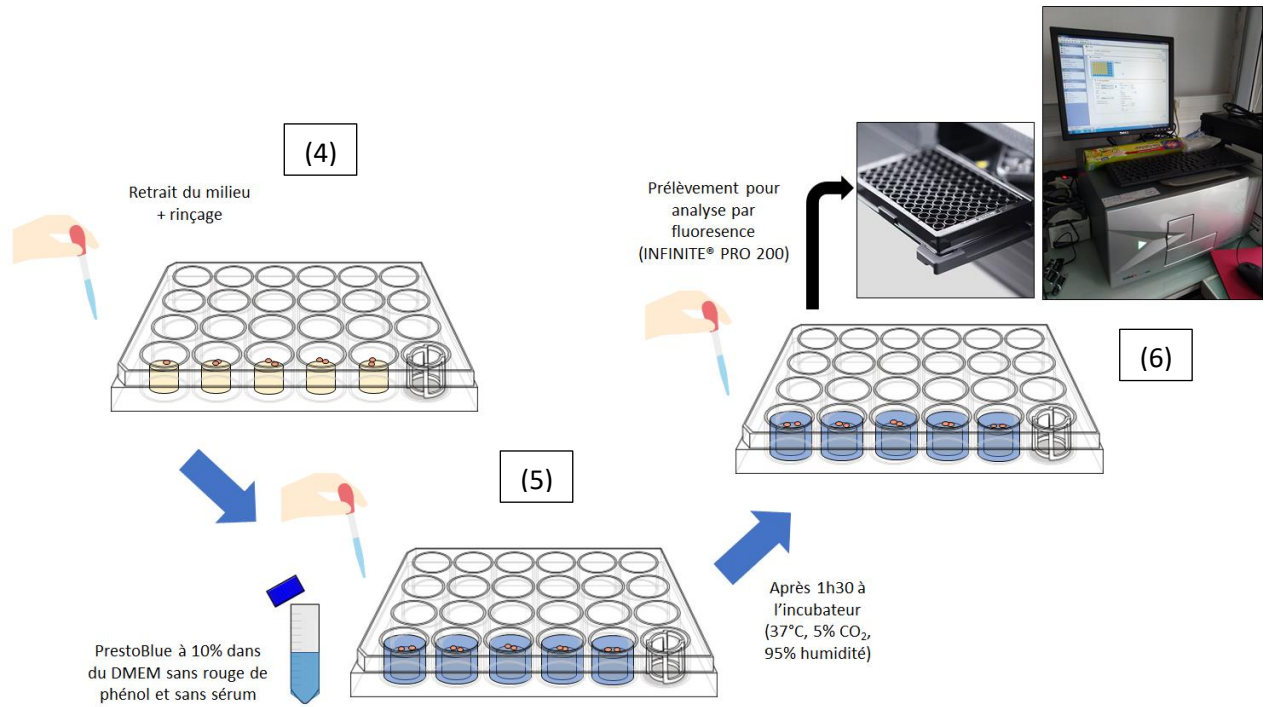


Figure 216: Schématisation de la procédure du test à la résazurine.

Les résultats de lecture de la fluorescence pour les différents échantillons sont repris à la figure 217.

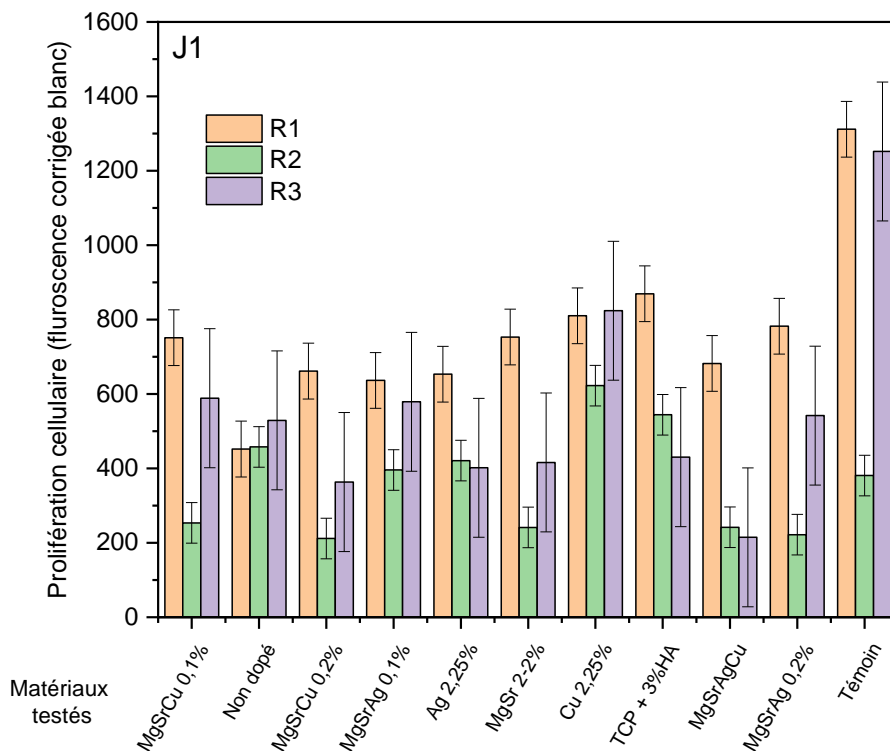


Figure 217 : Résultats de lecture de la fluorescence pour les différents échantillons avec le test à la résazurine après 24 heures de contact avec les cellules (J1).

Ces résultats sont les moyennes des trois échantillons pour chaque essai (R1, R2 et R3). L'importante fluorescence mesurée pour le témoin négatif est la preuve qu'il y a bien eu prolifération des cellules MG63 en 24 heures. Si les cellules n'avaient pas survécu au test, la fluorescence observée serait très faible voire nulle, ce qui permet de valider le test. Concernant les résultats des échantillons de β -TCP, la fluorescence mesurée pour l'essai R2 paraît moins intense que pour les essais R1 et R3. Néanmoins, les mêmes tendances globales sont observées pour les différentes compositions.

Les valeurs de viabilité des cellules pour les différentes compositions sont reprises à la figure 218. Des analyses statistiques des données sont réalisées à l'aide du logiciel GraphPad InStat®. Le test de Student apparié est utilisé pour comparer les écarts moyens entre les groupes. Une valeur de p inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative.

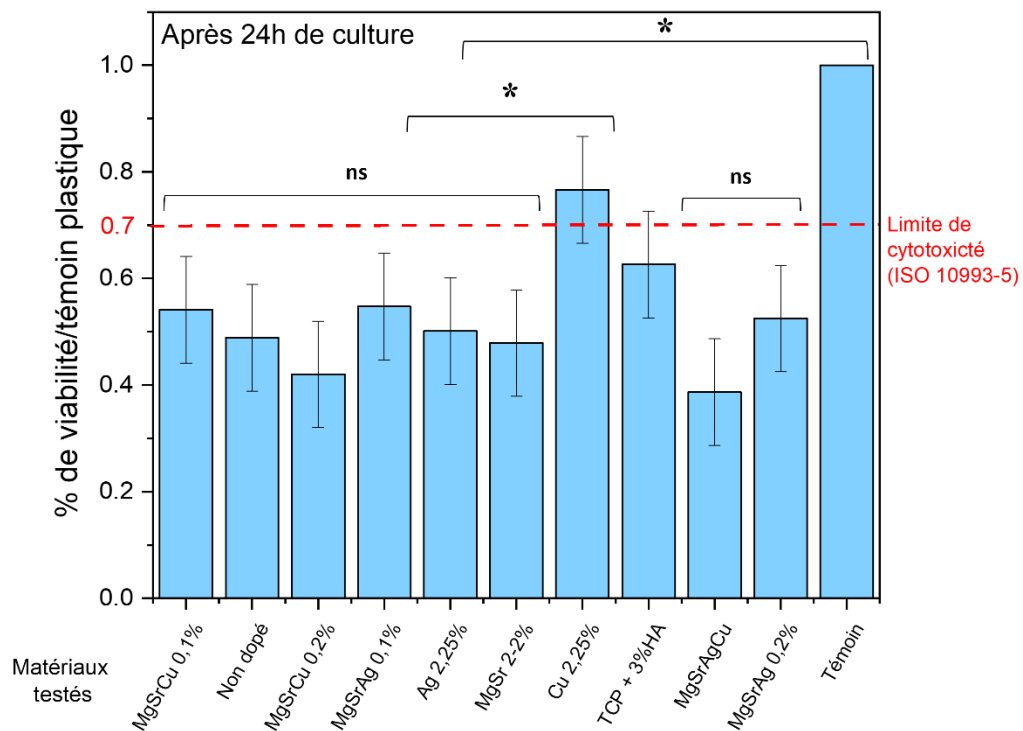
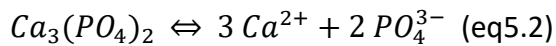


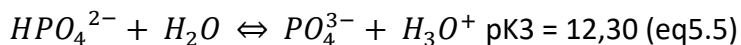
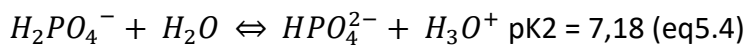
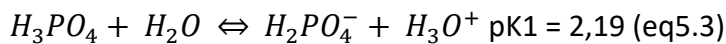
Figure 218 : Résultats de viabilité cellulaire pour les compositions testées après 24 heures de contact avec les cellules.
*significativement différent ($p > 0,05$).

Selon la norme ISO 10993-5, la plupart des compositions testées présente un effet cytotoxique. Seule la composition 2,25 mol% Cu-TCP présente un pourcentage de viabilité cellulaire plus élevé que 70% du témoin négatif. Ce résultat n'était pas attendu puisque Nicolas Vandecandelaere [Vand12] a notamment montré, dans sa thèse, que les cellules ostéogéniques CAL-72 ne survivent pas à une teneur relative de 0,5% molaire en cuivre et au-delà. Il est néanmoins possible que le dopage à 2,25 mol% en Cu^{2+} se situe dans la même

gamme de pourcentage de prolifération cellulaire que les autres compositions au vu des écarts-type et que cette différence est due à la précision de la méthode. Concernant les autres compositions, la présence d'un caractère cytotoxique est observée, également pour le β -TCP non dopé et pour la composition β -TCP + 3% d'HA. Ce potentiel cytotoxique peut être expliqué par une libération trop importante/rapide d'ions, qui est néfaste pour la survie cellulaire [Cham18]. En effet, le β -TCP étant résorbable, il se dissout partiellement en milieu aqueux selon l'équation (eq5.2) [Dest05]:



Cette dissolution partielle libère donc des ions en solution et les espèces $H_2PO_4^-$ et HPO_4^{2-} sont majoritaires pour des pH acides compris entre 3 et 7, selon les valeurs de pKa des équilibres mettant en jeu les ions PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} et $H_2PO_4^-$ [Dest05]:



Or, les cultures cellulaires nécessitent des conditions physico-chimiques strictes afin de permettre une croissance cellulaire optimale dont le pH du milieu de culture qui apparaît comme l'un des principaux facteurs. La valeur optimale du pH pour la survie des cellules est généralement celle des fluides biologiques (aux alentours de 7,2-7,4). Il apparaît donc probable que la présence des ions issus de la dissolution partielle du β -TCP fasse varier le pH du milieu de culture, le rendant néfaste pour les cellules. Nicolas Vandecandelaere [Vand12] a d'ailleurs montré une diminution importante du pH du milieu de culture MEM (+ SVF + antibiotiques + glutamine) avec la présence d'une pastille d'apatite nanocristalline (figure 219). C'est dans les premières minutes après immersion que les valeurs du pH chutent le plus rapidement avant de se stabiliser pour finalement remonter progressivement (figure 219).

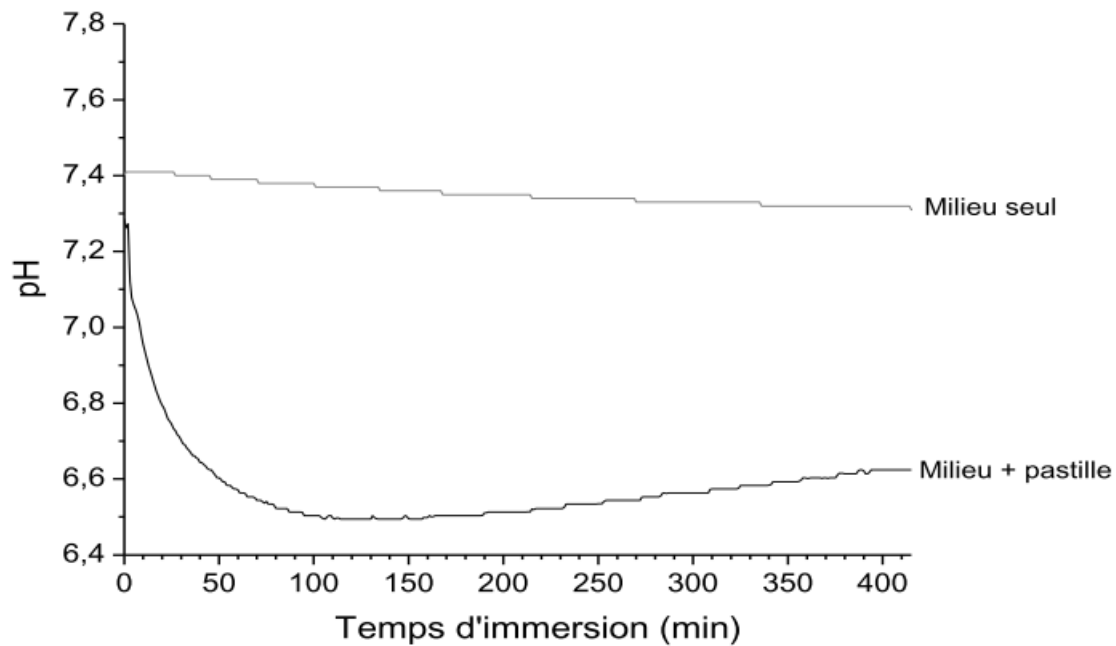


Figure 219 : Cinétique de variation du pH en milieu de culture MEM (+ FBS + antibiotiques + glutamine) avec et sans pastille (80 MPa) d'apatite nanocristalline de référence. Repris de [Vand12].

Afin de s'affranchir de cette libération importante/rapide d'ions dans les premières minutes d'immersion, il peut être intéressant de réaliser une étape de rinçage préalable en immergeant les échantillons dans du milieu de culture durant quelques jours avant les tests de cytotoxicité. Le rinçage permettrait de ralentir la cinétique de libération d'ions des échantillons vers les cellules, favorisant ainsi leur survie et prolifération. En effet, cette étape pourrait être utile pour amener le système à libérer les espèces ioniques avant leur utilisation en présence de cellules et permettrait le conditionnement de la surface des matériaux via des échanges ioniques entre le milieu et le matériau. Ces échanges favoriseraient la formation d'une couche "conditionnée" qui résulte de mécanismes de dissolution/re-précipitation. Une fois cette couche "conditionnée" présente, le processus de lixiviation entraînant une augmentation de la concentration ionique néfaste à la survie cellulaire ralentit et le système tend vers un équilibre. Cette couche va aussi favoriser l'accroche cellulaire et *in fine*, une prolifération et une différenciation. Le temps que met cette couche à se former correspond souvent à une période de latence dans la prolifération cellulaire. Shaan Chamary [CGHB21, Cham18] a notamment observé une période de latence avec des cellules MG63 sur des échantillons de β -TCP, contrairement au contrôle négatif. La période de latence peut varier de 7 à 14 jours environ et, après cette période, une croissance de l'activité mitochondriale est observée. Il se pourrait donc que la même latence se produise, dans le cadre de ces travaux, avec les pastilles de β -TCP testées et qu'il faille attendre davantage de jours pour observer une prolifération cellulaire plus importante. Cette hypothèse paraît être confirmée par le fait que Nathalie Douard [Doua10] a observé, à l'aide d'un test SBF (*Simulated body fluid*), une

diminution de concentration en ions calcium et phosphore avec le temps d'immersion. Cette évolution est attribuée à la croissance d'une couche d'apatite à la surface des matériaux qui croît en consommant les ions calcium et phosphore à disposition dans le fluide environnant. Par conséquent, il serait intéressant, pour la suite de cette étude, de réitérer ce test de cytotoxicité sur des temps de culture plus longs (supérieurs à 24h) ou encore de réaliser une étape de rinçage préalable avant les tests.

Finalement, étant donné les viabilités cellulaires relativement proches entre le β -TCP non dopé et les dopages/co-dopages réalisés, le caractère cytotoxique ne viendrait pas de la présence des dopants. Effectivement, il semblerait que la présence de ceux-ci n'induit pas de cytotoxicité supplémentaire comparé au β -TCP non dopé. Dans certains cas, la viabilité cellulaire est même légèrement supérieure pour des compositions dopées. Ce résultat est encourageant pour la perspective de tests biologiques supplémentaires évaluant l'effet des dopants.

5.3.3. Test de prolifération cellulaire (J3-J6-J10)

Ce test se déroule de la même manière que le test de cytotoxicité hormis qu'une concentration de 5000 cellules pour 50 μ L est utilisée ici pour chaque échantillon. En effet, il est important de réduire le nombre de cellules de départ afin d'éviter une surpopulation qui pourrait nuire à la prolifération puisque le test se déroule sur 10 jours.

Les cellules sont laissées en contact avec les échantillons et analysées après 3, 6 et 10 jours. Après chaque analyse, les puits sont rincés avec 2 mL de PBS stérile. Deux mL de milieu de culture complet frais sont ensuite ajoutés par puits. La plaque est replacée à l'incubateur jusqu'à l'analyse au prochain temps de culture. Ce test est réalisé trois fois pour trois échantillons de chaque composition ainsi que le témoin négatif (culture cellulaire sans surface céramique). La viabilité cellulaire est analysée par la mesure de fluorescence via le test à la résazurine après chaque temps de culture (3, 6 et 10 jours). Ces mesures de fluorescence sont reprises à la figure 220 pour les trois temps de culture (J3, J6 et J10) avec les moyennes des trois échantillons de chaque composition.

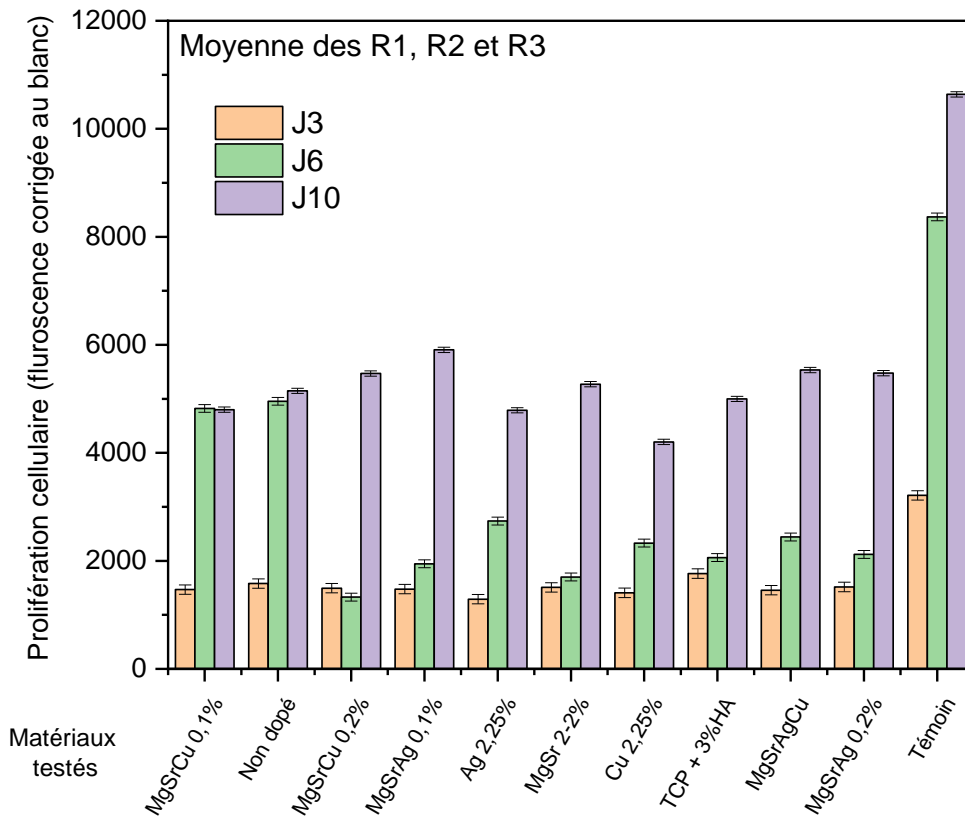


Figure 220: Résultats des mesures de fluorescence pour les trois temps de culture (J3, J6 et J10).

Les tests sont bien validés puisqu'une importante fluorescence est mesurée pour le témoin négatif. Globalement, une augmentation progressive de la fluorescence mesurée est observée avec la durée de culture cellulaire. Ceci est également visible à la figure 221 avec les résultats de viabilité cellulaire par rapport au témoin négatif. Aucune composition ne paraît se différencier des autres et un caractère cytotoxique est observé pour tous les matériaux (viabilité cellulaire inférieure à 70% de celle du témoin négatif). Le phénomène de période de latence observé par Shaan Chamary [CGHB21, Cham18] paraît se confirmer ici puisque la viabilité cellulaire ne fait que croître avec le temps de culture. Ainsi, la majorité des compositions testées atteint une viabilité cellulaire de près de 60% de celle du témoin négatif après 10 jours au lieu d'environ 45% après 3 jours. Selon les travaux de Shaan Chamary [CGHB21, Cham18] (également avec des cellules MG63), la croissance de l'activité mitochondriale culmine le 28^{ème} jour de culture. Il est donc fort probable qu'un test de culture cellulaire sur une plus longue durée (jusqu'à 30 jours, par exemple) montre une augmentation de la viabilité cellulaire des échantillons, qui pourrait donc dépasser les 70% de celle du témoin. Si cette hypothèse est confirmée, cela voudrait dire que les matériaux testés sont considérés non-cytotoxiques.

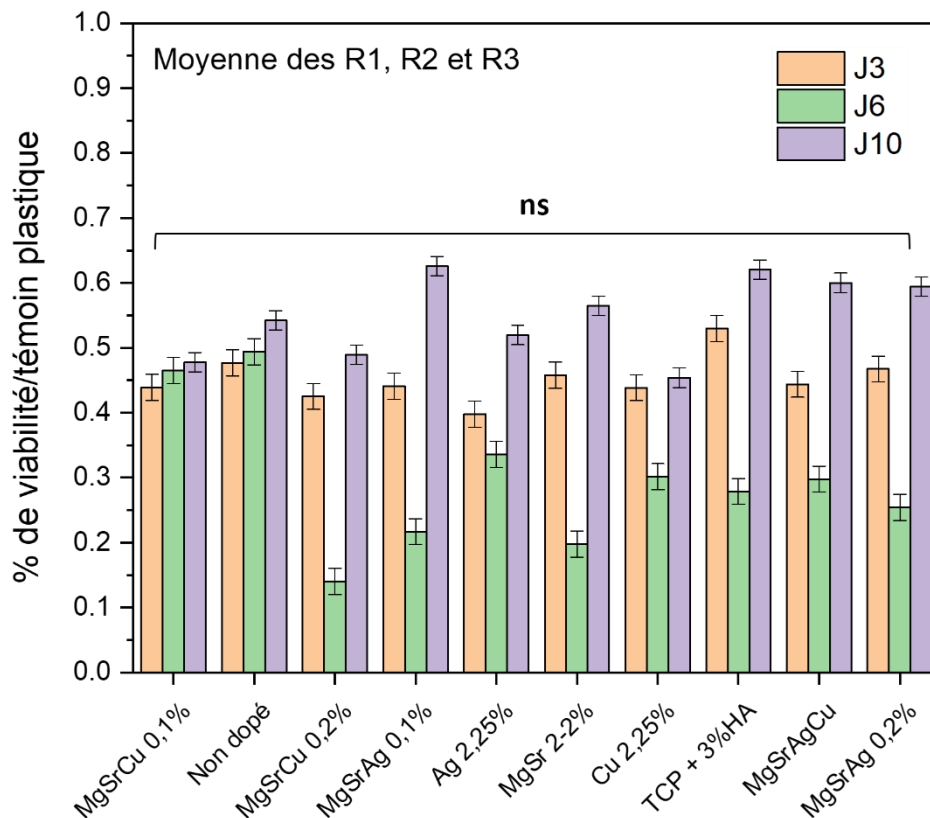


Figure 221 : Résultats de viabilité cellulaire pour les compositions testées après 3, 6 et 10 jours de contact avec les cellules. *significativement différent ($p < 0,05$)

Afin de compléter les analyses de prolifération cellulaire par fluorescence avec le test à la résazurine, une observation de la morphologie cellulaire par MEB a été réalisée pour visualiser l'adaptation des cellules sur les matériaux. Un protocole spécifique doit être appliqué afin de fixer les cellules aux échantillons. Les cellules sont d'abord rincées avec un tampon phosphate 0,2 M avant d'être fixées à l'aide d'une solution de glutaraldéhyde 2% (mélange glutaraldéhyde 4% avec du tampon phosphate 0,2M). La fixation dure une heure puis un nouveau rinçage au tampon phosphate 0,2 M est réalisé durant une nuit. Ensuite, les échantillons subissent un nouveau rinçage à l'eau distillée avant d'être déshydratés par bains successifs dans le l'alcool. La séquence des bains successifs est la suivante :

1. Alcool 30° puis 50°, puis 80°, puis 90°, puis 95°, 5 minutes chacun
2. Alcool 100° 3 X 10 minutes

Après la déshydratation, les échantillons sont séchés et sont prêts pour l'observation MEB. Les observations MEB ont été effectuées sur les échantillons après 3 et 6 jours de culture cellulaire (J3 et J6). Les micrographies des échantillons à J3 sont reprises aux figure 222 et figure 223 et à J6 aux figure 224 et figure 225.

J3

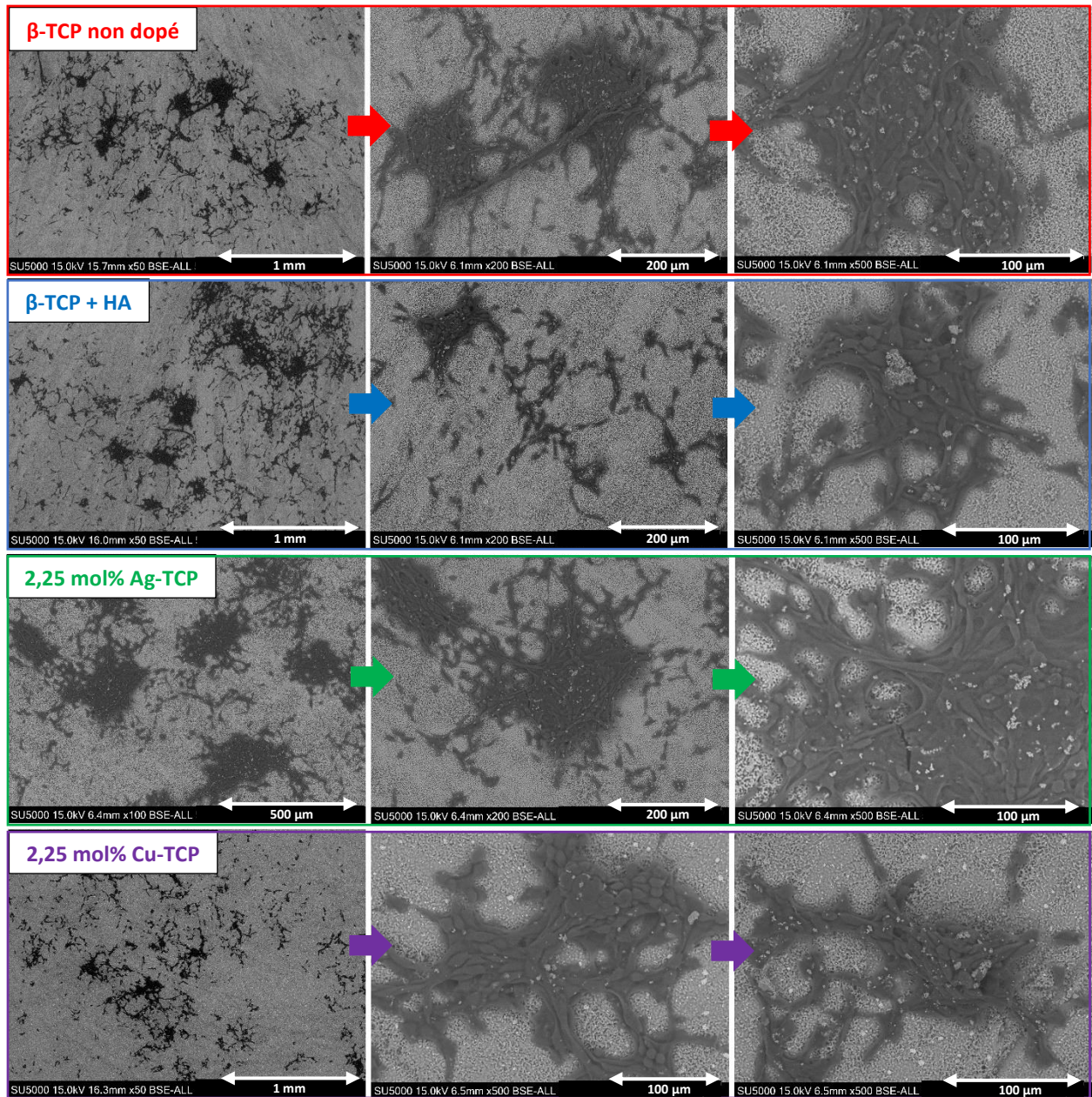


Figure 222 : Micrographies de la surface des pastilles testées lors des essais de prolifération cellulaire après 3 jours de culture cellulaire (J3).

J3

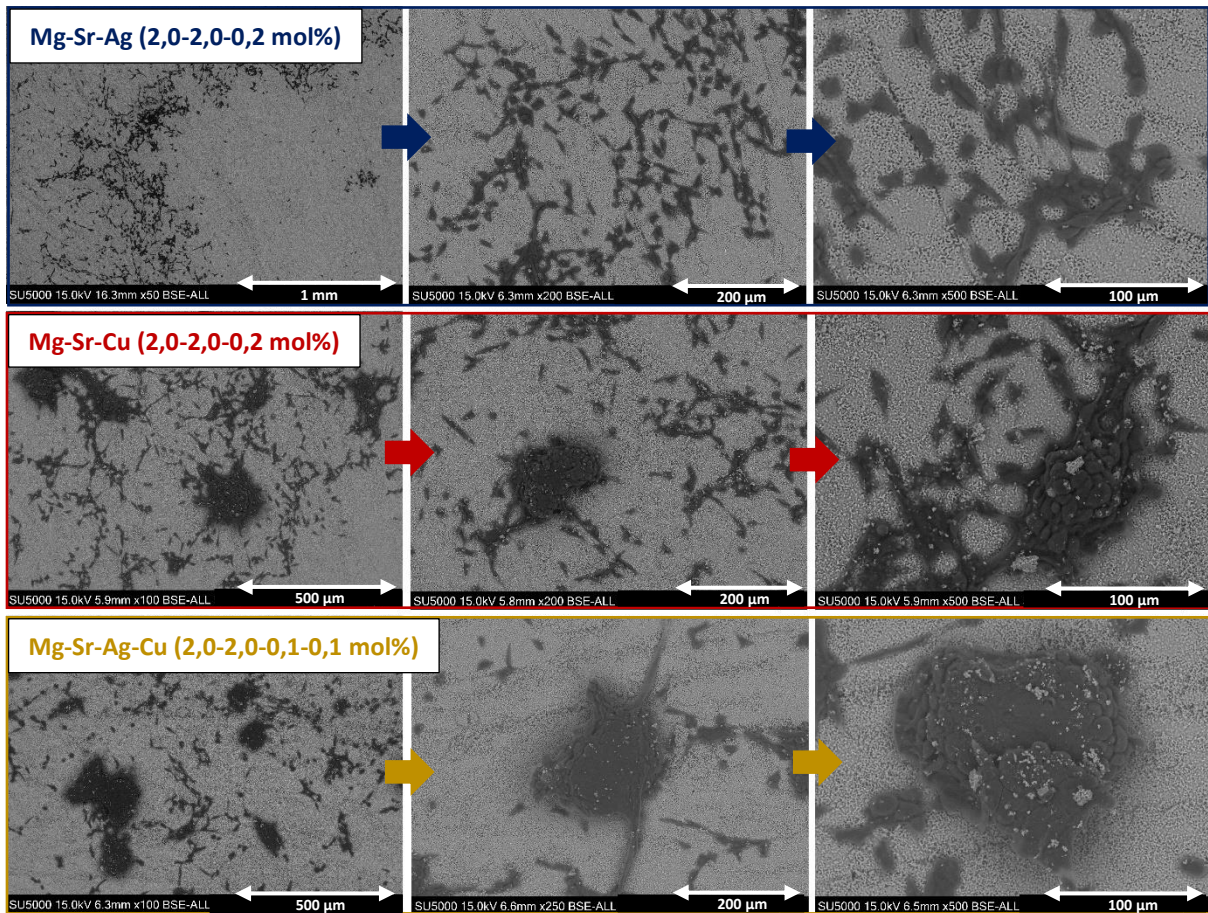


Figure 223 : Micrographies de la surface des pastilles testées lors des essais de prolifération cellulaire après 3 jours de culture cellulaire (J3) (co-dopages impliquant Ag^+ et Cu^{2+}).

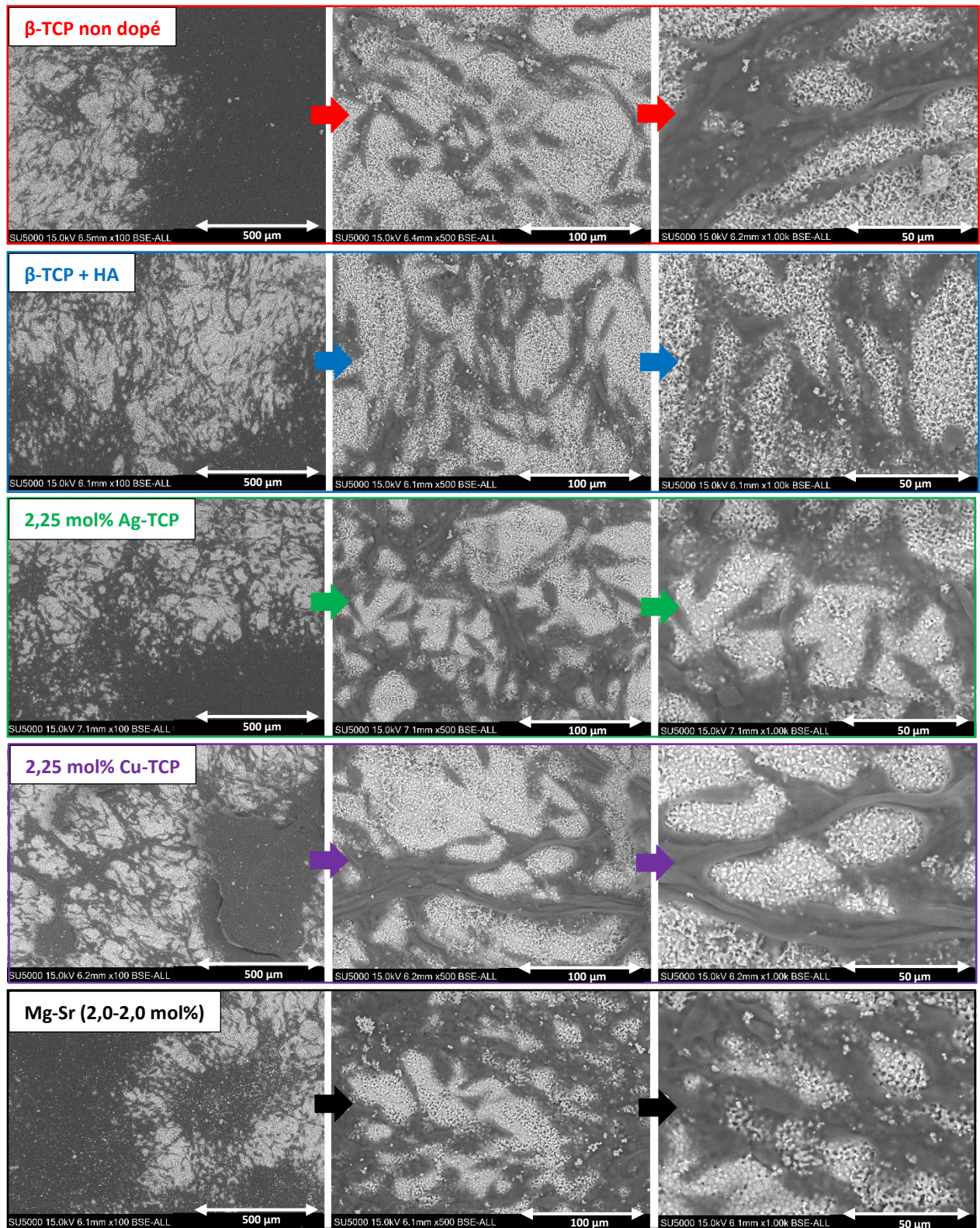


Figure 224 : Micrographies de la surface des pastilles testées lors des essais de prolifération cellulaire après 6 jours de culture cellulaire (J6).

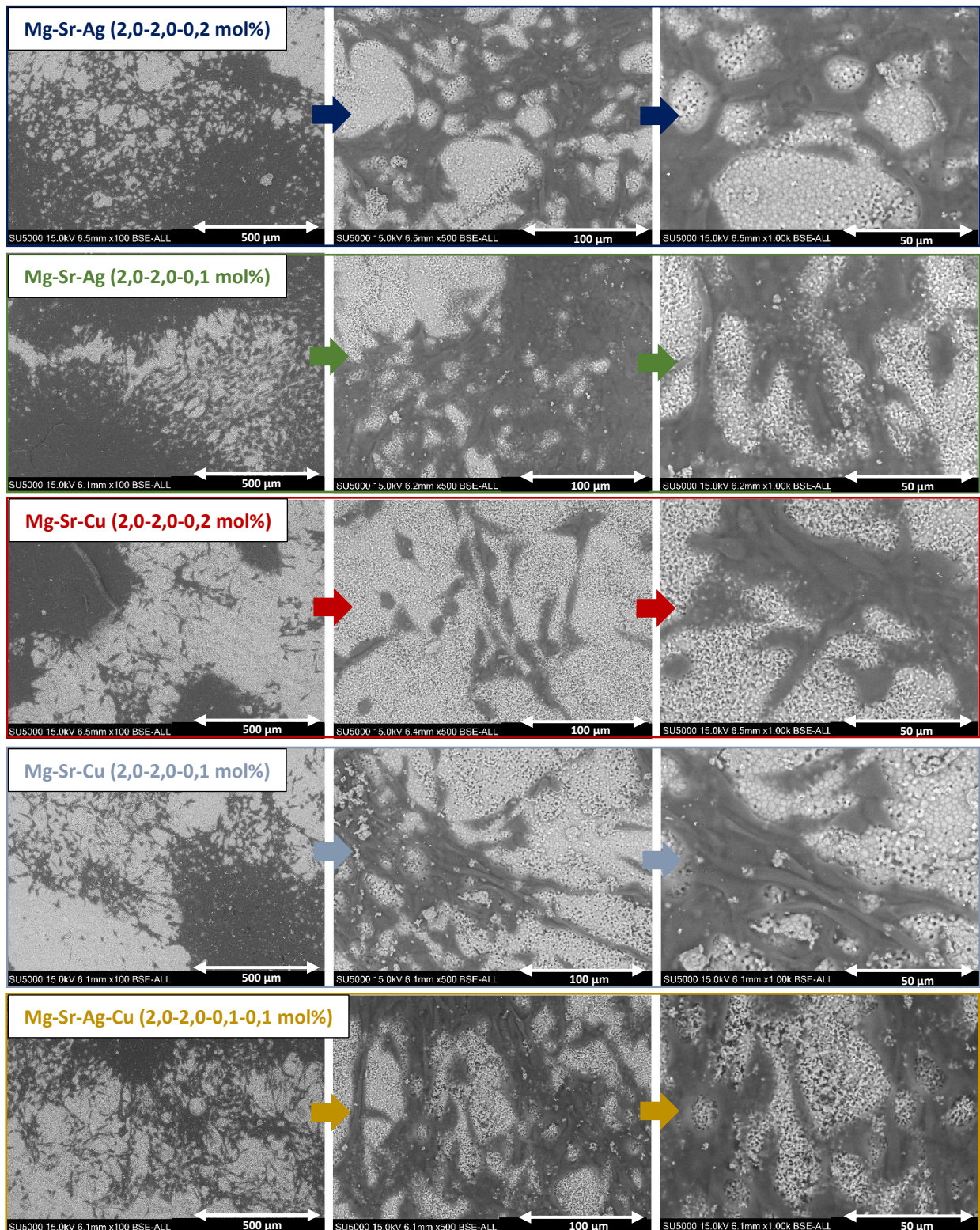


Figure 225 : Micrographies de la surface des pastilles testées lors des essais de prolifération cellulaire après 6 jours de culture cellulaire (J6) (co-dopages impliquant Ag^+ et Cu^{2+})

L'augmentation de l'étendue du tapis cellulaire entre J3 et J6 est bien visible. Effectivement, à J3, quelques groupes de cellules sont répartis sur les surfaces avec quelques connexions entre eux, même si les cellules sont principalement concentrées en paquets assez denses. A J6, le tapis cellulaire recouvre une grande partie des surfaces des pastilles et les cellules sont

beaucoup plus interconnectées. Ces dernières paraissent s'être bien adaptées à leur environnement avec une bonne intégration sur le substrat. En effet, les cellules sont adhérentes, aplaties avec des extensions cytoplasmiques, les filopodes ou pseudopodes, qui croissent entre J3 et J6. Certains grains/groupes de grains en surface sont détachés des pastilles et se retrouvent sur les cellules ou entremêlés dans celles-ci. Ces détachements de parties d'échantillons sont le signe d'une étroite interaction entre les cellules et la surface des pastilles.

Les cellules MG63 paraissent avoir une certaine affinité pour la porosité puisqu'elles pénètrent et colonisent les pores présents à la surface des pastilles. Ce phénomène est particulièrement visible à la figure 226 où un défaut de grande taille contenant une porosité élevée sur une pastille de composition Mg-Sr-Ag (2,0-2,0-0,2 mol%) est colonisé par les cellules qui pénètrent assez profondément au sein de celui-ci.

Concernant les différentes compositions de β -TCP, il ne paraît pas y avoir de grandes différences entre les compositions et les cellules semblent se comporter de manière identique sur toutes les surfaces.

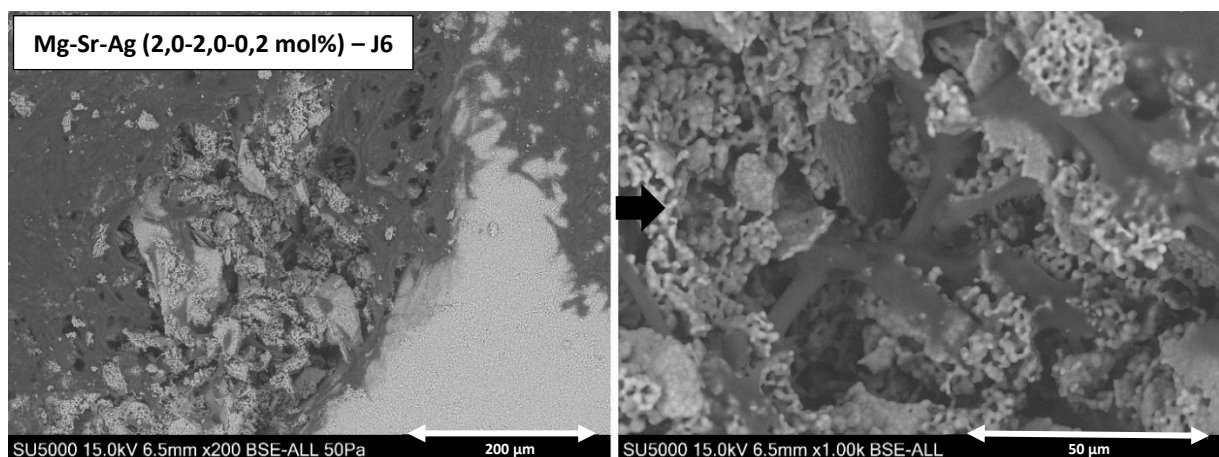


Figure 226 : Micrographies de la surface d'une pastille de Mg-Sr-Ag (2,0-2,0-0,2 mol%) après 6 jours de culture cellulaire (J6). Ces micrographies mettent en évidence la prolifération des cellules MG63 à l'intérieur des pores de surface de l'échantillon.

Ces observations MEB des surfaces après culture cellulaire montrent, malgré un certain potentiel cytotoxique observé à la figure 218 selon la norme 10993-5, que les cellules MG63 peuvent survivre et proliférer sur les pastilles réalisées à partir de l'ensemble des compositions testées, avec ou sans dopant(s). Ces essais préliminaires avec des cellules MG63 sont prometteurs et une étude plus approfondie serait nécessaire pour fournir davantage d'informations. Il serait, d'ailleurs, intéressant de réaliser cette même étude en rinçant les pastilles avec du milieu de culture avant d'être mises en contact avec les cellules. Ainsi, cela permettrait de vérifier si la diffusion importante/rapide d'ions est bien la cause de la cytotoxicité des échantillons. Un couplage de ce rinçage avec une analyse ICP-AES serait

également nécessaire pour identifier et doser les ions potentiellement diffusés par les échantillons dans le milieu de culture. Finalement, il serait également pertinent de refaire ces tests de cytotoxicité et de prolifération cellulaire avec d'autres cellules que les MG63. Ne suivant pas la voie ostéoblastique normale de prolifération/différenciation, il se peut que ces cellules MG63 se comportent différemment en présence des échantillons testés par rapport à des ostéoblastes normaux ou des ostéoclastes. Une étude sur des ostéoblastes humains normaux, par exemple, permettrait d'avoir des conditions de test *in vitro* plus proches des conditions réelles du milieu biologique.

5.4. Evaluations des propriétés antibactériennes

L'intérêt croissant, ces dernières années, pour la lutte contre la résistance microbienne dans les implants, a conduit au développement de nouveaux agents antimicrobiens et nouvelles méthodes de dépistage et d'évaluation de l'activité antimicrobienne [DDMC17, DiSL18, ElMe17, HKNI20, HTBB17, KGNF08, ReZI21, SoLa21, Vand12, ZCZW09a]. En plus des méthodes traditionnelles bien connues comme la diffusion sur disque, la diffusion dans les puits et la dilution en bouillon ou en gélose, d'autres techniques ont été développées comme les méthodes de cytofluorométrie en flux et de bioluminescence. Actuellement, diverses méthodes de laboratoire peuvent être utilisées pour évaluer ou cribler l'activité antimicrobienne *in vitro* d'un extrait ou d'un composé pur. Les méthodes les plus connues et les plus basiques sont les méthodes de diffusion sur disque et de dilution en bouillon ou en gélose [BaSI15, JKRW13, KoGK14, ZCZW09b].

Le test de diffusion sur disque (ou test de diffusion sur gélose (Agar)) est la méthode utilisée dans de nombreux laboratoires de microbiologie clinique pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens de routine [BaSI15]. Dans ce test, des plaques de gélose sont inoculées avec un inoculum du micro-organisme d'essai. Ensuite, des disques de papier filtre, contenant le composé antimicrobien à une concentration souhaitée, sont placés sur la surface de la gélose. Les boîtes de Pétri sont incubées dans des conditions adaptées à la croissance des bactéries. Généralement, l'agent antimicrobien testé contenu dans les disques diffuse dans la gélose et inhibe la germination et la croissance du micro-organisme d'essai. Les diamètres des zones de croissance d'inhibition sont ensuite mesurés. Le test de diffusion sur disque est un outil de typage basé sur le phénotype (l'ensemble des propriétés observables d'une cellule) de résistance de la souche microbienne testée et ses résultats sont particulièrement utiles dans la sélection appropriée des traitements antibiotiques. Cette méthode d'évaluation de l'activité bactérienne *in vitro* offre de nombreux avantages par rapport aux autres méthodes : simplicité, faible coût, capacité à tester un nombre important de micro-organismes et d'agents

antimicrobiens ainsi qu'une facilité d'interprétation des résultats obtenus [BaSI15, JKRW13, KoGK14, ZCZW09b]. Pour ces raisons, c'est cette méthode qui a été utilisée dans ce travail comme test préliminaire pour mettre en évidence la viabilité de bactéries après mise en contact avec les différentes compositions de β -TCP synthétisées dans ce travail.

Les essais préliminaires de bactériologies ont été réalisés avec des cellules d'*Escherichia Coli* (*E. Coli*). Concernant les échantillons testés, quatre compositions ont été étudiées : le β -TCP non dopé et les co-dopages Mg-Sr-Ag (2,0-2,0-0,1 mol%), Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) ainsi que Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%). Ces compositions ont été choisies pour comparer l'effet de l'argent et du cuivre individuellement puis mis ensemble. En plus des quatre échantillons testés, des témoins inertes en verre sont utilisés comme témoin négatif. Pour chaque composition et le témoin négatif, quatre échantillons ont été testés, deux qui sont en contact avec les bactéries et deux sans bactérie.

La concentration de l'inoculum bactérien est calculée à partir de celle utilisée lors des tests classiques de la norme ISO 22196. Dans cette norme, pour une surface de 16 cm², 400 μ L d'inoculum dont la concentration est égale à $2,5 \times 10^5$ bactéries/mL sont utilisés, soit $6,2 \times 10^3$ bactéries/cm². Les échantillons testés ayant une forme cylindrique de 5 mm de hauteur et de rayon, la surface de contact est donc de 2,3 cm² (la face du cylindre en contact avec le fond du puits n'étant pas comptabilisée). Par conséquent, le nombre de bactéries à mettre en contact est estimé à 14260. Pour que les échantillons soient entièrement immergés dans les puits, 1 mL de solution est nécessaire. Une solution d'inoculum à $1,4 \times 10^3$ bactéries/mL a donc été préparée à l'aide d'une solution diluante de peptone saline et de bactéries *E. Coli* conservées dans du glycérol à -80 °C.

Les échantillons ont ensuite été mis en contact avec les bactéries. Dans une plaque de culture de 24 puits, les différents échantillons ont été déposés puis l'inoculum bactérien y a été ajouté (1 mL par puits) (figure 227). Une solution de peptone saline sans bactérie a également été ajoutée aux échantillons qui n'étaient pas en contact avec les bactéries, comme témoin. Les échantillons ont été conservés à 37 °C pendant 24 heures avant le coulage en boîte de Petri et le dénombrement. Après 24 heures à 37 °C, 1 mL de solution en contact avec les échantillons a été prélevé. Pour chaque échantillon, une série de quatre dilutions a été réalisée (dilutions D1, D2, D3 et D4). La première dilution consiste à ajouter 1 mL de solution en contact 24 heures avec les échantillons à 9 mL de diluant de peptone saline. Les dilutions suivantes ont été réalisées de la même manière.

Pour le coulage en boîtes de Petri, 1 mL de chaque dilution a été prélevé et déposé au fond d'une boîte avant le coulage de gélose PCA (*Plate Count Agar*) (figure 228). Ce procédé est

réalisé pour chaque échantillon de chaque composition. Les boîtes de Petri, ainsi remplies des solutions et de PCA, sont laissées à refroidir puis incubées à 37°C pendant 24 heures. Après 24 heures, les colonies bactériennes visibles dans chaque boîte sont dénombrées lorsque leur nombre le permet. Effectivement, pour des résultats exploitables, le nombre d'« unité formant colonie » (UFC) doit être idéalement compris entre 30 et 300 pour une boîte. Les colonies de bactéries sont comptées à l'aide d'un compteur de colonie (Stuart Scientific) (figure 228).

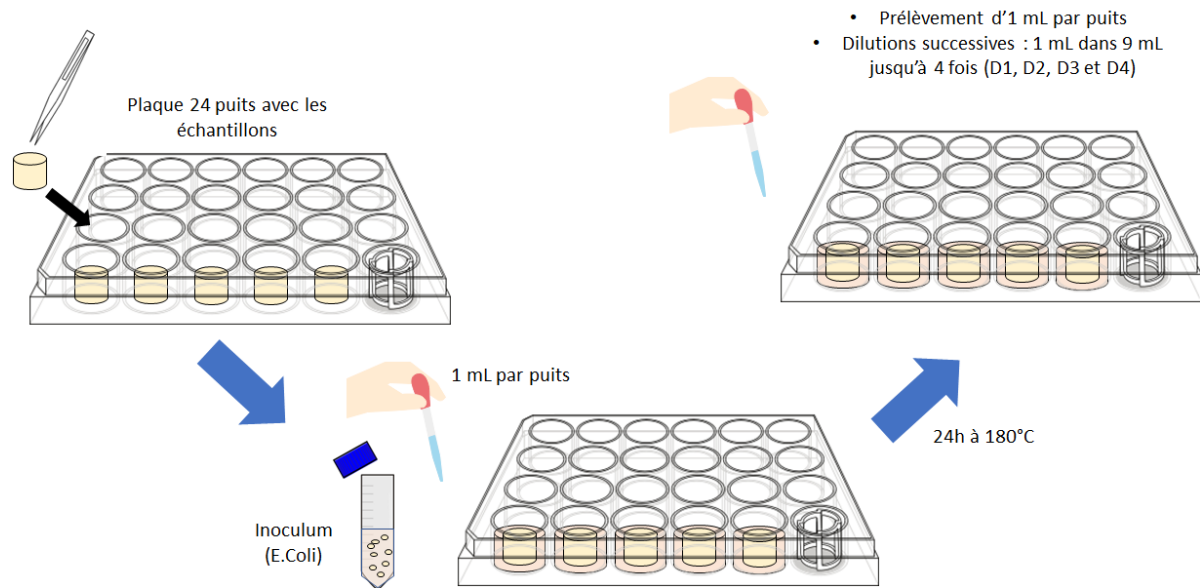


Figure 227 : Schématisation de la procédure de mise en contact des bactéries (inoculum) avec les échantillons pour le test d'évaluation des propriétés antibactériennes (E. Coli).

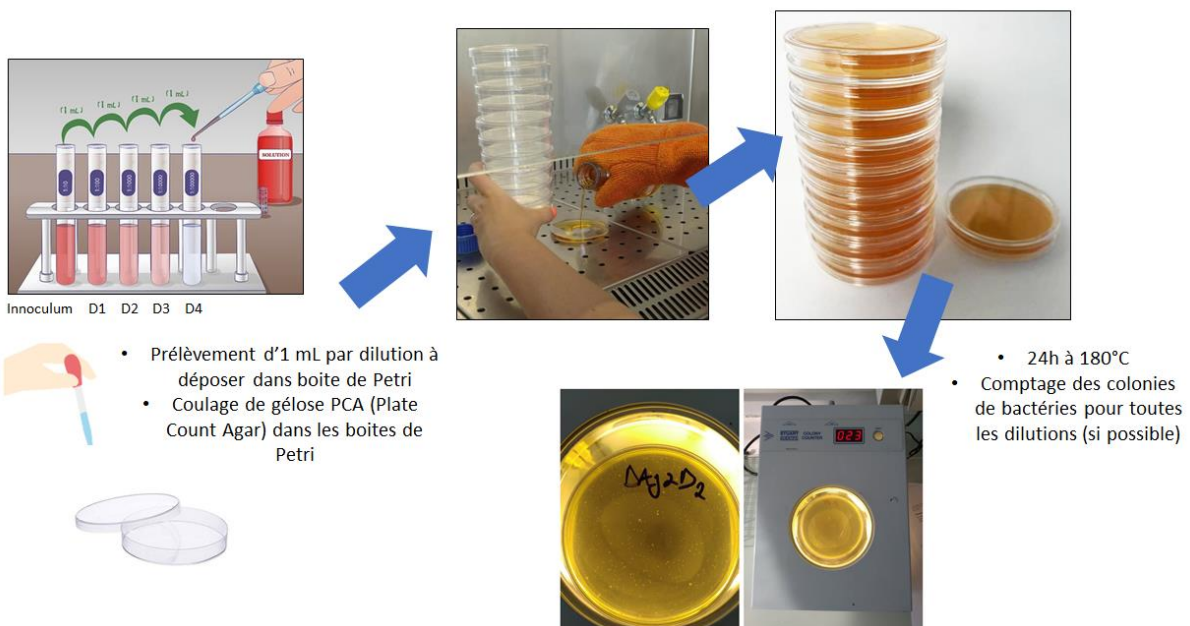


Figure 228 : Schématisation de la procédure de la réalisation du test de diffusion sur disque pour dénombrer les colonies bactériennes présentes.

Le comptage des colonies de bactéries dans les boîtes de Petri n'est possible qu'à la dilution D4 puisque les autres dilutions comprennent trop de colonies, rendant le comptage impossible. Les UFC comptées en D4 sont converties en UFC/mL et reprises à la figure 229 pour les deux tests réalisés.

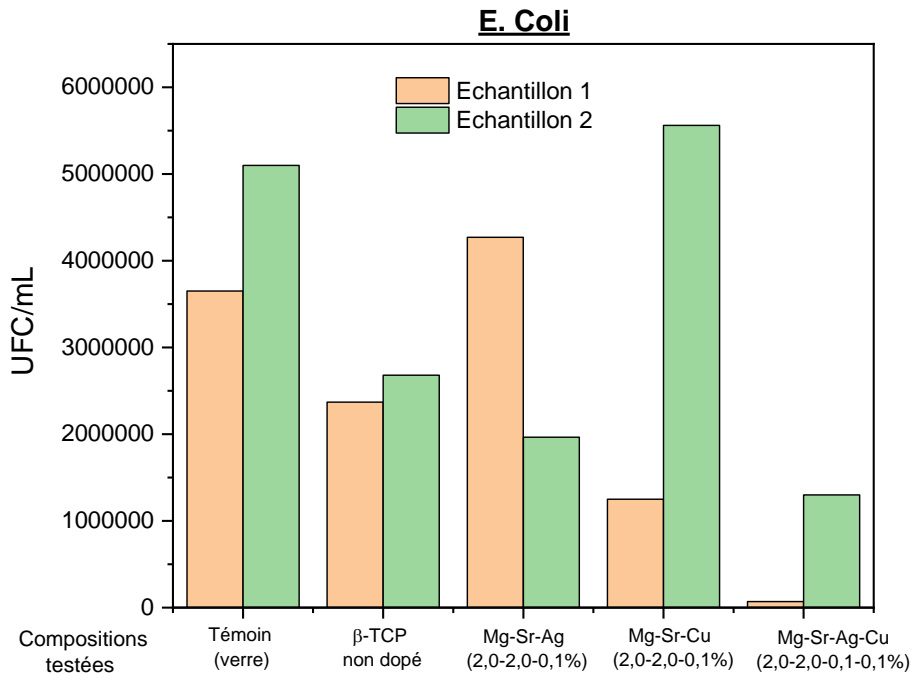


Figure 229 : Résultats des tests antibactériens sur les différentes compositions de β -TCP testées ainsi que le témoin de verre évalués avec le test agar sur les suspensions d'E. Coli.

La figure 229 montre une présence bactérienne assez importante avec le témoin de verre. Le β -TCP paraît avoir un potentiel antibactérien au vu de la réduction des UFC/mL comparée au témoin de verre. Toutefois, des analyses statistiques plus poussées sont nécessaires pour certifier que cette différence est significative ou non. Cette réduction de charge bactérienne peut être également attribuée à un excès d'ions dans le milieu. Une étape de rinçage avant les essais bactériologiques permettrait de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

Il est difficile de tirer des conclusions quant aux co-dopages Mg-Sr-Ag (2,0-2,0-0,1 mol%) et Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) à cause de la disparité assez importante des résultats entre les deux tests. Dans certains cas, ces compositions semblent posséder un caractère antibactérien mais, dans d'autres cas non. Des essais supplémentaires et des tests statistiques seraient nécessaires pour établir de véritables tendances. L'absence d'effets visibles sur ces échantillons co-dopés pourrait être liée à une structure cristalline plus stable, menant à moins d'échange ionique avec le milieu. Des tests de dissolution seraient intéressants pour comparer le comportement des matériaux de différentes compositions lorsqu'ils sont immergés dans un milieu de culture. Néanmoins, une tendance ressort concernant le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu

(2,0-2,0-0,1-0,1 mol%) pour les deux tests. Effectivement, la concentration bactérienne est probablement réduite par rapport au β -TCP non dopé (plus de la moitié) et aux autres compositions co-dopées. Cette composition permet ainsi, dans ce test préliminaire, de réduire fortement la présence bactérienne autour des pastilles dans les puits de culture. Cette diminution de la présence bactérienne est bien visible à la figure 230 avec un nombre fortement réduit de colonies pour la composition co-dopée à quatre cations par rapport au témoin et au β -TCP non dopé.

La présence simultanée d'ions Ag^+ et Cu^{2+} aurait donc, probablement, un effet synergique comme observé précédemment par Pedahzur *et al.* [PeSU97] et Lin *et al.* [LVSU96]. Même si les mécanismes de l'activité antibactérienne des ions ne sont pas complètement connus, ces auteurs ont émis quelques hypothèses, déjà mentionnées au chapitre 2. Pour rappel, la synergie engendrée par le couple $\text{Ag}^+/\text{Cu}^{2+}$ serait due à des modes d'action antibactérienne complémentaires entre ces deux ions. Le cuivre aurait une action plus spécifiquement ciblée sur les membranes et les parois des bactéries alors que l'argent agit principalement sur la dénaturation des protéines à l'intérieur de la bactérie. Le cuivre permettrait donc à l'argent de pénétrer plus facilement au sein de la cellule en détruisant la protection externe de celle-ci. Ainsi, l'argent pourrait agir plus efficacement au sein de la bactérie [Vand12].

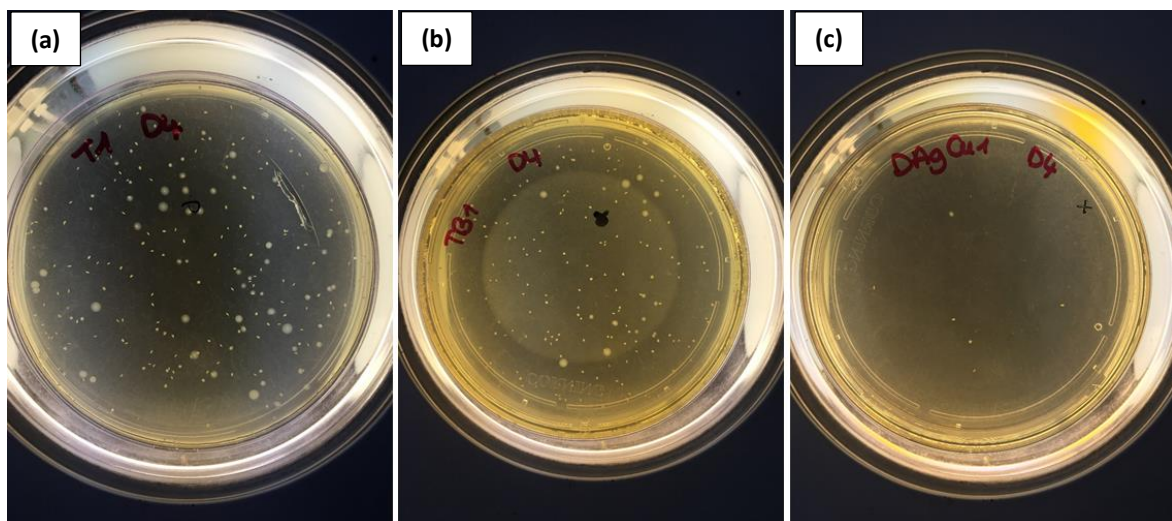


Figure 230 : Photographies des colonies bactériennes dans les boîtes de Petri à la dilution D4 : (a) témoin en verre ; (b) β -TCP non dopé et (c) co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%).

Cette hypothèse est appuyée par d'autres informations issues de la littérature concernant les mécanismes antibactériens du cuivre et de l'argent. Ces informations confirment le fait que le cuivre forme des liaisons fortes avec les groupes thiol, imidazole, amine et carboxylique des protéines, provoquant des changements structurels ainsi qu'une augmentation de la perméabilité cellulaire. Cela peut mener à un dysfonctionnement du transport membranaire et à la mort cellulaire [KoGK14]. Dans le cas des ions d'argent, l'activité antibactérienne repose

principalement sur leur interaction avec les groupements thiols des protéines, notamment l'échange d'atomes d'hydrogène avec des atomes d'argent, conduisant à la formation de liaisons S-Ag au lieu de S-H (figure 231). Ces changements entraînent l'inactivation de protéines situées dans la membrane cellulaire et dans le cytoplasme des bactéries. À la suite de la dénaturation provoquée par les ions d'argent, un certain nombre de changements se produisent dans la bactérie, notamment un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire et des pompes membranaires. Ensuite, la membrane cellulaire se rétrécit et se sépare de la paroi cellulaire, laissant le contenu cellulaire s'échapper [KoGK14].

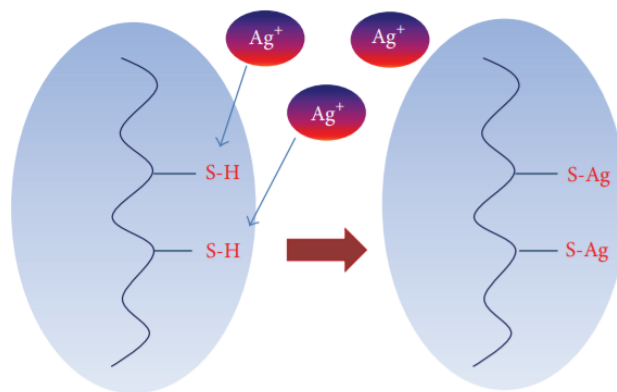


Figure 231 : Schématisation du principal mécanisme proposé de l'activité antibactérienne des ions Ag^+ . Repris de [KoGK14].

L'étude de cette synergie de potentiel antibactérien entre les ions Ag^+ et Cu^{2+} incorporés dans la structure du β -TCP mériterait d'être approfondie. De nouveaux tests des propriétés antibactériennes, couplés à des analyses statistiques, devront être réalisés afin de confirmer ou infirmer les résultats obtenus lors des tests préliminaires de ces travaux de thèse. Il serait intéressant de refaire le test de diffusion sur disque avec les co-dopages Mg-Sr-Ag (2,0-2,0-0,1 mol%) et Mg-Sr-Cu (2,0-2,0-0,1 mol%) afin d'établir de véritables tendances dans leur comportement antibactérien. L'emploi d'autres bactéries que E. Coli pour les tests, comme des souches bactériennes de staphylocoques dorés (*S. aureus*) (bactéries à Gram positif), pourrait être utile pour étudier l'effet de la présence des dopants sur une gamme plus large de variétés de bactéries. Finalement, d'autres techniques de caractérisation des bactéries, comme le marquage fluorescent avec des fluorophores *live/dead*, pourraient fournir des informations supplémentaires.

5.5. Modification de l'interaction entre la surface de β -TCP et des cellules osseuses : traitement laser femtoseconde

La surface de biomatériaux implantés est soumise à un grand nombre d'espèces allant de l'eau, des biomolécules aux ions dissous et également à des stimuli externes. Typiquement, l'intégration des biocéramiques dans un milieu biologique est déterminée par l'interaction

entre ces facteurs externes et la surface du matériau. L'objectif de l'ingénierie de biocéramiques est donc d'améliorer autant que possible cette intégration des substituts osseux en céramiques en optimisant les interactions entre la surface et le milieu biologique. Généralement, les principales propriétés de surface connues pour affecter les interactions entre un biomatériau et le milieu biologique sont l'énergie de surface, la charge de surface, la mouillabilité, la chimie de surface et la topographie de surface. Parmi ces propriétés, la topographie de surface ainsi que la mouillabilité font l'objet de beaucoup d'intérêt dans la littérature puisqu'ils seraient des facteurs essentiels à la bioactivité d'implants synthétiques. Après l'implantation, les événements de surface sont largement influencés par les propriétés de surface de l'implant et ils déterminent les réponses biologiques ultérieures [FSBY14, LGFO18, LOBH19, SoLa20, SPLA16].

La modification de la surface d'un biomatériau peut donc s'avérer utile pour optimiser la capacité d'adhésion et d'interaction cellulaire. Le contrôle des micro- et nanostructures peut être particulièrement puissant pour maîtriser le comportement des cellules réagissant avec les surfaces. Effectivement, elles y adhèrent, se répartissent et changent de forme en fonction de la géométrie des supports et de leur surface. Il a également été constaté que le taux de migration cellulaire moyen était plus élevé sur des supports microstructurés par rapport à des surfaces lisses [LOBH19, SoLa20, SPLA16]. La migration cellulaire est nécessaire afin de favoriser la colonisation totale des structures synthétiques, notamment dans le cas d'un implant de grand volume, avant la prolifération, la fixation et la différenciation des cellules. De plus, la colonisation de l'implant par les fluides biologiques peut également être favorisée par une mouillabilité élevée des surfaces implantaires. Une mouillabilité de surface élevée, pour un implant, peut impliquer une bonne biodégradabilité, facilitant ainsi les interactions entre les cellules et le matériau. Des topographies de surface avec une certaine rugosité locale, sont susceptibles de générer une colonisation plus efficace des implants macroporeux, en perturbant l'étalement cellulaire et obligeant ainsi les cellules à se déplacer [LOBH19, SoLa20, SPLA16].

Ces modifications de surface de biomatériaux peuvent être obtenues par voie chimique ou physique. L'inconvénient des méthodes chimiques est leur risque élevé de contamination des surfaces soumises à de tels traitements, pouvant mener à une diminution de la biocompatibilité de l'implant. Quant aux techniques physiques, basées sur la modification de surface par laser, elles se réalisent sans contact et se déroulent généralement en une seule étape, ne nécessitant aucun produit chimique ou additif supplémentaire. La formation de micro- et nanostructures par traitement laser sur différents types de matériaux (métaux et polymères) a déjà été rapportée au sein de la littérature et l'effet de la topographie de surface

sur le comportement des cellules a largement été étudié [ANPD17, SFSW16, SoLa20, WHLX14]. Cependant, concernant les céramiques, la réalisation de motifs de surface est rendue difficile par leur dureté et leur fragilité. De plus, l'application d'impulsions laser à une surface céramique, comme les phosphates de calcium, peut engendrer des effets thermiques indésirables, notamment des décompositions ou des transformations de phase. Cela est évidemment un problème pour le β -TCP qui subit une transition de phase à relativement basse température. La chaleur occasionnée par l'interaction laser/matière peut donc décomposer le β -TCP en α -TCP et les bénéfices du matériau sont perdus [DBAD19, KuDa05, LGFO18, TBSE04].

L'utilisation d'un laser femtoseconde peut aider à limiter ces effets thermiques indésirables grâce à la très courte durée d'impulsion associée. Effectivement, il a été montré que les phénomènes physiques qui se produisent lors de l'interaction laser-matière dépendent fortement de la durée d'impulsion, de la nanoseconde (durée d'impulsion > 1 ns) à la femtoseconde (durée d'impulsion < 1 ps) [HHAJ02]. Ces effets thermiques sont dus au processus de diffusion de la chaleur et conduisent à la formation d'une zone affectée par la chaleur (*heat affected zone*, HAZ) près de l'endroit irradié par le faisceau laser. Dans le régime nanoseconde, des HAZ typiques de 10 mm à 1 mm de large sont généralement observées, alors que dans le régime femtoseconde, en raison de la durée d'impulsion ultracourte, la longueur de pénétration de la diffusion thermique dans le matériau est très limitée, conduisant à une très petite HAZ (< 2 μ m) [HHAJ02]. En plus de limiter la HAZ, les lasers femtoseconde sont caractérisés par de hautes précisions avec la possibilité de traiter une large gamme de matériaux différents [HHAJ02, LGFO18].

Des travaux antérieurs dans la littérature ont d'ailleurs montré la faisabilité de la modification par laser femtoseconde de surfaces de β -TCP [LGFO18, LOBH19]. Effectivement, Lasgorceix *et al.* [LGFO18, LOBH19] ont montré qu'il était possible de réduire l'impact thermique du laser ainsi que la formation d' α -TCP en optimisant et en contrôlant précisément les paramètres du

traitement laser. Des surfaces de β -TCP à micro-motifs avec des sillons linéaires continus et bien définis ont ainsi pu être réalisées (figure 232).

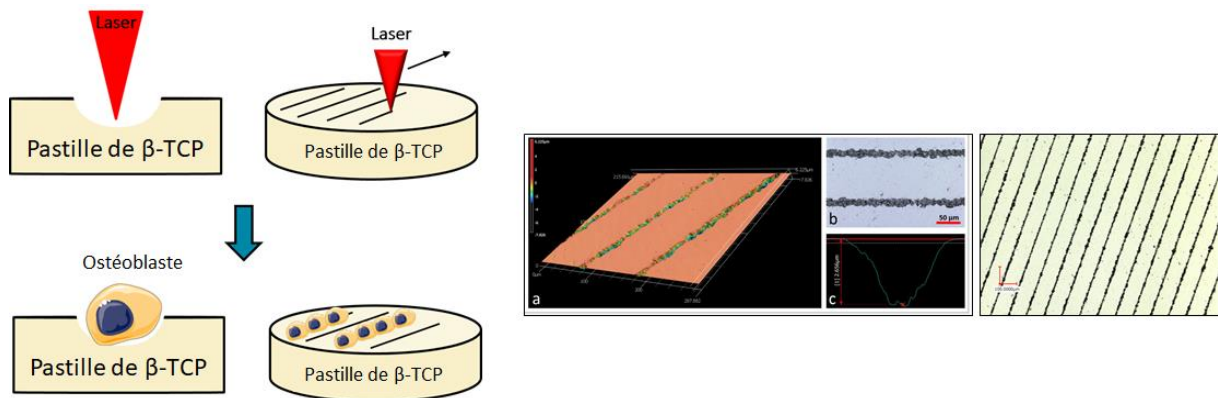


Figure 232 : Schématisation du traitement par laser femtoseconde de surface de β -TCP [LOBH19].

Ces résultats sont prometteurs pour l'utilisation du traitement laser femtoseconde de β -TCP. Une grande amélioration de la mouillabilité de surface a été mise en évidence en présence de micro-motifs linéaires sur ce matériau. Les résultats préliminaires *in vitro* sont encourageants concernant l'adhésion, la migration et la différenciation cellulaire [LGFO18, LOBH19]. Effectivement, l'évaluation biologique réalisée par les auteurs montre l'amélioration de la prolifération ostéoblastique avec une forte augmentation de la croissance de la population de cellules MG63 en présence de micro-motifs (figure 233). Sur les surfaces traitées, la tendance à l'allongement est clairement visible le long des sillons, montrant la capacité des cellules à adapter leur morphologie pour suivre le profil topographique. D'autre part, sur les surfaces lisses, un fort étalement des cellules sans allongement significatif est observé (figure 233). Ces résultats suggèrent que la topographie de surface pourrait être un paramètre clé pour le phénomène de migration cellulaire. La présence des sillons réalisés par traitement laser empêche l'étalement rapide des cellules et les contraint à migrer dans la direction souhaitée [LGFO18, LOBH19].

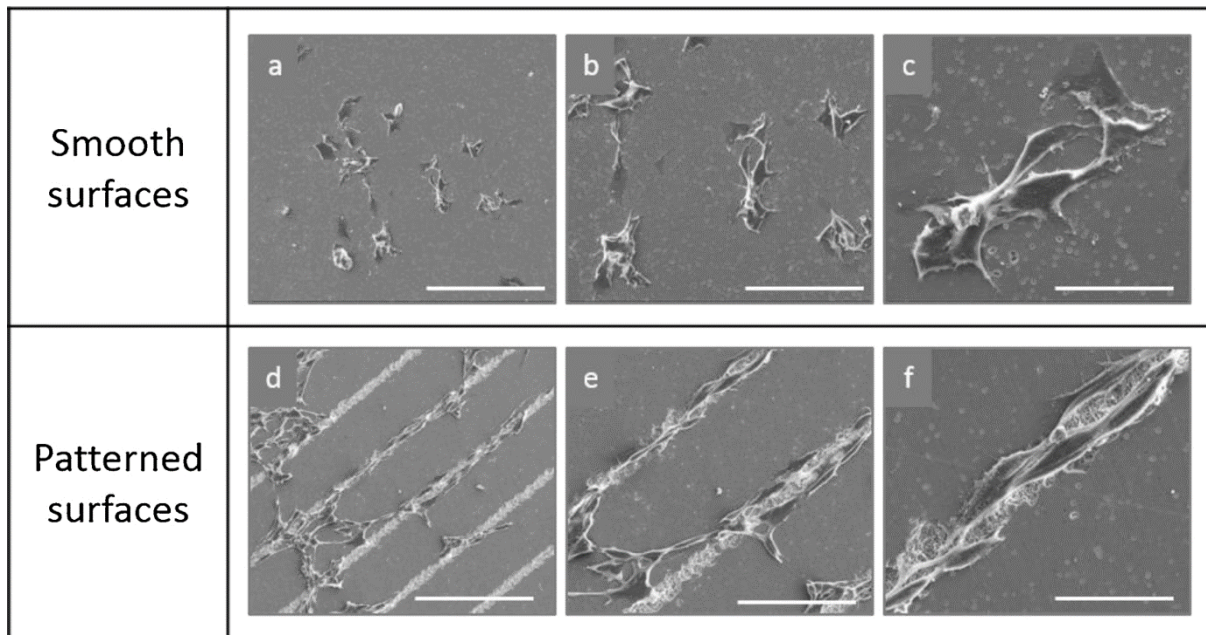


Figure 233 : Micrographies de cellules ostéoblastiques MG63 adhérant sur des substrats de β -TCP frittés, un jour après l'ensemencement : surfaces lisses (a–c) et surfaces à motifs (d–f) ; barre d'échelle : 200 μm (a, d), 100 μm (b, e) et 40 μm (c, f). Repris de [LGFO18].

Il serait donc intéressant d'approfondir cette étude de Lasgorceix *et al.* sur l'influence de la topographie de surface générée par traitement laser sur le phénomène de migration cellulaire. Afin d'être moins limité par les paramètres expérimentaux, l'utilisation de β -TCP dopé, dont la stabilité thermique est améliorée, pourrait être prometteuse. Cela permettrait de ne plus être tributaire de la température de transition de phase en α -TCP relativement basse du β -TCP non dopé et d'étendre les paramètres laser des tests. De plus, la modification des propriétés du β -TCP par les dopants pourrait exercer une influence sur l'interaction laser-matière et sur les motifs générés par traitement laser.

Dans cette optique, des essais d'ablation laser de surface ont été réalisés sur des pastilles de β -TCP dopé dans le but d'optimiser la réalisation de motifs et d'améliorer les propriétés biologiques du support céramique. Ces travaux ont été effectués dans le cadre du programme RILA « *Ultra-short laser based functionalization of bioceramics and composites* » (code projet : 43192QK) qui est un Partenariat Hubert Curien (PHC) franco-bulgare. Il est mis en œuvre en Bulgarie par le Ministère de l'Éducation et de la Science et en France par les ministères de l'Europe et des Affaires étrangères (MEAE) et de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI). Les échantillons de β -TCP ont été préparés en France au LMCPA (UPHF) et les traitements laser ont été effectués en Bulgarie à l'Université Saint-Clément-d'Ohrid de Sofia (*Non-Linear Optics and Solid State Lasers Laboratory* et *Femto Science Application Group*). L'objectif de cette étude consiste à mettre en évidence les bénéfices de la

stabilisation thermique du β -TCP par les dopants afin d'empêcher la formation d' α -TCP lors du traitement laser.

La première étape de cette étude concerne la mise en forme de pastilles de différentes compositions de β -TCP. Pour cela, des poudres de 5 compositions de β -TCP ont été choisies : β -TCP non dopé, 9,00 mol% Mg-TCP, 9,00 mol% Sr-TCP, 4,50 mol% Sr-TCP et le co-dopage Mg-Sr (4,0-4,0 mol%). Le 9,00 mol% Mg-TCP et le co-dopage Mg-Sr (4,0-4,0 mol%) ont été sélectionnés pour leur importante stabilité thermique, utile pour limiter les dégradations engendrées par la chaleur du laser. Le 9,00 mol% Sr-TCP a été choisi pour comparer les effets du Mg^{2+} et du Sr^{2+} sur les interactions laser-matière. Le 4,50 mol% Sr-TCP est repris pour étudier l'effet du taux de dopage sur les traitements laser.

Toutes ces poudres ont subi un broyage de 4 heures après calcination puis ont été mises en forme par coulage en pastilles selon le protocole décrit au chapitre 3. Les pastilles coulées ont été séchées 24 heures puis frittées 3 heures à 1100 °C avec une vitesse de chauffe de 5 °C/min. Après frittage, les pastilles ont été fixées sur des supports en plastique à l'aide d'une pâte de fixation thermoplastique avant d'être polies de manière semi-automatique par un bras TegraForce-3, Struers, monté sur une polisseuse TegraPol-21, Struers [Curt20]. Le protocole de polissage est le même qu'au chapitre 3 pour les analyses de microstructures hormis que des suspensions diamantées à base d'alcool (1 et 3 μ m, PRESI) ont été utilisées après le polissage au papier SiC 4000 (PRESI). Le polissage à base des suspensions diamantées a été réalisé pendant 5 minutes pour les deux suspensions, en ajoutant du lubrifiant alcoolique (PRESI) toutes les 30 secondes. Une fois le polissage terminé, la surface des pastilles présente un rendu poli miroir.

La deuxième étape consiste à traiter la surface polie des pastilles à l'aide d'un laser femtoseconde pour former des motifs. Un laser femtoseconde Ti:saphir (Integra-C, Quantronix, Hamden, CT, USA) émettant une longueur d'onde centrale de 800 nm est utilisé [DBAD19]. La durée d'impulsion est de 130 fs à une fréquence de répétition de 500 Hz. Le nombre de pulses laser (N) est contrôlé par un obturateur mécanique rapide piloté par ordinateur [DBAD19]. Le faisceau laser est focalisé sur la surface de l'échantillon à l'aide d'une lentille. Un schéma du dispositif expérimental est présenté à la figure 234.

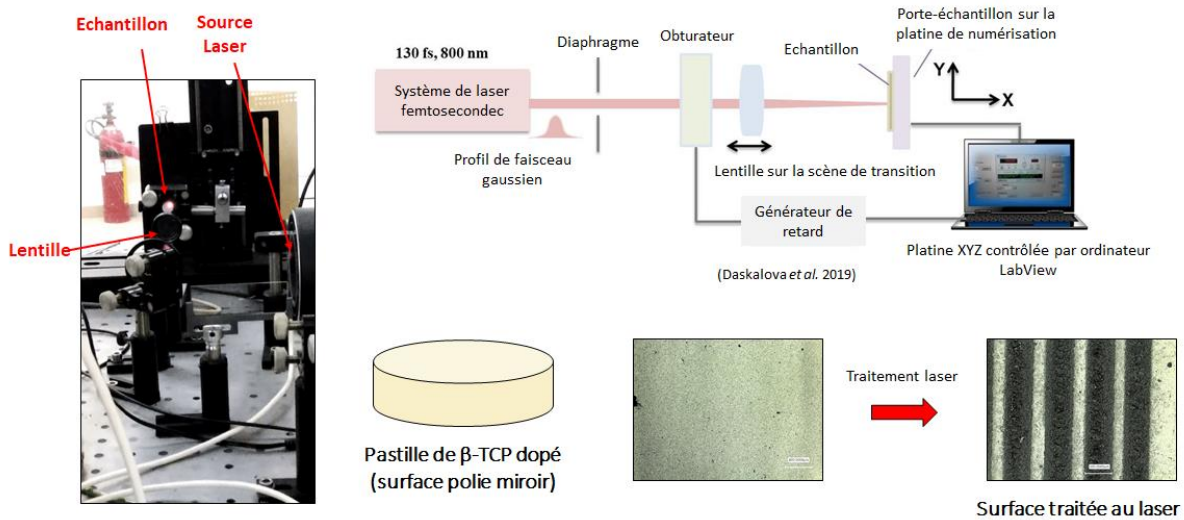


Figure 234 : Photographie et schéma du dispositif expérimental utilisé pour les traitements laser de surface de β -TCP et β -TCP dopé [DBAD19].

Plusieurs paramètres comme la puissance, la vitesse et la fréquence du laser ont été testés pour réaliser des motifs en forme de lignes parallèles continues (10) avec une distance de 30 μm entre chaque ligne. Différents traitements lasers ont été réalisés sur chaque pastille afin de limiter le nombre d'échantillons nécessaires. Après ces traitements laser, les surfaces traitées ont été caractérisées par microscopie confocale, diffraction des rayons X et spectroscopie micro-Raman.

La topographie de surface a été analysée par microscopie confocale (Leica DCM 3D), avec un grossissement de 20 fois. Le microscope confocal permet de recomposer à l'aide d'un ordinateur une image d'une surface analysée et même d'obtenir une représentation tridimensionnelle de celle-ci, ce qui est très utile pour connaître la profondeur et l'aspect des traitements laser réalisés. La figure 235 présente une analyse de surface (a) et une photographie (b) de la surface non traitée, frittée et polie d'une pastille de β -TCP non dopé.

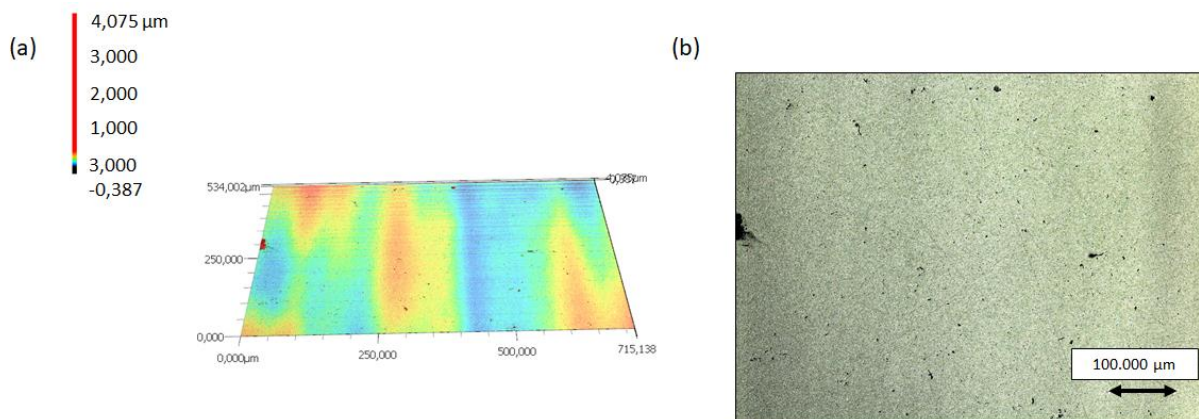


Figure 235 : (a) Analyse de surface et (b) photographie de la surface non traitée, frittée et polie d'une pastille de β -TCP non dopé, obtenues par microscopie confocale.

La figure 236 et la figure 237 reprennent les analyses de surface par microscopie confocale de β -TCP non dopé, des dopages 9,00 mol% Mg-TCP et 9,00 mol% Sr-TCP et du co-dopage Mg-Sr (4,0-4,0 mol%) après un traitement laser à une fréquence de 500 Hz, une puissance de 154 mW et une vitesse de 1,25 mm/s.

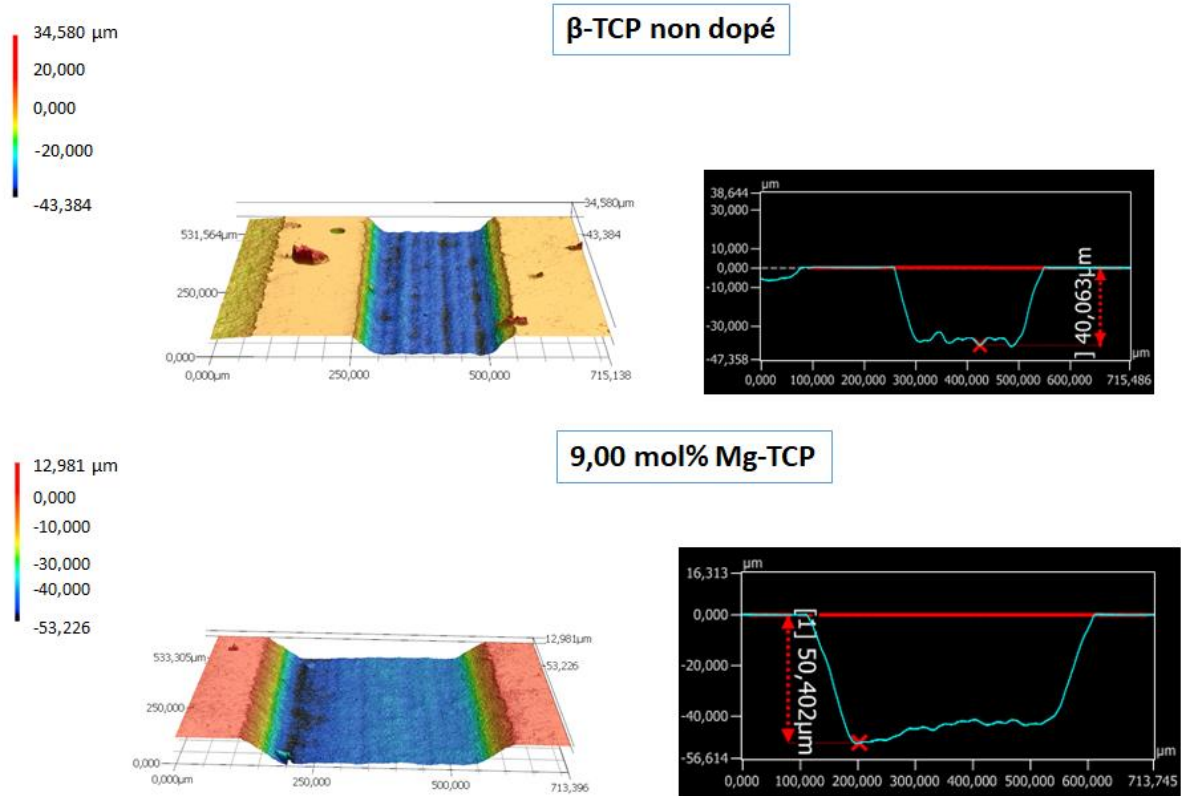


Figure 236 : Analyse des surfaces traitées par laser (fréquence de 500 Hz, une puissance de 154 mW et une vitesse de 1,25 mm/s) de pastilles de β -TCP non dopé et 9,00 mol% Mg-TCP obtenues par microscopie confocale.

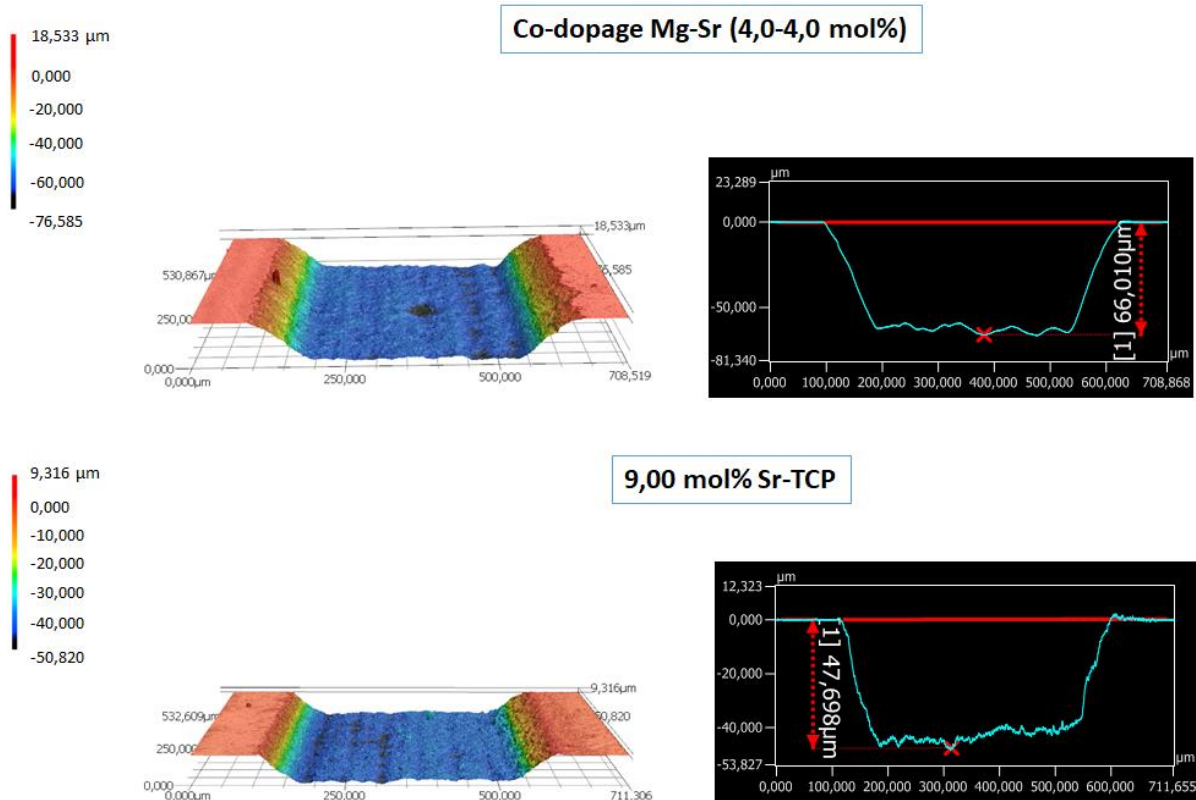


Figure 237 : Analyse des surfaces traitées par laser (fréquence de 500 Hz, une puissance de 154 mW et une vitesse de 1,25 mm/s) de pastilles de co-dopage Mg-Sr (4,0-4,0 mol%) et 9,00 mol% Sr-TCP obtenues par microscopie confocale.

Ce traitement est relativement énergétique puisque la vitesse de déplacement du faisceau laser est faible, laissant plus de temps à la chaleur d'être absorbée par l'échantillon. L'apport énergétique apporté par ce traitement est d'ailleurs visible à la profondeur importante des motifs formés, comprise entre 40 et 66 μm pour les différentes compositions. Ces profondeurs de motifs tranchent avec celles obtenues pour un traitement laser avec les mêmes paramètres laser hormis une vitesse de déplacement de 25 mm/s, 20 fois supérieure à 1,25 mm/s (figure 238 et figure 239). Effectivement, avec cette vitesse, les profondeurs des motifs produits sont comprises entre 3 et 28 μm . Cela montre l'importance de la vitesse de déplacement du faisceau laser sur l'énergie fournie à l'échantillon et, par conséquent, sur la profondeur des marques tracées par le laser.

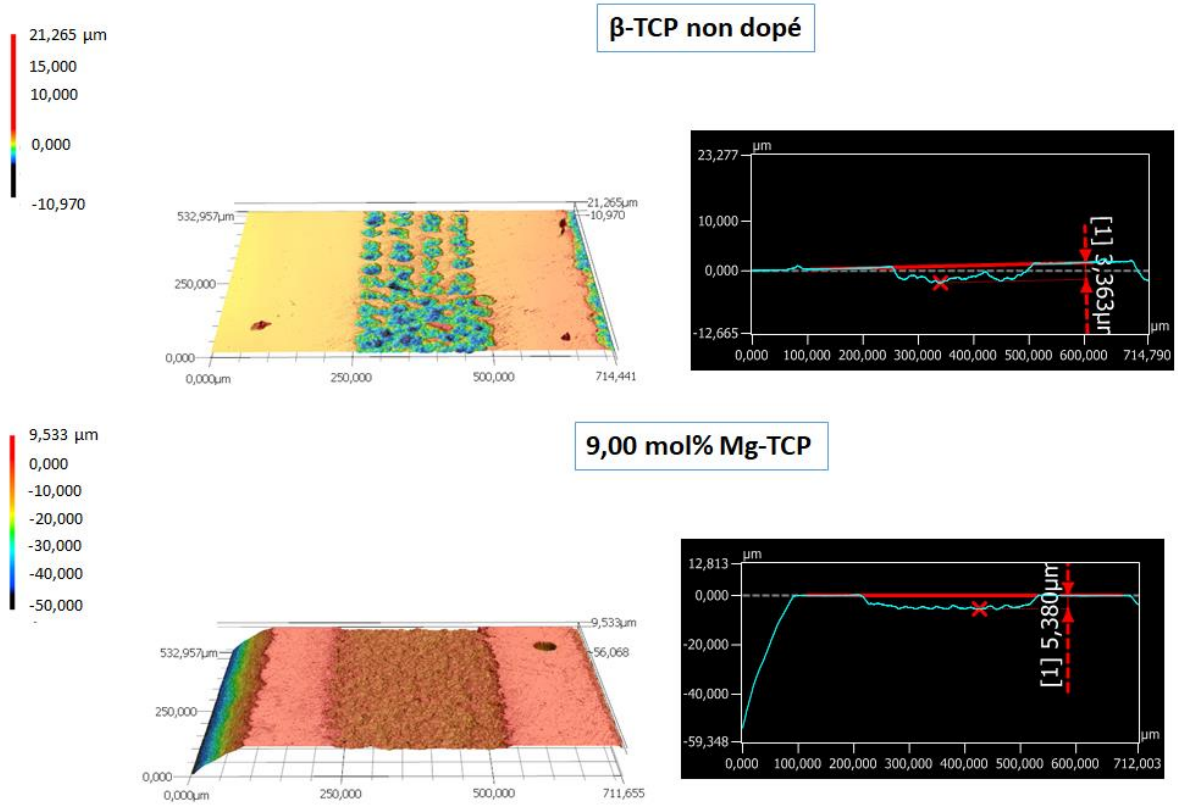


Figure 238 : Analyse des surfaces traitées par laser (fréquence de 500 Hz, une puissance de 154 mW et une vitesse de 25 mm/s) de pastilles de β-TCP non dopé et 9,00 mol% Mg-TCP obtenues par microscopie confocale.

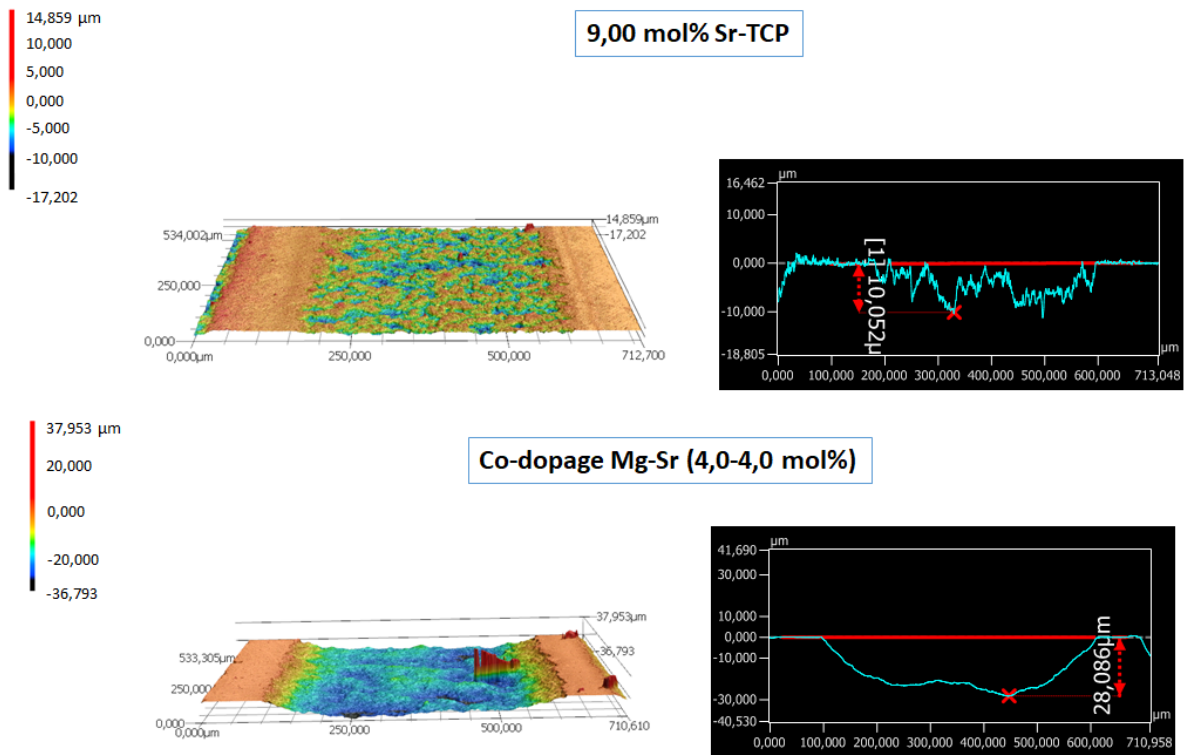


Figure 239 : Analyse des surfaces traitées par laser (fréquence de 500 Hz, une puissance de 154 mW et une vitesse de 25 mm/s) de pastilles de co-dopage Mg-Sr (4,0-4,0 mol%) et 9,00 mol% Sr-TCP obtenues par microscopie confocale.

Les profondeurs des motifs tracés varient également selon la composition des pastilles. Ce phénomène est visible aussi bien à petite et grande vitesse de déplacement du faisceau laser avec, généralement, des profondeurs qui sont plus importantes pour le co-dopage Mg-Sr (4,0-4,0 mol%) (figure 236 à figure 239). Ce dernier paraît plus réactif aux niveaux interactions laser-matière. Quant aux autres compositions, le β -TCP semble avoir les plus petites profondeurs de motifs pour les deux vitesses de déplacement du faisceau laser (40 et 3 μm pour 1,25 et 25 mm/s, respectivement). Contrairement au co-dopage, le β -TCP non dopé semble être moins réactif au traitement laser où le changement de phase paraît limiter l'impact du faisceau laser sur sa surface (figure 236 et figure 238). Concernant les compositions dopées à 9,00 mol% Mg-TCP et 9,00 mol% Sr-TCP, aucune tendance claire ne ressort de ces essais, hormis le fait que la profondeur des motifs correspondants est plus grande que pour le β -TCP non dopé (figure 236 à figure 239).

(a)		Paramètres laser		(b)		Paramètres laser			
		Puissance (mW)	Speed (mm/s)	Frequence (Hz)			Puissance (mW)	Speed (mm/s)	Frequence (Hz)
		154	1,25	500			154	25	500
Echantillons		Profondeurs des motifs (μm)		Echantillons		Profondeurs des motifs (μm)			
β -TCP non dopé		40,06		β -TCP non dopé		3,36			
9,00 mol% Mg-TCP		50,40		9,00 mol% Mg-TCP		5,38			
4,50 mol% Sr-TCP		67,61		4,50 mol% Sr-TCP		8,60			
9,00 mol% Sr-TCP		47,70		9,00 mol% Sr-TCP		10,05			
Co-dopage Mg-Sr (4,0-4,0 mol%)		66,01		Co-dopage Mg-Sr (4,0-4,0 mol%)		28,09			

Tableau 39 : Récapitulatif des profondeurs obtenues avec les traitements lasers pour les différentes compositions (a) vitesse de 1,25 mm/s et (b) vitesse de 25 mm/s.

A propos de la comparaison entre les compositions dopées à 4,50 mol% Sr-TCP et 9,00 mol% Sr-TCP, la figure 240 reprend l'analyse de surface par microscopie confocale pour les deux compositions après un traitement laser à une puissance de 255 mW, une fréquence de 500 Hz et une vitesse de 1,25 mm/s. Hormis une profondeur légèrement plus importante pour le dopage 4,50 mol% Sr-TCP (98 μm comparé à 87 μm pour le 9,00 mol% Sr-TCP), aucune différence flagrante n'est observée.

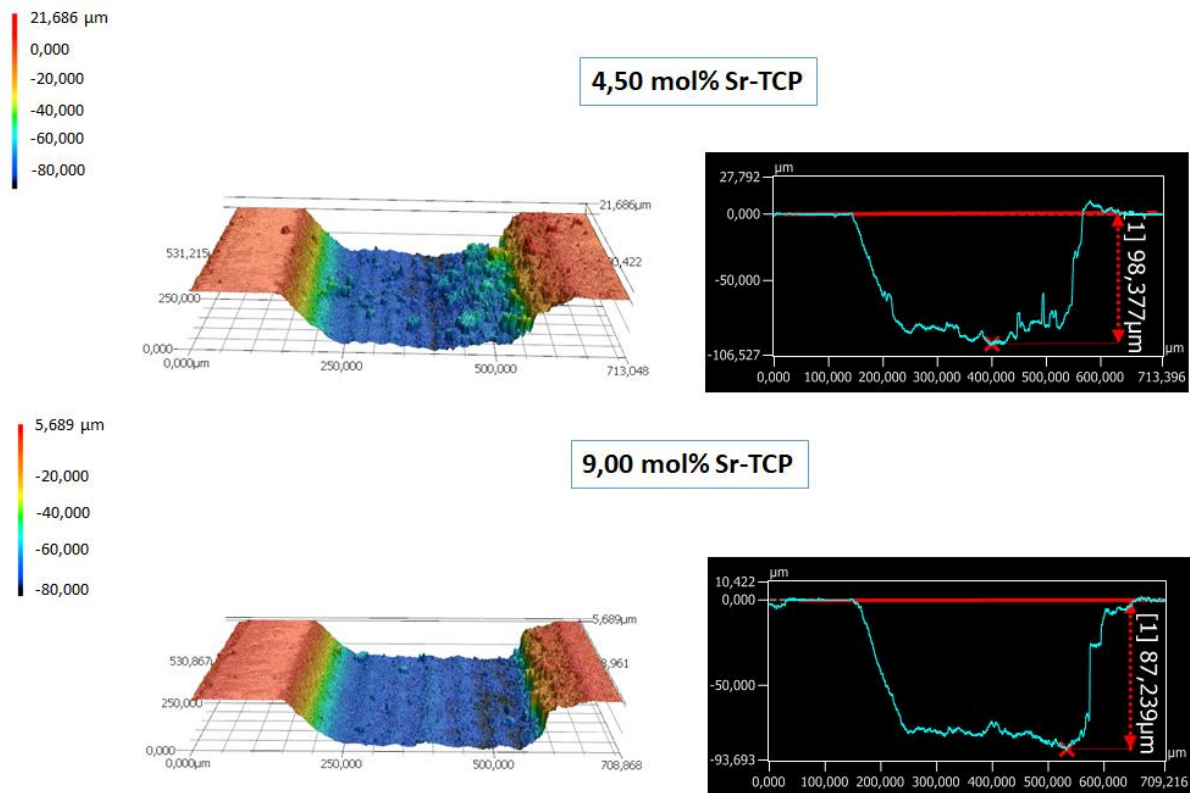


Figure 240 : Analyse des surfaces traitées par laser (fréquence de 500 Hz, une puissance de 255 mW et une vitesse de 1,25 mm/s) de pastilles de 4,5 mol% Sr-TCP et 9 mol% Sr-TCP obtenues par microscopie confocale.

Des informations supplémentaires sont nécessaires afin d'étudier l'impact de la composition chimique sur le traitement laser des échantillons. La DRX, notamment, est intéressante car elle peut fournir des renseignements sur les phases en présence après traitement laser. Etant donné que la DRX analyse toute la surface de l'échantillon, il est très difficile d'identifier des traces d' α -TCP. C'est pour cette raison que des analyses DRX avec de longs temps de pose (un pas de $0,0131^\circ$ et 8998 secondes de temps d'acquisition) ont été réalisées dans une gamme restreinte d'angle 2θ où la phase α -TCP est le plus facilement identifiable (typiquement la plage $21,0-23,5^\circ$). Les diffractogrammes de la surface de pastilles de quatre compositions de β -TCP avant et après traitement par laser sont repris à la figure 241. Pour les quatre compositions après traitement laser, un pic peu intense est visible à environ $22,75^\circ$ et correspond à un pic caractéristique de l' α -TCP. Etant donné que ce pic est absent avant traitement laser pour les quatre compositions, la formation de l' α -TCP serait due à la chaleur provoquée par le traitement laser. Les températures générées par les interactions laser-matière ont dû être assez élevées puisque le dopage 9 mol% Mg-TCP et le co-dopage Mg-Sr (4,0-4,0 mol%) retarde la formation d' α -TCP à plus de 1400°C , comme observé au chapitre 3.

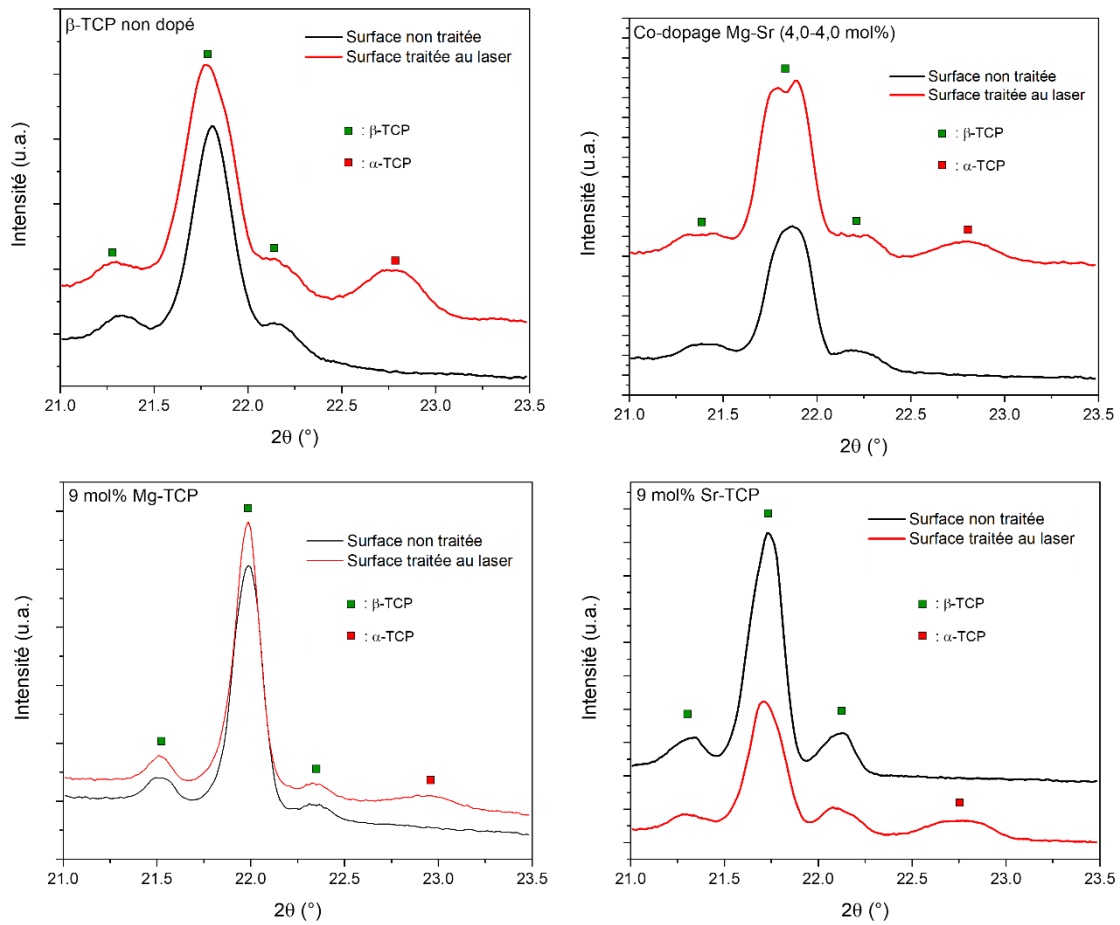


Figure 241 : Diffractogrammes (21,0-23,5°) de la surface de pastilles de différentes compositions de β -TCP avant et après traitement laser.

Cependant, puisque l'analyse DRX est réalisée sur la surface entière des pastilles, il n'est pas possible de déterminer quel(s) traitement(s) laser et quels paramètres entraînent la formation d' α -TCP pour les différentes compositions. Pour cela, une analyse par micro-diffraction, μ DRX, serait utile puisque cette technique applique un faisceau très étroit pour effectuer des mesures DRX localisées sur une très petite zone. Ainsi, il est possible de produire un faisceau de rayons X incident d'environ 50 μm de diamètre pour une analyse détaillée de la surface [WEB04]. Cet équipement n'étant pas disponible, une autre technique de caractérisation locale a été utilisée pour localiser précisément les transformations de phase induites par les différents traitements laser : la spectroscopie micro-Raman (μ -Raman). Cette technique de mesure permet de focaliser un faisceau laser avec une résolution spatiale de l'ordre du micron, obtenant ainsi des spectres Raman en combinant le spectromètre Raman conventionnel avec un microscope optique. Il est donc possible d'obtenir des informations sur la composition chimique de très petites zones de surface et sur des volumes de quelques μm^3 [AnCa98, Kuma12]. Lasgorceix *et al.* [LGFO18] ont d'ailleurs montré que la spectroscopie

micro-Raman était une technique puissante pour investiguer les phases en présence dans des motifs réalisés au laser (figure 242). Les analyses micro-Raman réalisées lors de ces précédents travaux ont confirmé la présence majoritaire d' α -TCP à l'intérieur des motifs pour la plupart des traitements laser, confirmant une transformation de phase locale provoquée par l'échauffement très localisé produit par l'irradiation laser femtoseconde. Cet outil d'identification de phase a été très utile pour optimiser les paramètres laser afin d'obtenir des surfaces de β -TCP à motifs linéaires bien définis, continus et sans α -TCP (figure 232).

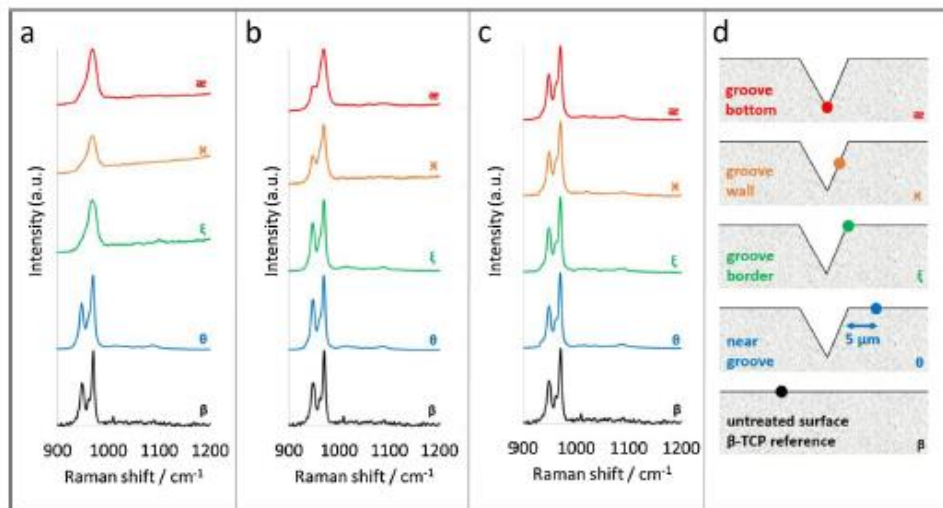


Figure 242 : Spectres micro-Raman des surfaces β -TCP non traitées (courbe noire, symbole β) et des surfaces β -TCP traitées au laser femtoseconde (courbes colorées). Repris de [LGFO18].

Des analyses micro-Raman similaires ont donc été réalisées au laboratoire CIRIMAT de l'INP Toulouse (partenaire du projet DOC 3D Printing). Un spectromètre Horiba Jobin Yvon Labram HR 800, dans la gamme $3800-100 \text{ cm}^{-1}$ avec une longueur d'onde d'excitation laser de 532 nm a été utilisé en combinaison avec un microscope optique. D'abord, des analyses ont été réalisées sur la surface d'un échantillon de β -TCP non dopé traitée et non traitée au laser. Un traitement laser relativement énergétique (fréquence de 500 Hz, puissance de 154 mW et une vitesse de 1,25 mm/s) est choisi puisqu'il y a plus de probabilité que l' α -TCP soit présent. Ensuite, la surface d'une pastille frittée 10 minutes à 1300°C par micro-ondes et non traitée au laser est analysée pour avoir une composition où les phases β -TCP et α -TCP coexistent. Finalement, des surfaces de référence en β -TCP et α -TCP purs, disponibles au laboratoire CIRIMAT, sont également caractérisées au micro-Raman. La figure 242 compare les spectres Raman de surfaces de ces 5 échantillons.

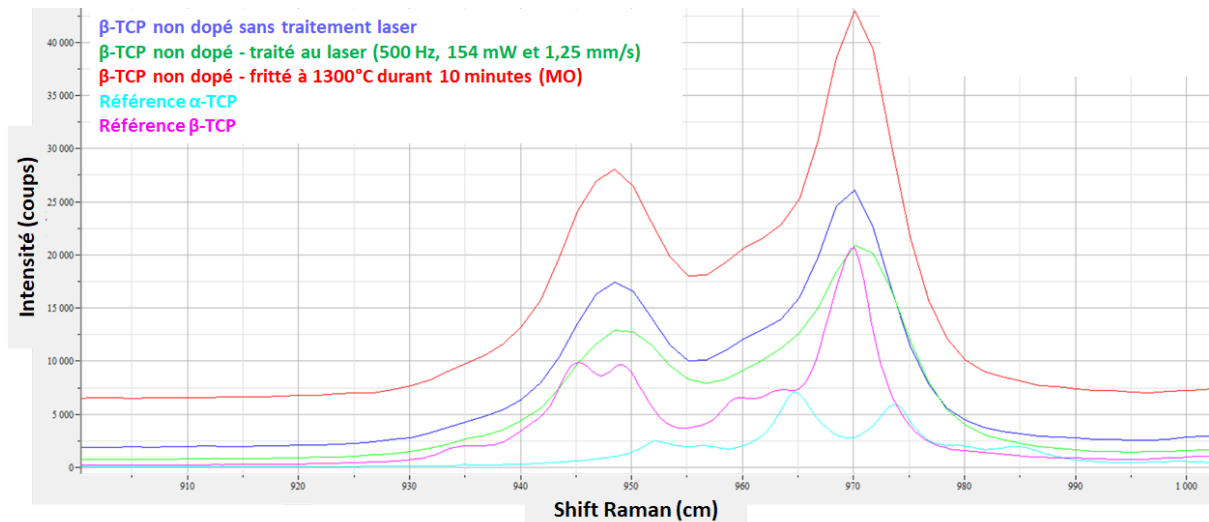


Figure 243 : Spectres micro-Raman des surfaces de β -TCP non dopé avant/après traitement laser ainsi qu'une surface traitée à 1300°C durant 10 minutes et les spectres de référence pour β -TCP et α -TCP.

Sur la figure, il est assez difficile, voire impossible de déterminer si la phase α -TCP est présente ou non. Selon Lasgorceix *et al.* [LGFO18], la présence d' α -TCP au sein du β -TCP est mise en évidence par le décalage des bandes théoriques attribuées au mode de vibration ν_1 des groupements phosphates du β -TCP et un rapprochement des nombres d'onde associées à celles-ci ($969,5 \text{ cm}^{-1}$ et $949,0 \text{ cm}^{-1}$). Plus la phase α -TCP est présente, plus ces deux bandes tendent vers une seule bande aux environs de $965,0 \text{ cm}^{-1}$ (figure 242a). Cependant, les bandes sur la figure 242 ne paraissent pas se rapprocher, malgré la présence certaine d' α -TCP au niveau de la pastille frittée à 1300 °C durant 10 minutes au micro-ondes (courbe rouge), comme observé au chapitre 3. La proximité des pics caractéristiques des phases α - et β -TCP ainsi que les faibles intensités associées à la phase α peuvent expliquer cette difficulté d'identification.

Etant donné la difficulté d'identifier la phase α -TCP pour un traitement laser relativement énergétique avec le β -TCP non dopé, il apparaît compliqué de mettre en évidence les bénéfices de la stabilisation thermique du β -TCP par les dopants. Ces essais de traitement par laser sur des surfaces de β -TCP dopé et leur caractérisation méritent d'être approfondis. La difficulté de l'identification locale d' α -TCP peut être surmontée en combinant la μ -DRX ainsi que le μ -Raman et en trouvant les paramètres d'analyses optimaux. Cela permettrait de déterminer quels paramètres laser entraînent ou non la formation d' α -TCP en fonction de la composition de β -TCP. Evidemment, une analyse plus poussée de la topographie de surface par microscopie confocale permettrait de fournir davantage de renseignements sur l'effet de la composition chimique et des paramètres laser sur les motifs de surface réalisés.

Finalement, comme l'objectif global de la réalisation de motifs sur des surfaces de β -TCP est de conduire à une amélioration de la migration cellulaire et donc de l'intégration tissulaire, il

serait intéressant d'étudier les effets des motifs réalisés sur les réponses biologiques. Ces essais pourraient être réalisés dans les mêmes conditions que celles du travail de Lasgorceix *et al.* [LGFO18, LOBH19] pour avoir une comparaison entre β -TCP non dopé et dopé en évaluant la mouillabilité et le comportement cellulaire.

Conclusion

L'objectif de ce chapitre était de présenter des évaluations biologiques préliminaires réalisées sur les compositions synthétisées les plus intéressantes et prometteuses. Ces essais avaient pour but d'évaluer le potentiel cytotoxique de ces compositions ainsi que de mettre en évidence de possibles propriétés antibactériennes.

La cytotoxicité a été évaluée à l'aide de cellules MG63 (lignée d'ostéoblastes) mises en contact des échantillons préparés et stérilisés. Le test à base de résazurine réalisé après 24 heures de contact cellulaire a montré un certain caractère cytotoxique pour l'ensemble des compositions. Les viabilités cellulaires relativement proches entre le β -TCP non dopé et les dopages/co-dopages ont montré que le caractère cytotoxique ne viendrait pas de la présence des dopants. Cette cytotoxicité proviendrait probablement d'une libération d'ions des échantillons, néfaste aux cellules. Une possible période de latence est également envisagée. Ces résultats de cytotoxicité sont, tout de même, encourageants pour la perspective de tests biologiques supplémentaires avec une étape préliminaire de rinçage des échantillons, par exemple.

Concernant la prolifération cellulaire à J3, J6 et J10, une augmentation progressive de la fluorescence mesurée a été observée avec la durée de culture cellulaire. Aucune composition ne paraît se différencier des autres et un caractère cytotoxique a été observé pour tous les matériaux. Le phénomène de période de latence paraît se confirmer puisque la viabilité cellulaire ne fait que croître lorsque le temps de culture augmente, atteignant près de 60% de celle du témoin plastique pour la majorité des compositions après 10 jours. Un test de culture cellulaire sur une plus longue durée pourrait donc montrer des viabilités cellulaires supérieures aux 70% du témoin plastique et les matériaux testés pourraient être considérés comme non-cytotoxiques.

Les observations par microscopie électronique à balayage des surfaces après culture cellulaire ont montré que les cellules MG63 peuvent survivre et proliférer sur les pastilles de l'ensemble des compositions testées. Après 3 et 6 jours de culture, les cellules paraissent s'être bien adaptées à leur environnement avec une bonne intégration sur le substrat, puisqu'elles sont adhérentes, aplaties avec des extensions cytoplasmiques. Certains grains en surface des matériaux sont même détachés des pastilles et se retrouvent sur les cellules ou entremêlés

dans celles-ci. Ces essais préliminaires de prolifération sont prometteurs et une étude plus approfondie et plus longue serait intéressante pour obtenir davantage de renseignements.

Les essais préliminaires sur l'évaluation des propriétés antibactériennes avec les bactéries *E. Coli* ont montré un possible potentiel antibactérien du β -TCP non dopé avec la réduction des UFC/mL comparée au témoin de verre. De plus, le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%) paraît posséder un potentiel antibactérien encore plus important puisque la concentration bactérienne est fortement réduite par rapport au β -TCP non dopé. La présence simultanée d'ions Ag^+ et Cu^{2+} aurait donc un effet synergique, comme observé précédemment dans la littérature. Des tests supplémentaires des propriétés antibactériennes couplés à des analyses statistiques devraient être réalisés afin de confirmer ou infirmer les résultats obtenus lors des tests préliminaires de cette thèse, notamment en utilisant d'autres bactéries et des techniques de caractérisation complémentaires.

Finalement, selon la littérature, des essais de modification de surface par traitement laser sur des surfaces de β -TCP ont montré que la modification de la surface d'un biomatériau peut s'avérer utile pour optimiser la capacité d'adhésion et d'interaction cellulaire. Dans cette optique et dans la continuité de précédents travaux montrant un taux de migration cellulaire plus élevé sur des surface microstructurées par rapport à des surfaces lisses, des traitements laser ont été réalisés sur des pastilles de 5 compositions de β -TCP. Ces traitements laser ont permis de produire des motifs linéaires et continus de différentes profondeurs. L'influence des paramètres laser et de la composition chimique sur la topographie de surface ainsi que sur les phases en présence a été étudiée par microscopie confocale, DRX et micro-Raman. Néanmoins, la difficulté d'identifier clairement la phase α -TCP empêche la mise en évidence de l'effet des dopants sur la stabilité thermique du β -TCP lors des traitements laser. Cela pourrait être surmonté en combinant la μ -DRX et le μ -Raman ainsi qu'en optimisant les paramètres d'analyse. De plus, des analyses complémentaires de la topographie de surface ainsi que des essais biologiques seraient intéressants pour avoir une comparaison entre β -TCP non dopé et les dopages réalisés en termes de mouillabilité et de comportement cellulaire.

Conclusion générale et perspectives

Ce travail avait pour double objectif, d'une part, d'optimiser la densification du β -TCP afin d'atteindre des densités relatives et des propriétés mécaniques plus élevées qu'actuellement et, d'autre part, d'étudier la fabrication de macroporeux à porosité contrôlée à partir de β -TCP dopé, mis en forme par robocasting.

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps au dopage du β -TCP en utilisant la synthèse par co-précipitation comme méthode de dopage. Quatre cations (Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ag^+ et Cu^{2+}) ont été sélectionnés pour réaliser quinze compositions différentes de β -TCP dopé et co-dopé, sans phase secondaire ni impureté détectées avec les méthodes d'analyses classiques comme la spectroscopie infra-rouge, la diffraction des rayons X et la spectroscopie d'émission atomique à plasma à couplage inductif (ICP-AES). Les taux d'incorporation des dopants, obtenus par ICP-AES, sont généralement proches des valeurs théoriques sauf pour l' Ag^+ qui reste un cation difficilement intégrable en raison des réactions secondaires dans lesquelles il est impliqué en solution.

Nous avons ensuite étudié l'effet de l'insertion des différents dopants sur les propriétés du β -TCP dont la stabilité thermique, la densification et les propriétés mécaniques. L'ATD et l'analyse dilatométrique ont permis de mettre en évidence l'effet bénéfique du dopage via la visualisation de la température de transition du β -TCP en α -TCP pour les différentes compositions. Hormis le dopage 2,25 mol% en Sr^{2+} , tous les dopages permettent un report à plus hautes températures de cette transition de phase, néfaste pour la densification du matériau.

La stabilité thermique et la densification des différentes compositions ont été testées en comparant le frittage conventionnel et le frittage micro-ondes sur des pastilles obtenues par coulage. L'analyse par diffraction des rayons X de la surface des pastilles après frittage a permis de conclure que douze compositions parmi les quinze dopages réalisés empêchent la formation d' α -TCP jusqu'à 1300°C dans les conditions testées, tant en frittage conventionnel que par micro-ondes. Les densités relatives sont proches ou supérieures à 99% avec les compositions dopées et sont similaires pour les deux techniques de densification. Ces résultats constituent une nette amélioration comparée au β -TCP non dopé dont les densités relatives ne dépassent pas 96% dans les mêmes conditions. L'observation des microstructures après frittage a permis de souligner la réduction générale des tailles de grains grâce à l'ajout de dopants et à l'emploi du frittage micro-ondes. Ce dernier donne lieu également à des distributions de tailles de grain plus homogènes, marquées par des écarts-types réduits.

Ainsi, le couplage du dopage du β -TCP avec une méthode de frittage alternative comme le frittage micro-ondes constitue un outil puissant pour produire rapidement des pièces de

β -TCP denses et stables. La durée du processus thermique étant presque seize fois plus courte pour le frittage micro-ondes que pour le frittage conventionnel, cela permettrait de produire rapidement des implants sur-mesure en β -TCP. La présence de dopants permet également de fritter à des températures plus élevées que les températures de frittage habituelles, inférieures à la température de transition de phase en α -TCP. Les essais d'indentation réalisés sur des pastilles coulées, frittées, enrobées et polies montrent également un effet bénéfique du dopage sur la dureté Vickers et le module d'élasticité puisque toutes les compositions possèdent des valeurs supérieures par rapport au β -TCP non dopé.

La deuxième partie du travail a consisté à mettre au point une formulation de pâte de robocasting optimale pour imprimer des macroporeux à partir de poudres de β -TCP dopé synthétisées au laboratoire. Une pâte a été mise au point à partir de Darvan[®] C, d'une solution de carboxyméthylcellulose (CMC), de polyéthylèneimine (PEI) et de poudres de β -TCP. Une optimisation du procédé de mise en forme des pièces a été réalisée en adaptant les paramètres d'impression, la méthode de séchage (séchage osmotique) et la composition de la pâte. Des macroporeux et des pièces complexes ont pu être produits sans grande déformation ni défaut majeur avec des densités relatives apparentes proches de 95%. Néanmoins, des fissures, cassures et une porosité intra-cordon ont été mises en évidence sur certaines pièces grâce à la micro-tomographie X. L'utilisation de β -TCP dopé permet une légère augmentation de la résistance à la rupture en compression par rapport au β -TCP non dopé. Il serait néanmoins intéressant de répéter ces tests de compression sur davantage de pièces afin de confirmer les tendances observées sur ces premiers résultats. Une perspective serait aussi de comparer les résistances à la rupture en compression selon les différentes directions des pièces.

Des optimisations supplémentaires concernant la mise en forme par robocasting de β -TCP peuvent être apportées pour limiter les défauts réduisant les propriétés mécaniques. Par exemple, de légères variations de composition de la pâte pourraient encore être réalisées en jouant sur la teneur en poudre céramique ou sur les additifs ajoutés. Un contrôle du pourcentage d'humidité de la pièce lors de la préparation de la pâte, mais aussi lors de l'impression paraît nécessaire afin d'obtenir une rhéologie optimale et reproductible des pâtes. Malgré les défauts observés, il a toutefois été possible de réduire jusqu'à 600 μ m le diamètre de la buse d'impression et d'imprimer des pièces avec cette résolution. Une autre perspective de ce travail serait d'adapter davantage la composition et la rhéologie de la pâte pour augmenter encore la résolution d'impression par robocasting. Cette faible résolution reste, effectivement, le gros inconvénient de cette technique par rapport à d'autres procédés de fabrication additive.

Le couplage de la mise en forme par robocasting de β -TCP dopé et du frittage micro-ondes a été abordé. Cette association paraît prometteuse pour réduire le temps de production de macroporeux, mais aussi pour fournir des microstructures différentes de celles obtenues par frittage conventionnel. Toutefois, de futurs essais devront être réalisés afin de trouver les paramètres optimaux de frittage pour éviter la formation de fissures. Une perspective intéressante serait le déliantage par micro-ondes en associant un générateur à l'état solide et un pyromètre qui permet de réguler à des températures inférieures à 350°C. En ce qui concerne le frittage de très grandes pièces, au-delà des dimensions limitantes de la cavité (2,5x2,5x2,5 cm), il serait intéressant d'utiliser une cavité monomode à 915 MHz, qui présente un volume dix fois plus élevé que celle à 2,45 GHz. En plus de pouvoir fritter des pièces aux dimensions plus importantes, un tel système serait capable de fritter une série de plusieurs pièces, optimisant ainsi la production de macroporeux destinés à des applications de régénération osseuse.

Finalement, la biocompatibilité et les potentielles propriétés antibactériennes des compositions de β -TCP dopé réalisées ont été évaluées. Un potentiel cytotoxique a été observé sur l'ensemble des compositions testées incluant le β -TCP non dopé. Cette cytotoxicité provient probablement d'une libération d'ions trop importante/rapide des échantillons dans les premiers jours d'immersion dans le milieu de culture, engendrant une légère mortalité des cellules MG63 testées. Il serait intéressant de réitérer ces tests de cytotoxicité sur une plus longue durée ou avec une étape préliminaire de rinçage des échantillons, ce qui permettrait de s'affranchir de la période de latence observée. Les observations par microscopie électronique à balayage des surfaces après culture cellulaire ont montré que les cellules MG63 peuvent survivre et proliférer sur les pastilles de l'ensemble des compositions testées. Après 3 et 6 jours de culture, les cellules paraissent s'être bien adaptées à leur environnement avec une bonne intégration sur le substrat. Ces essais de prolifération sont prometteurs mais il conviendrait de mener une étude plus approfondie et plus longue, sur au moins 30 jours par exemple, pour confirmer les résultats. Les mêmes tests avec d'autres types de cellules seraient également intéressants.

Les essais préliminaires de bactériologie avec les bactéries *E. Coli* ont montré un certain potentiel antibactérien du β -TCP non dopé avec la réduction importante des UFC/mL comparée au témoin de verre. Il a été mis en évidence que le co-dopage Mg-Sr-Ag-Cu (2,0-2,0-0,1-0,1 mol%) semble posséder un potentiel antibactérien encore plus important puisque la concentration bactérienne est fortement réduite par rapport au β -TCP non dopé. La présence simultanée d'ions Ag^+ et Cu^{2+} pourrait avoir un effet synergique sur le comportement antibactérien.

Finalement, des traitements laser sur des surfaces de β -TCP ont pu être réalisés dans le cadre du programme RILA « *Ultra-short laser based functionalization of bioceramics and composites* » (code projet : 43192QK), un Partenariat Hubert Curien (PHC) franco-bulgare, avec les laboratoires *Non-Linear Optics and Solid State Lasers Laboratory* et *Femto Science Application Group* de l'Université Saint-Clément-d'Ohrid de Sofia (Bulgarie), pour optimiser la capacité d'adhésion et d'interaction cellulaire. L'utilisation de β -TCP dopé, possédant une meilleure stabilité thermique, devrait permettre de limiter la formation d' α -TCP engendrée par le traitement laser. Des motifs linéaires et continus de différentes profondeurs ont été obtenus. La difficulté d'identifier clairement la phase α -TCP par microscopie confocale, diffraction des rayons X et spectroscopie micro-Raman au sein des motifs réalisés a cependant été délétère pour la mise en évidence de l'effet des dopants sur la stabilité thermique du β -TCP lors des traitements laser. Cela pourrait être surmonté en combinant la μ -DRX et le μ -Raman ainsi qu'en optimisant les paramètres d'analyse. Enfin, des essais biologiques seraient intéressants pour établir une comparaison entre le β -TCP non dopé et les dopages réalisés en termes de mouillabilité et de comportement cellulaire.

Ces travaux de thèse ont donné lieu à la publication de deux articles dans un journal international à comité de lecture (*Open Ceramics*) ainsi que deux chapitres d'encyclopédie (*Encyclopedia of Materials: Technical Ceramics and Glasses*, 2021). De plus, 17 communications orales ou par affiches ont pu être présentées lors de congrès nationaux et internationaux. Une liste détaillée des communications est reportée à l'annexe 5. Ces travaux ont été menés grâce à des collaborations académiques et industrielles. Une liste des collaborations est présentée à l'annexe 6.

Références bibliographiques

- [AbAE10] ABDEL, F. ; ABO, A. ; EID, H.: Clinical and Radiographic Evaluation of Beta Tricalcium Phosphate As Bone Graft in Treatment of Infrabony Periodontal Clinical and Radiographic Evaluation of Beta Tricalcium Phosphate As Bone Graft in Treatment of Infrabony (2010), Nr. June 2014
- [AbMR04] ABRÀMOFF, M. D. ; MAGALHÃES, P. J. ; RAM, S. J.: Image Processing with ImageJ. In: *Biophotonics International* © (2004)
- [AbRE08] ABDEL-FATTAH, WAFA I ; REICHA, F. M. ; A ELKHOOLY, T.: Nano-beta-tricalcium phosphates synthesis and biodegradation: 1. Effect of microwave and SO₂- 4 ions on β-TCP synthesis and its characterization. In: *2008 Biomed. Mater. 3 034121* Bd. 70 (2008), Nr. 1, S. 1–8
- [AcRa08] ACCHAR, W. ; RAMALHO, E. G.: Effect of MnO₂ addition on sintering behavior of tricalcium phosphate: Preliminary results. In: *Materials Science and Engineering C* Bd. 28 (2008), S. 248–252
- [AdKB16] ADAN, A ; KIRAZ, Y. ; BARAN, Y.: Cell Proliferation and Cytotoxicity Assays. In: *Current Pharmaceutical Biotechnology* Bd. 17 (2016), S. 1213–1221
- [AdMS12] ADZILA, S. ; MURAD, M. ; SOPYAN, I.: Doping Metal into Calcium Phosphate Phase for Better Performance of Bone Implant Materials. In: *Recent Patents on Materials Science* Bd. 5 (2012), Nr. January, S. 18–47
- [AGHL07] AL-NASIRY, S. ; GEUSENS, N. ; HANSSENS, M. ; LUYTEN, C. ; PIJENBORG, R.: The use of Alamar Blue assay for quantitative analysis of viability, migration and invasion of choriocarcinoma cells. In: *Human Reproduction* Bd. 22 (2007), Nr. 5
- [AnCa98] ANASTASSA, E. ; CARDONA, M.: Phonons, Strains, and Pressure in Semiconductors. In: *Semiconductors and Semimetals*. Bd. 55, 1998
- [ANPD17] AGRAWAL, G. ; NEGI, Y. S. ; PRADHAN, S. ; DASH, M. ; SAMAL, S. K.: *Wettability and contact angle of polymeric biomaterials* : Elsevier Ltd., 2017
- [Anse99] ANSELME, K.: Review Osteoblast adhesion on biomaterials Bd. 0 (1999)
- [APKS20] ALTUN, A. A. ; PROCHASKA, T. ; KONEGGER, T. ; SCHWENTENWEIN, M.: Dense, strong, and precise silicon nitride-based ceramic parts by lithography-based ceramic manufacturing. In: *Applied Sciences (Switzerland)* Bd. 10 (2020), Nr. 3
- [Asla18] ASLANTÜRK, Ö. S.: In Vitro Cytotoxicity and Viability Assays : Principles , Advantages , and Disadvantages. In: *Genotoxicity - A Predictable Risk to Our Actual World elongation,*, 2018, S. 1–18
- [BaHa11] BAE, C. J. ; HALLORAN, J. W.: Integrally cored ceramic mold fabricated by ceramic stereolithography. In: *International Journal of Applied Ceramic Technology* Bd. 8 (2011), S. 1255–1262
- [BaHW98] BARNES, H.A. ; HUTTON, J.F. ; WALTERS, K.: *An Introduction to Rheology*, 1998
- [Bars03] BARSOUM, M .W.: Chapter 10 - Solid state sintering and liquid state sintering. In: *Fundamentals of Ceramics*, 2003
- [BaSI15] BALOUIRI, M. ; SADIKI, M. ; IBNSOUDA, S. K.: Methods for in vitro evaluating

- antimicrobial activity : A review. In: *Journal of Pharmaceutical Analysis* Bd. 6, Elsevier (2015), Nr. 2, S. 71–79
- [BDRT13] BOILET, L. ; DESCAMPS, M. ; RGUITI, E. ; TRICOTEAUX, A. ; LU, J. ; PETIT, F. ; LARDOT, V. ; CAMBIER, F. ; U. A.: Processing and properties of transparent hydroxyapatite and β tricalcium phosphate obtained by HIP process. In: *Ceramics International* Bd. 39 (2013), S. 283–288
- [Bell98] BELLOT-GURLET, L.: *Caractérisation par analyse élémentaire (PIXE et ICP-MS/-AES) d'un verre naturel: l'obsidienne. Application à l'étude de provenance d'objets archéologiques*, Université Joseph Fourier Grenoble, 1998
- [BePu20] BEN-ARFA, B. A.E. ; PULLAR, R. C.: A comparison of bioactive glass scaffolds fabricated by robocasting from powders made by sol-gel and melt-quenching methods. In: *Processes* Bd. 8 (2020), Nr. 5
- [BFGG97] BIGI, A. ; FORESTI, E. ; GANDOLFI, M. ; GAZZANO, M. ; ROVERI, N.: Isomorphous substitutions in β -tricalcium phosphate: The different effects of zinc and strontium. In: *Journal of Inorganic Biochemistry* Bd. 66 (1997), S. 259–265
- [BFTB13] BOSE, S. ; FIELDING, G. ; TARAFDER, S. ; BANDYOPADHYAY, A.: Understanding of dopant-induced osteogenesis and angiogenesis in calcium phosphate ceramics. In: *Trends in Biotechnology* Bd. 31 (2013), Nr. 10, S. 594–605
- [BGNC19] BOANINI, E. ; GAZZANO, M. ; NERVI, C. ; CHIEROTTI, M. R. ; RUBINI, K. ; GOBETTO, R. ; BIGI, A.: Strontium and zinc substitution in β -tricalcium phosphate: An X-ray diffraction, solid state NMR and ATR-FTIR study. In: *Journal of Functional Biomaterials* Bd. 10 (2019), Nr. 2
- [BLAM19] BALDWIN, P. ; LI, D. J. ; AUSTON, D. A. ; MIR, H. S. ; YOON, R. S. ; KOVAL, K. J.: Autograft, Allograft, and Bone Graft Substitutes: Clinical Evidence and Indications for Use in the Setting of Orthopaedic Trauma Surgery. In: *Journal of orthopaedic trauma* Bd. 33 (2019), Nr. 4, S. 203–213
- [BLGB09] BORRA, R. C. ; LOTUFO, M. A. ; GAGIOTI, S. M. ; BARROS, F. ; MARIA ANDRADE, P.: A simple method to measure cell viability in proliferation and cytotoxicity assays. In: *Braz Oral Res* Bd. 23 (2009), Nr. 3, S. 255–262
- [BLLD96] BOHNER, M. ; LEMAITRE, J. ; LEGRAND, A. P. ; D'ESPINOSE DE LA CAILLERIE, J.-B. ; BELGRAND, P.: Synthesis, X-ray diffraction and solid-state ^{31}P magic angle spinning NMR study of α -tricalcium orthophosphate. In: *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* Bd. 7 (1996), S. 457–463
- [BLTL13] BOILET, L. ; LARDOT, V. ; TRICOTEAUX, A. ; LERICHE, A. ; CAMBIER, F. ; DESCAMPS, M.: Processing and properties of calcium phosphates bioceramics by hot isostatic pressing. In: *MATEC Web of Conferences* Bd. 7 (2013), S. 04020
- [BMMC21] BAZIN, T. ; MAGNAUDEIX, A. ; MAYET, R. ; CARLES, P. ; JULIEN, I. ; DEMOURGUES, A. ; GAUDON, M. ; CHAMPION, E.: Sintering and biocompatibility of copper-doped hydroxyapatite bioceramics. In: *Ceramics International* Bd. 47, Elsevier Ltd (2021), Nr. 10, S. 13644–13654
- [BoGB10] BOANINI, E. ; GAZZANO, M. ; BIGI, A.: Ionic substitutions in calcium phosphates synthesized at low temperature. In: *Acta Biomaterialia* Bd. 6, Acta Materialia Inc. (2010), Nr. 6, S. 1882–1894

- [BoGD20] BOHNER, M. ; LE GARS SANTONI, B. ; DÖBELIN, N.: β -tricalcium phosphate for bone substitution: Synthesis and properties. In: *Acta Biomaterialia* Bd. 113 (2020)
- [Bohn10] BOHNER, M.: Resorbable biomaterials as bone graft substitutes. In: *Materials Today* Bd. 13 (2010), Nr. 1–2, S. 24–30
- [Bohn14] BOHNER, M.: Bone Substitute Materials. In: *Reference Module in Biomedical Research*, 2014, S. 1–15
- [BoLR97] BOHNER, M. ; LEMAÎTRE, J. ; RING, T. A.: Kinetics of dissolution of β -tricalcium phosphate. In: *Journal of Colloid and Interface Science* Bd. 190 (1997), Nr. 1, S. 37–48
- [BoVB13] BOSE, S. ; VAHABZADEH, S. ; BANDYOPADHYAY, A.: Bone tissue engineering using 3D printing. In: *Materials Today* Bd. 16 (2013), Nr. 12, S. 496–504
- [BPGF16] BALART, M. J. ; PATEL, J. B. ; GAO, F. ; FAN, Z.: Grain Refinement of Deoxidized Copper. In: *Metallurgical and Materials Transactions A* (2016)
- [BPGG15] BOSTANCIOĞLU, R. BEKLEM ; PEKSEN, CEREN ; GENÇ, HATICE ; GÜRBÜZ, MEVLÜT ; KAREL, FILİZ BAYRAKÇI ; KOPARAL, A. SAVAS ; DOĞAN, AYDIN ; KOSE, NUSRET ; U. A.: Analyses of the modulatory effects of antibacterial silver doped calcium phosphate-based ceramic nano-powder on proliferation, survival, and angiogenic capacity of different mammalian cells in vitro. In: *Biomedical Materials (Bristol)* Bd. 10 (2015)
- [Bris06] BRISSE, A.: *Caractérisation électrochimique de matériaux céramiques à microstructure contrôlée pour Piles à Combustible SOFC fonctionnant à température réduite*, Université Joseph Fourier Grenoble, 2006
- [BTBD11] BOSE, S. ; TARAFDER, S. ; BANERJEE, S. S. ; DAVIES, N. M. ; BANDYOPADHYAY, A.: Understanding in vivo response and mechanical property variation in MgO, SrO and SiO₂doped β -TCP. In: *Bone* Bd. 48, Elsevier Inc. (2011), Nr. 6, S. 1282–1290
- [BTDB10] BANERJEE, S. S. ; TARAFDER, S. ; DAVIES, N. M. ; BANDYOPADHYAY, A. ; BOSE, S.: Understanding the influence of MgO and SrO binary doping on the mechanical and biological properties of β -TCP ceramics. In: *Acta Biomaterialia* Bd. 6 (2010), Nr. 10, S. 4167–4174
- [BTPB09] BRACCI, B. ; TORRICELLI, P. ; PANZAVOLTA, S. ; BOANINI, E. ; GIARDINO, R. ; BIGI, A.: Effect of Mg²⁺, Sr²⁺, and Mn²⁺ on the chemico-physical and in vitro biological properties of calcium phosphate biomimetic coatings. In: *Journal of Inorganic Biochemistry* Bd. 103, Elsevier Inc. (2009), Nr. 12, S. 1666–1674
- [CaAz11] CARRODEGUAS, R. G. ; DE AZA, S.: α -Tricalcium phosphate: Synthesis, properties and biomedical applications. In: *Acta Biomaterialia* Bd. 7 (2011), Nr. 10, S. 3536–3546
- [CaBi11] CACCIOTTI, I. ; BIANCO, A.: High thermally stable Mg-substituted tricalcium phosphate via precipitation. In: *Ceramics International* Bd. 37 (2011), Nr. 1, S. 127–137
- [CATP08] CARRODEGUAS, R. G. ; DE AZA, A. H. ; TURRILLAS, X. ; PENA, P. ; DE AZA, S.: New approach to the $\beta \rightarrow \alpha$ polymorphic transformation in magnesium-substituted tricalcium phosphate and its practical implications. In: *Journal of the American Ceramic Society* Bd. 91 (2008), S. 1281–1286
- [CDLB15] CHARTIER, T. ; DUPAS, C. ; LASGORCEIX, M. ; BRIE, J. ; CHAMPION, E. ; DELHOTE, N. ; CHAPUT, CHR: Additive manufacturing to produce complex 3D ceramic parts. In: *Journal of Ceramic Science and Technology* Bd. 6 (2015), S. 95–104

- [CDMM16] CHAHLA, J. ; DEAN, C. S. ; MITCHELL, J. J. ; MOATSHE, G. ; SERRA CRUZ, R. ; LAPRADE, R.F.: Medial Opening Wedge Proximal Tibial Osteotomy. In: *Arthroscopy Techniques* Bd. 5 (2016), Nr. 4, S. e919–e928
- [CGHB21] CHAMARY, S. ; GREHO, L. ; HELENA, M. ; BOUCHART, F. ; JORGE, F. ; CHRISTOPHE, J.-C.: Influence of a macroporous β -TCP structure on human mesenchymal stem cell proliferation and differentiation in vitro. In: *Open Ceramics* Bd. 7, Elsevier Ltd (2021), Nr. June, S. 100141
- [Cham13] CHAMPION, E.: Sintering of calcium phosphate bioceramics. In: *Acta Biomaterialia* Bd. 9 (2013), Nr. 4, S. 5855–5875
- [Cham18] CHAMARY, S.: *Influence de l'architecture macroporeuse en phosphate de calcium sur le comportement cellulaire in vitro*, Université de Valenciennes et du Hainaut-Cambrésis, 2018
- [ChCP08] CHEVALIER, E. ; CHULIA, D. ; POUGET, C.: Fabrication of Porous Substrates : A Review of Processes Using Pore Forming Agents in the Biomaterial Field. In: *InterScience* Bd. 97 (2008), Nr. 3, S. 1135–1154
- [CHHL17] CHAMARY, S. ; HAUTCOEUR, D. ; HORNEZ, J.-C. ; LERICHE, A. ; CAMBIER, F.: Bio-inspired hydroxyapatite dual core-shell structure for bone substitutes. In: *Journal of the European Ceramic Society* Bd. 37 (2017), Nr. 16, S. 5321–5327
- [ChLi08] CHU, P. K. ; LIU, X.: *Biomaterials fabrication and processing: Handbook*, 2008
- [CICC13] CIOBANU, C. S. ; ICONARU, S. L. ; CHIFIRIUC, M. C. ; COSTESCU, A. ; LE COUSTOMER, P. ; PREDOI, D.: Synthesis and antimicrobial activity of silver-doped hydroxyapatite nanoparticles. In: *BioMed Research International* Bd. 2013 (2013)
- [CiTr96] CIHLAR, J. ; TRUNEC, M.: Injection moulded hydroxyapatite ceramics. In: *Biomaterials* Bd. 17 (1996), Nr. 19, S. 1905–1911
- [CoJo09] COLAT-PARROS, J. ; JORDANA, F.: *Les substituts osseux*. Bd. 6, 2009
- [CPAR17] CANILLAS, M. ; PENA, P. ; DE AZA, A. H. ; RODRÍGUEZ, M. A.: Calcium phosphates for biomedical applications. In: *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio* Bd. 56 (2017), Nr. 3, S. 91–112
- [Croq15] CROQUESEL, J.: *Etude des spécificités du frittage par micro-ondes de poudres d'alumine alpha et gamma*, Université Grenoble Alpes, 2015
- [CTJV19] CURTO, H. ; THUVAULT, A. ; JEAN, F. ; VIOLIER, M. ; DUPONT, V. ; HORNEZ, J.-C. ; LERICHE, A.: Coupling additive manufacturing and microwave sintering: a fast processing route of alumina ceramics. In: *Journal of the European Ceramic Society* (2019), Nr. August, S. 01
- [CTTS19] CASAS-LUNA, M. ; TAN, H. ; TKACHENKO, S. ; SALAMON, D. ; MONTUFAR, E. B.: Enhancement of mechanical properties of 3D-plotted tricalcium phosphate scaffolds by rapid sintering. In: *Journal of the European Ceramic Society* Bd. 39 (2019), Nr. 14, S. 4366–4374
- [Cumm18] CUMMINGS, H. V.: *Physical and Biological Properties of Cobalt- and Copper-Doped Calcium Phosphates As Bone Substitute Materials*, 2018
- [Curt20] CURTO, H.: *Couplage de la stéréolithographie et du frittage par micro-ondes pour l'élaboration rapide de pièces céramiques en alumine et zircon*, Université

Polytechnique Hauts-de-France, 2020

- [CWZZ20] CHEN, N. ; WANG, P. ; ZHAO, L. ; ZHANG, G.: Water retention mechanism of HPMC in cement mortar. In: *Materials* Bd. 13 (2020), Nr. 13
- [Danc16] DANCER, C. E.J.: Flash sintering of ceramic materials. In: *Materials Research Express* Bd. 3, IOP Publishing (2016), Nr. 10, S. 1–25
- [Davi07] DAVIES, J. E.: Bone bonding at natural and biomaterial surfaces. In: *Biomaterials* Bd. 28 (2007), Nr. 34, S. 5058–5067
- [DBAD19] DASKALOVA, A. ; BLIZNAKOVA, I. ; ANGELOVA, L. ; DECLERCO, H.: Femtosecond Laser Fabrication of Engineered Functional Surfaces based on Biodegradable Polymer and Biopolymer / Ceramic Composite Thin Films. In: *Polymers* Bd. 11 (2019), Nr. ,378, S. 1–21
- [DBRB12] DEVOE, K. ; BANERJEE, S. ; ROY, M. ; BANDYOPADHYAY, A. ; BOSE, S.: Resorbable tricalcium phosphates for bone tissue engineering: Influence of Sro doping. In: *Journal of the American Ceramic Society* Bd. 95 (2012), Nr. 3, S. 3095–3102
- [DDMC17] DORATI, R. ; DETRIZIO, A. ; MODENA, T. ; CONTI, B. ; BENAZZO, F. ; GASTALDI, G. ; GENTA, I.: Biodegradable scaffolds for bone regeneration combined with drug-delivery systems in osteomyelitis therapy. In: *Pharmaceuticals* Bd. 10 (2017)
- [DeAs91] DENTON, A. R. ; ASHCROFT, N. W.: Vegards law. In: *Physical Review A* Bd. 43 (1991), Nr. 6, S. 3161–3164
- [DeCL03] DESTAINVILLE, A ; CHAMPION, E ; LABORDE, E: Synthesis, characterization and thermal behavior of apatitic tricalcium phosphate. In: *Materials Chemistry and Physics* Bd. 80 (2003), S. 269–277
- [DeGi21] DEL-MAZO-BARBARA, L. ; GINEBRA, M.-P.: Rheological characterisation of ceramic inks for 3D direct ink writing : A review. In: *Journal of the European Ceramic Society* (2021)
- [DeHL07] DESCAMPS, M. ; HORNEZ, J. C. ; LERICHE, A.: Effects of powder stoichiometry on the sintering of β -tricalcium phosphate. In: *Journal of the European Ceramic Society* Bd. 27 (2007), S. 2401–2406
- [Dest05] DESTAINVILLE, A.: *Etude du phosphate tricalcique. Application à l'élaboration de biomatériaux céramiques macroporeux en phosphates de calcium*, Université de Limoges, 2005
- [DeVK14] DECKERS, J. ; VLEUGELS, J. ; KRUTH, J. P.: Additive manufacturing of ceramics: A review. In: *Journal of Ceramic Science and Technology* Bd. 5 (2014), S. 245–260
- [DiSL18] DIAZ-RODRIGUEZ, P. ; SÁNCHEZ, M. ; LANDIN, M.: Drug-loaded biomimetic ceramics for tissue engineering. In: *Pharmaceutics* Bd. 10 (2018), S. 1–20
- [DLHB90] DACULSI, G. ; LEGEROS, R. Z. ; HEUGHEBAERT, M. ; BARBIEUX, I.: Formation of carbonate-apatite crystals after implantation of calcium phosphate ceramics. In: *Calcified Tissue International* Bd. 46 (1990), Nr. 1
- [DoHu94] DOW, W.-P. ; HUANG, T.-J.: Effects of Oxygen Vacancy of Ytria-Stabilized Zirconia Support on Carbon Monoxide Oxidation over Copper Catalyst. In: *Journal of Catalysis* Bd. 147 (1994), S. 322–332
- [DoKl15] DOEBELIN, N. ; KLEEBERG, R.: computer programs Profex : a graphical user interface

- for the Rietveld refinement program BGMN (2015), S. 1573–1580
- [Dole15] DOLE, N. S.: *Genetic Determinants of Skeletal Diseases : Role of microRNAs*, University of Connecticut Graduate School, 2015
- [Doro93] DOROZHKIN, SERGEY V.: Calcium orthophosphates (CaPO₄): occurrence and properties. In: *American Journal of Roentgenology* Bd. 160 (1993), Nr. 6, S. 1359 — ISBN 4020401500
- [Doua10] DOUARD, N.: *Elaboration et fonctionnalisation de biocéramiques phosphocalciques*, Université de Limoges, 2010
- [DRHH08] DESCAMPS, M. ; RICHART, O. ; HARDOUIN, P. ; HORNEZ, J. C. ; LERICHE, A.: Synthesis of macroporous β -tricalcium phosphate with controlled porous architectural. In: *Ceramics International* Bd. 34 (2008), Nr. 5, S. 1131–1137
- [DTBB13] DASGUPTA, S. ; TARAFDER, S. ; BANDYOPADHYAY, A. ; BOSE, S.: Effect of grain size on mechanical, surface and biological properties of microwave sintered hydroxyapatite. In: *Materials Science and Engineering C* Bd. 33 (2013), Nr. 5, S. 2846–2854
- [DuQi99] DUCHEYNE, P. ; QIU, Q.: Bioactive ceramics: The effect of surface reactivity on bone formation and bone cell function. In: *Biomaterials* Bd. 20 (1999), Nr. 23–24, S. 2287–2303
- [EGGM05] ENDERLE, R. ; GÖTZ-NEUNHOEFFER, F. ; GÖBBELS, M. ; MÜLLER, F. A. ; GREIL, P.: Influence of magnesium doping on the phase transformation temperature of β -TCP ceramics examined by Rietveld refinement. In: *Biomaterials* Bd. 26 (2005), S. 3379–3384
- [ElMe17] ELIAZ, N. ; METOKI, N.: Calcium phosphate bioceramics: A review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications. In: *Materials* Bd. 10 (2017)
- [FaHM08] FATHI, M. H. ; HANIFI, A. ; MORTAZAVI, V.: Preparation and bioactivity evaluation of bone-like hydroxyapatite nanopowder. In: *Journal of Materials Processing Technology* Bd. 202 (2008), S. 536–542
- [FaNG09] FANTOZZI, G. ; NIÈPCE, J.-C. ; LE GALLET, S.: *Science et Technologies Céramiques (GFC)*, 2009
- [FaRB94] FAMERY, R. ; RICHARD, N. ; BOCH, P.: Preparation of alpha- and beta-Tricalcium Phosphate Ceramics, with and without Magnesium Addition. In: *Ceramics International* Bd. 20 (1994), S. 327–336
- [Farr68] FARRIS, R. J.: Prediction of the Viscosity of Multimodal Suspensions from Unimodal Viscosity Data. In: *Transactions of the Society of Rheology* Bd. 12:2 (1968), S. 281–301
- [FBLG17] FERRAGE, L. ; BERTRAND, G. ; LENORMAND, P. ; GROSSIN, D. ; BEN-NISSAN, B.: A review of the additive manufacturing (3DP) of bioceramics: Alumina, zirconia (PSZ) and hydroxyapatite. In: *Journal of the Australian Ceramic Society* Bd. 53 (2017), S. 11–20
- [Feil17] FEILDEN, E.: *Additive manufacturing of ceramics and ceramic composites via robocasting*, Imperial College London, 2017
- [FGGS16] FEILDEN, E. ; GARCÍA TUÑÓN BLANCA, E. ; GIULIANI, F. ; SAIZ, E. ; VANDEPERRE, L.: Robocasting of structural ceramic parts with hydrogel inks. In: *Journal of the European Ceramic Society* Bd. 36 (2016), Nr. 10, S. 2525–2533

- [FGKO17] FADEEVA, I. V. ; GAFUROV, M. R. ; KIIAEVA, I. A. ; ORLINSKII, S. B. ; KUZNETSOVA, L. M. ; FILIPPOV, YA YU ; FOMIN, A. S. ; DAVYDOVA, G. A. ; U. A.: Tricalcium Phosphate Ceramics Doped with Silver, Copper, Zinc, and Iron (III) Ions in Concentrations of Less Than 0.5 wt.% for Bone Tissue Regeneration. In: *BioNanoScience* Bd. 7, BioNanoScience (2017), Nr. 2, S. 434–438
- [FiBB12] FIELDING, G. A. ; BANDYOPADHYAY, A. ; BOSE, S.: Effects of silica and zinc oxide doping on mechanical and biological properties of 3D printed tricalcium phosphate tissue engineering scaffolds. In: *Dental Materials* Bd. 28, The Academy of Dental Materials (2012), Nr. 2, S. 113–122
- [FirI06] FIRLEJ, V.: *Facteurs de transcription du groupe PEA3 et cancérogenèse mammaire : modèles d'inhibition de l'expression, études phénotypiques et recherche de gènes cibles*, Université des Sciences et Technologies de Lille, 2006
- [FPBD19] FRASNELLI, M. ; PEDRANZ, A. ; BIESUZ, M. ; DIRÈ, S. ; SGLAVO, V. M.: Flash sintering of Mg-doped tricalcium phosphate (TCP) nanopowders. In: *Journal of the European Ceramic Society* Bd. 39, Elsevier (2019), Nr. 13, S. 3883–3892
- [FrSg16] FRASNELLI, M. ; SGLAVO, V. M.: Effect of Mg²⁺ doping on beta-alpha phase transition in tricalcium phosphate (TCP) bioceramics. In: *Acta Biomaterialia* Bd. 33, Acta Materialia Inc. (2016), S. 283–289
- [FrSg18] FRASNELLI, M. ; SGLAVO, VINCENZO M.: Flash sintering of tricalcium phosphate (TCP) bioceramics. In: *Journal of the European Ceramic Society* Bd. 38, Elsevier (2018), Nr. 1, S. 279–285
- [FSBY14] FRANÇA, R. ; SAMANI DJAVANBAKHT, T. ; BAYADE, G. ; YAHIA, L. H. ; SACHER, E.: Nanoscale surface characterization of biphasic calcium phosphate, with comparisons to calcium hydroxyapatite and b-tricalcium phosphate bioceramics. In: *Journal of Colloid and Interface Science* Bd. 420 (2014), S. 182–188
- [FWSP14] FENG, P. ; WEI, P. ; SHUAI, C. ; PENG, S.: Characterization of mechanical and biological properties of 3-D scaffolds reinforced with zinc oxide for bone tissue engineering. In: *PLoS ONE* Bd. 9 (2014), Nr. 1
- [GaHa17] GAGNÉ, O. C. ; HAWTHORNE, F. C.: Empirical Lewis acid strengths for 135 cations bonded to oxygen. In: *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials* Bd. 73 (2017), Nr. October, S. 956–961
- [GaPa21] GARNER, J. ; PARK, K.: Chemically Modified Natural Polysaccharides to Form Gels. In: *Polysaccharides* (2021), Nr. July
- [GCAB14] GARCÍA-PÁEZ, I. H. ; CARRODEGUAS, R. G. ; DE AZA, A. H. ; BAUDÍN, C. ; PENA, P.: Effect of Mg and Si co-substitution on microstructure and strength of tricalcium phosphate ceramics. In: *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* Bd. 30 (2014), S. 1–15
- [GDJK15] GORDON BETTS, J. ; DESAIX, P. ; JOHNSON, E. J. ; KORAL, O. ; KRUSE, D. ; POE, B. ; WISE, J. A. ; WOMBLE, M. ; U. A.: *Anatomy and Physiology I - OpenStax College*, 2015
- [Germ17] GERMAINI, M.-M.: *Elaboration de céramiques phosphocalciques pour l'ingénierie tissulaire osseuse : étude de l'influence des propriétés physicochimiques des matériaux sur le comportement biologique in vitro*, Université de Limoges, 2017
- [GGDZ19] GALLO, M. ; LE GARS SANTONI, B. ; DOUILLARD, T. ; ZHANG, F. ; GREMILLARD, L. ; DOLDER,

- S. ; HOFSTETTER, W. ; MEILLE, S. ; U. A.: Effect of grain orientation and magnesium doping on β -tricalcium phosphate resorption behavior. In: *Acta Biomaterialia* Bd. 89 (2019), S. 391–402
- [Ghor17] BEN GHORBAL, G.: *Caractérisation mécanique de céramiques poreuses sous forme massive et de revêtement par indentation instrumentée Knoop*, Université de Valenciennes et du Hainaut-Cambrésis, 2017
- [GKIW18] DE GRADO, G. F. ; KELLER, L. ; IDOUX-GILLET, Y. ; WAGNER, Q. ; MUSSET, A.-M. ; BENKIRANE-JESSEL, N. ; BORNERT, F. ; OFFNER, D.: Bone substitutes : a review of their characteristics , clinical use , and perspectives for large bone defects management. In: *Journal of Tissue Engineering* Bd. 9 (2018), S. 1–18
- [GNSA21] LE GARS SANTONI, B. ; NIGGLI, L. ; SBLENDORIO, G.A. ; ALEXANDER, D.T.L. ; STAHLI, C. ; BOWEN, P. ; DOBELIN, N. ; BOHNER, M.: Chemically pure β -tricalcium phosphate powders: Evidence of two crystal structures. In: *Journal of the European Ceramic Society* Bd. 41 (2021), S. 1683–1694
- [GrLG98] GREENWOOD, R. ; LUCKHAM, P. F. ; GREGORY, T.: Minimising the viscosity of concentrated dispersions by using bimodal particle size distributions. In: *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* Bd. 144 (1998), S. 139–147
- [GrNM90] GRISTINA, A. G. ; NAYLOR, P. T. ; MYRVIK, Q. N.: Biomaterial-Centered Infections: Microbial Adhesion versus Tissue Integration. In: *Pathogenesis of Wound and Biomaterial-Associated Infections* Bd. 7 (1990), Nr. 1981, S. 193–216
- [Groo10] GROOVER, M. P.: *Fundamentals of Modern Manufacturing: Materials, Processes, and Systems*, 2010
- [GTHB05] GAASBEEK, R. D.A. ; TOONEN, H. G. ; VAN HEERWAARDEN, R. J. ; BUMA, P.: Mechanism of bone incorporation of β -TCP bone substitute in open wedge tibial osteotomy in patients. In: *Biomaterials* Bd. 26 (2005), S. 6713–6719
- [GUNE15] GOKCEKAYA, O. ; UEDA, K. ; NARUSHIMA, T. ; ERGUN, C.: Synthesis and characterization of Ag-containing calcium phosphates with various Ca/P ratios. In: *Materials Science and Engineering C* Bd. 53 (2015), S. 111–119
- [Gurb17] GURBINDER, K.: *Clinical Applications of Biomaterials: State-of-the-Art Progress, Trends, and Novel Approaches*, 2017
- [Guyo13] GUYON, A.: *Frittage Ultra-rapide Naturel : Chauffage par micro-ondes et par induction*, Université de Grenoble, 2013
- [GVDM18] GOMES, S. ; VICHERY, C. ; DESCAMPS, S. ; MARTINEZ, H. ; KAUR, A. ; JACOBS, A. ; NEDELEC, J.-M. ; RENAUDIN, G.: Cu-doping of calcium phosphate bioceramics: From mechanism to the control of cytotoxicity. In: *Acta Biomaterialia* Bd. 65 (2018), S. 462–474
- [HaMS15] HASHIMOTO, K. ; MATSUMOTO, N. ; SHIBATA, H.: Control of Beta-Tricalcium Phosphate Biomaterial Properties By Metal-Ion-Substitution Bd. 29 (2015), Nr. February, S. 21–30
- [Hawt12] HAWTHORNE, F. C.: A bond-topological approach to theoretical mineralogy: Crystal structure, chemical composition and chemical reactions. In: *Physics and Chemistry of Minerals* Bd. 39 (2012), Nr. 10, S. 841–874
- [HCAS17] HAMMEL, E. C. ; CAMPA, J. A. ; ARMBRISTER, C. E. ; SCHEINER, M. V. ; OKOLI, O. I.: Influence of osmotic drying with an aqueous poly (ethylene glycol) liquid desiccant on

- alumina objects gelcast with gelatin. In: *Ceramics International* Bd. 43 (2017), Nr. 18, S. 16443–16450
- [HCBL07] HORNEZ, J.-C. ; CHAI, F. ; BLANCHEMAIN, N. ; LEFÈVRE, A. ; DESCAMPS, M. ; HILDEBRAND, H.F.: Biocompatibility improvement of pure hydroxyapatite (Ha) with different porosity. In: *Key Engineering Materials* Bd. 330-332 II (2007), S. 927–930
- [Henc91] HENCH, L. L.: Bioceramics: From Concept to Clinic. In: *Journal of the American Ceramic Society* (1991)
- [Heug14] HEUGUET, R.: *Développement des procédés micro-ondes monomodes à 2450 MHz et 915 MHz pour le frittage de céramiques oxydes*, Université de Caen Basse-Normandie, 2014
- [HHAJ02] LE HARZIC, R. ; HUOT, N. ; AUDOUARD, E. ; JONIN, C. ; VALETTE, S. ; FRACZKIEVIC, A. ; FORTUNIER, R. ; LAPORTE, P.: Comparison of Heat Affected Zone due to nanosecond and femtosecond laser pulses using Transmission Electronic Microscopy. In: *Applied Physics Letters* Bd. 80, Number (2002)
- [Hhbe11] H.H. BEARAT, B.L. VERNON: Environmentally responsive injectable materials. In: *Injectable Biomaterials* (2011)
- [HHTY04] HSU, C.-S. ; HUANG, C.-L. ; TSENG, J.-F. ; YOU, C.-C.: Low temperature sintering and microwave dielectric properties of 0.5LaAlO₃–0.5SrTiO₃ ceramics using copper oxide additions. In: *Ceramics International* 30 Bd. 30 (2004), S. 2067–2073
- [HKNI20] HONDA, M. ; KAWANOBE, Y. ; NAGATA, K. ; ISHII, K. ; MATSUMOTO, M. ; AIZAWA, M.: Bactericidal and bioresorbable calcium phosphate cements fabricated by silver-containing tricalcium phosphate microspheres. In: *International Journal of Molecular Sciences* Bd. 21 (2020), Nr. 11
- [HSEG19] HETTICH, G. ; SCHIERJOTT, R. A. ; EPPLE, M. ; GBURECK, U. ; HEINEMANN, S. ; MOZA, H. ; GRUPP, T. M.: Calcium Phosphate Bone Graft Substitutes with High Mechanical Load Capacity and High Degree of Interconnecting Porosity. In: *Materials* Bd. 12 (2019), Nr. 3471
- [HTBB17] HOOVER, S. ; TARAFDER, S. ; BANDYOPADHYAY, A. ; BOSE, S.: Silver doped resorbable tricalcium phosphate scaffolds for bone graft applications. In: *Materials Science and Engineering C* Bd. 79 (2017), S. 763–769
- [HuBI97] HUZARD, R. J. ; BLACKBURN, S.: A Water-based System for Ceramic Injection Moulding. In: *Journal of the European Ceramic Society* Bd. 17 (1997), Nr. 2–3, S. 211–216
- [HuJu15] HUDON, P. ; JUNG, I.-H.: Critical Evaluation and Thermodynamic Optimization of the CaO-P₂O₅ System. In: *Metallurgical and Materials Transactions B: Process Metallurgy and Materials Processing Science* Bd. 46 (2015), Nr. 1, S. 494–522
- [HWAH04] VAN HEMERT, W. L.W. ; WILLEMS, K. ; ANDERSON, P. G. ; VAN HEERWAARDEN, R. J. ; WYMENGA, A. B.: Tricalcium phosphate granules or rigid wedge preforms in open wedge high tibial osteotomy: A radiological study with a new evaluation system. In: *Knee* Bd. 11 (2004), S. 451–456
- [HYBS16] HAN, J. H. ; YANG, J. H. ; BHANDARE, N. N. ; SUH, D. W. ; LEE, J. S. ; CHANG, Y. S. ; YEOM, J. W. ; NHA, K. W.: Total knee arthroplasty after failed high tibial osteotomy: a systematic review of open versus closed wedge osteotomy. In: *Knee Surgery, Sports Traumatology,*

- Arthroscopy* Bd. 24 (2016), Nr. 8, S. 2567–2577
- [HZZM15] HUANG, Y. ; ZHANG, X. ; ZHAO, R. ; MAO, H. ; YAN, Y. ; PANG, X.: Antibacterial efficacy, corrosion resistance, and cytotoxicity studies of copper-substituted carbonated hydroxyapatite coating on titanium substrate. In: *Journal of Materials Science* Bd. 50 (2015), Nr. 4, S. 1688–1700
- [Inte09] *International Standard - ISO 10993-5 - Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity, 2009*
- [IONI00] ITO, A. ; OJIMA, K. ; NAITO, H. ; ICHINOSE, N. ; TATEISHI, T.: Preparation, solubility, and cytocompatibility of zinc-releasing calcium phosphate ceramics. In: *Journal of Biomedical Materials Research* Bd. 50 (2000), S. 178–183
- [JaKi99] JANNEY, M. A. ; KIGGANS, J. O. JR.: Method of drying articles. , (19).
- [JCNH05] JEGOU SAINT-JEAN, S. ; CAMIRÉ, C. L. ; NEVSTEN, P. ; HANSEN, S. ; GINEBRA, M. P.: Study of the reactivity and in vitro bioactivity of Sr-substituted α -TCP cements. In: *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* Bd. 16 (2005), S. 993–1001
- [Jfra10] J. FRANCO, P. HUNGER, M.E. LAUNEY, A.P. TOMSIA, AND E. SAIZ: Direct-Write Assembly of Calcium Phosphate Scaffolds Using a Water-Based Hydrogel. In: *Acta Biomater.* Bd. 23 (2010), Nr. 1, S. 1–7
- [JiTā20] JIANG, G. P. ; TAO, D. L.: Improved green strength of ceramic bodies through extrusion using hydroxypropyl methylcellulose as binder. In: *International Journal of Applied Ceramic Technology* Bd. 17 (2020), Nr. 3, S. 1249–1254
- [JiZD01] JINLONG, N. ; ZHENXI, Z. ; DAZONG, J.: Investigation of phase evolution during the thermochemical synthesis of tricalcium phosphate. In: *Journal of Materials Synthesis and Processing* Bd. 9 (2001), Nr. 5, S. 235–240
- [JKRW13] JELINEK, M. ; KOCOUREK, T. ; REMSA, J. ; WEISEROVÁ, M. ; JUREK, K. ; MIKŠOVSKÝ, J. ; STRNAD, J. ; GALANDÁKOVÁ, A. ; U. A.: Antibacterial, cytotoxicity and physical properties of laser - Silver doped hydroxyapatite layers. In: *Materials Science and Engineering C* Bd. 33 (2013), Nr. 3, S. 1242–1246
- [Josh11] JOSHI, S. C.: Sol-Gel Behavior of Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) in Ionic Media Including Drug Release (2011), S. 1861–1905
- [KaVF07] KANNAN, S. ; VENTURA, J. M. ; FERREIRA, J. M.F.: Aqueous precipitation method for the formation of Mg-stabilized β -tricalcium phosphate: An X-ray diffraction study. In: *Ceramics International* Bd. 33 (2007), S. 637–641
- [KeBo17] KE, D. ; BOSE, S.: Doped tricalcium phosphate bone tissue engineering scaffolds using sucrose as template and microwave sintering: enhancement of mechanical and biological properties. In: *Materials Science and Engineering C* Bd. 78 (2017), S. 398–404
- [KGAR98] KNAACK, D. ; GOAD, M. E.P. ; AIOLOVA, M. ; REY, C. ; TOFIGHI, A. ; CHAKRAVARTHY, P. ; LEE, D. D.: Resorbable calcium phosphate bone substitute. In: *Journal of Biomedical Materials Research* Bd. 43 (1998), Nr. 4, S. 399–409
- [KGNF08] KANNAN, S. ; GOETZ-NEUNHOEFFER, F. ; NEUBAUER, J. ; FERREIRA, J. M.F.: Ionic substitutions in biphasic hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate mixtures: Structural analysis by rietveld refinement. In: *Journal of the American Ceramic Society* Bd. 91 (2008), Nr. 1, S. 1–12

- [KGNF09] KANNAN, S. ; GOETZ-NEUNHOEFFER, F. ; NEUBAUER, J. ; FERREIRA, J.M.F.: Synthesis and structure refinement of zinc-doped β -tricalcium phosphate powders. In: *Journal of the American Ceramic Society* Bd. 92 (2009), Nr. 25587, S. 1592–1595
- [KGNP10] KANNAN, S. ; GOETZ-NEUNHOEFFER, F. ; NEUBAUER, J. ; PINA, S. ; TORRES, P. M.C. ; FERREIRA, J. M.F.: Synthesis and structural characterization of strontium- and magnesium-co-substituted β -tricalcium phosphate. In: *Acta Biomaterialia* Bd. 6, Acta Materialia Inc. (2010), Nr. 2, S. 571–576
- [Khal17] KHAL, H. EL.: *Relations frittage - microstructure - propriétés électriques des céramiques de type LAMOX*, Université Grenoble Alpes, 2017
- [Khas02] K. HASHIMOTO, K. YOSHIDA, Y. TODA, T. KANAZAWA, S. UDAGAWA: Antimicrobial properties and synthesis of tricalcium phosphate doped with alkali metal and silver ions. In: *Phos. Res. Bull.* Bd. 13 (2002), S. 123–126
- [KMGM14] KAI, K. C. ; MACHADO, C. A.V.A. ; GENOVA, L. A. ; MARCHI, J.: Influence of Zn and Mg Doping on the Sintering Behavior and Phase Transformation of Tricalcium Phosphate Based Ceramics. In: *Materials Science Forum* Bd. 805 (2014), S. 706–711
- [KoGK14] KOLMAS, J. ; GROSZYK, E. ; KWIATKOWSKA-RÓ, D.: Substituted Hydroxyapatites with Antibacterial Properties. In: *BioMed Research International* (2014)
- [KrHu67] KREIDLE, E. R. ; HUMMEL, F. A.: Phase relationships in the system SrO–P₂O₅ and the influence of water vapor on the formation of Sr₄P₂O₉. *Inorg Chem* 6:884–891. In: *Inorg. Chem.* Bd. 6 (1967), Nr. 5, S. 884–891
- [Krie92] KRIEGSMANN, G. A.: Thermal runaway in microwave heated ceramics: A one-dimensional model. In: *Journal of Applied Physics* Bd. 71 (1992), Nr. 4, S. 1960–1966
- [KuDa05] KURELLA, A. ; DAHOTRE, N. B.: *Review paper: Surface modification for bioimplants: The role of laser surface engineering*. Bd. 20, 2005 — ISBN 0885328205
- [KuFV13] KUMAR, P. ; FATHIMA, G. ; VINITHA, B.: Bone grafts in dentistry. In: *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* Bd. 5 (2013), Nr. 5, S. 125
- [Kuma12] KUMAR, C. S. S. R.: *Raman Spectroscopy for Nanomaterials Characterization*, 2012
- [LaKo17] LASKUS, A. ; KOLMAS, J.: Ionic substitutions in non-apatitic calcium phosphates. In: *International Journal of Molecular Sciences* Bd. 18 (2017), Nr. 12, S. 1–22
- [LeBB87] LEGROS, R. ; BALMAIN, N. ; BONEP, G.: International Age-Related Changes in Mineral of Rat and Bovine Cortical Bone. In: *Calcified Tissue International* Bd. 41 (1987), S. 137–144
- [LeLR14] LEE, W. H. ; LOO, C. Y. ; ROHANIZADEH, R.: A review of chemical surface modification of bioceramics: Effects on protein adsorption and cellular response. In: *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* Bd. 122 (2014), S. 823–834
- [LFJZ15] LIU, S. ; FAN, C. ; JIN, F. ; ZHAO, L. ; DAI, K. ; LU, J.: Preparation and antibacterial activities of porous silver-doped β -tricalcium phosphate bioceramics. In: *International Journal of Applied Ceramic Technology* Bd. 12 (2015), S. 294–299
- [LGFO18] LASGORCEIX, M. ; GRENHO, L. ; FERNANDES, M. H. ; OTT, C. ; BOILET, L. ; LERICHE, A. ; MONTEIRO, F. ; CAMBIER, F. ; U. A.: Femtosecond laser impact on calcium phosphate bioceramics assessed by micro-Raman spectroscopy and osteoblastic behaviour. In:

- Journal of the European Ceramic Society* Bd. 38 (2018), Nr. 16, S. 5545–5553
- [LHAS96] LANDIS, W. J. ; HODGENS, K. J. ; ARENA, J. ; SONG, M. J. ; MCEWEN, B. F.: Structural relations between collagen and mineral in bone as determined by high voltage electron microscopic tomography. In: *Microscopy Research and Technique* Bd. 33 (1996), S. 192–202
- [LHLZ20] LI, F. ; HUANG, X. ; LIU, J.-X. ; ZHANG, G.-J.: Sol – gel derived porous ultra-high temperature ceramics. In: *Journal of Advanced Ceramics* Bd. 9 (2020), Nr. 1, S. 1–16
- [LiWa13] LIU, R. ; WANG, C.-A.: Effects of mono-dispersed PMMA micro-balls as pore-forming agent on the properties of porous YSZ ceramics. In: *Journal of the European Ceramic Society* Bd. 33 (2013), Nr. 10, S. 1859–1865
- [LiZu16] LIU, X. ; ZUO, C.: Effect of copper vanadate sintering aid on the microstructure and dielectric properties of (Zn,Mg)TiO₃ ceramics. In: *Journal of Materials Science: Materials in Electronics* Bd. 27 (2016), Nr. 5, S. 5462–5467
- [LLCS98] LIN, F. H. ; LIAO, C. J. ; CHEN, K. S. ; SUN, J. S.: Preparation of high-temperature stabilized β -tricalcium phosphate by heating deficient hydroxyapatite with Na₄P₂O₇·10H₂O addition. In: *Biomaterials* Bd. 19 (1998), Nr. 11–12, S. 1101–1107
- [LIMW02] LLEWELLIN, E. W. ; MADER, H. M. ; WILSON, S. D. R.: The constitutive equation and flow dynamics of bubbly magmas. In: *Geophysical Research Letters* Bd. 29 (2002), Nr. August 2016, S. 23–1
- [LOBH19] LASGORCEIX, M. ; OTT, C. ; BOILET, L. ; HOCQUET, S. ; LERICHE, A. ; ASADIAN, M. ; DE GEYTER, N. ; DECLERCO, H. ; U. A.: Micropatterning of beta tricalcium phosphate bioceramic surfaces, by femtosecond laser, for bone marrow stem cells behavior assessment. In: *Materials Science and Engineering C* Bd. 95 (2019), Nr. January 2017, S. 371–380
- [LoLi05] LOGOTHETIS, C. J. ; LIN, S. H.: Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. In: *Nature Reviews Cancer* Bd. 5 (2005), Nr. 1, S. 21–28
- [LSGD15] LIMA, C. G. M. ; SANTOS, T. H. ; GRILO, J. P. F. ; DUTRA, R. P. S. ; NASCIMENTO, R. M. ; RAJESH, S. ; FONSECA, F. C. ; MACEDO, D. A.: Synthesis and properties of CuO-doped Ce_{0.9}Gd_{0.1}O_{2- δ} electrolytes for SOFCs. In: *Ceramics International* Bd. 41 (2015), Nr. 3, S. 4161–4168
- [LSTH15] LERICHE, A. ; SAVARY, E. ; THUAULT, A. ; HORNEZ, J.-C. ; DESCAMPS, M. ; MARINEL, S.: Comparison of Conventional and Microwave Sintering of Bioceramics. In: *Advanced Processing and Manufacturing Technologies for Nanostructured and Multifunctional Materials* (2015), S. 23–32
- [LuYC18] LU, J. ; YU, H. ; CHEN, C.: Biological properties of calcium phosphate biomaterials for bone repair: A review. In: *RSC Advances* Bd. 8 (2018), S. 2015–2033
- [LVS96] LIN, Y.-S. E. ; VIDIC, R. D. ; STOUT, J. E. ; YU, V. L.: Individual and combined effects of copper and silver ions on inactivation of Legionella Pneumophila. In: *Wat. Res.* Bd. 30 (1996), Nr. 8, S. 1905–1913
- [LyDu15] LYSENKO, O. ; DUBOK, O.: The biological properties of the silver- and copper-doped ceramic biomaterial. In: *J Nanopart Res* Bd. 17 (2015), Nr. 178
- [LZZZ18] LI, G. ; ZHANG, N. ; ZHAO, S. ; ZHANG, K. ; LI, X. ; JING, A. ; LIU, X. ; ZHANG, T.: Fe-doped brushite bone cements with antibacterial property. In: *Materials Letters* Bd. 215 (2018), Nr. 3, S. 27–30

- [Mani15] MANIÈRE, C.: *Spark Plasma Sintering: couplage entre les approches Modélisation, Instrumentation et Matériaux*, Université de Toulouse, 2015
- [MaPB17] MAURMANN, N. ; PEREIRA, D. P. ; BURGUEZ, D.: The synergistic effect of micro / nano-structured and Cu²⁺ -doped hydroxyapatite particles to promote osteoblast viability and antibacterial activity. In: *Biomedical Materials (Bristol)* Bd. 12 (2017)
- [MCGP08] MAYER, I. ; CUISINIER, F. J G ; GDALYA, S. ; POPOV, I.: TEM study of the morphology of Mn²⁺-doped calcium hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate. In: *Journal of Inorganic Biochemistry* Bd. 102 (2008), S. 311–317
- [MDGB07] MARCHI, J. ; DANTAS, A. C.S. ; GREIL, P. ; BRESSIANI, J. C. ; BRESSIANI, A. H.A. ; MÜLLER, F. A.: Influence of Mg-substitution on the physicochemical properties of calcium phosphate powders. In: *Materials Research Bulletin* Bd. 42 (2007), Nr. 6, S. 1040–1050
- [MFSD11] MELLIER, C. ; FAYON, F. ; SCHNITZLER, V. ; DENIARD, P. ; ALLIX, M. ; QUILLARD, S. ; MASSIOT, D. ; BOULER, J.-M. ; U. A.: Characterization and properties of novel gallium-doped calcium phosphate ceramics. In: *Inorganic Chemistry* Bd. 50 (2011), Nr. 17, S. 8252–8260
- [MiWL05] MICHNA, S. ; WU, W. ; LEWIS, J. A.: Concentrated hydroxyapatite inks for direct-write assembly of 3-D periodic scaffolds. In: *Biomaterials* Bd. 26 (2005), S. 5632–5639
- [MKTN15] MATSUNAGA, K. ; KUBOTA, T. ; TOYOURA, K. ; NAKAMURA, A.: First-principles calculations of divalent substitution of Ca²⁺ in tricalcium phosphates. In: *Acta Biomaterialia* Bd. 23, Acta Materialia Inc. (2015), S. 329–337
- [MMCC15] MOREJÓN-ALONSO, L. ; MOTISUKE, M. ; CORREA, J. R. ; CARRODEGUAS, R. G. ; ALBERTO DOS SANTOS, L.: In situ Synchrotron X-ray Powder Diffraction Study of the Early Hydration of β -tricalcium Phosphate/tricalcium Silicate Composite Bone Cement. In: *Materials Research* Bd. 18 (2015), Nr. 1, S. 164–169
- [MoCD12] MOBBS, R. J. ; CHAU, A. M.T. ; DURMUSH, D.: Biphasic calcium phosphate contained within a polyetheretherketone cage with and without plating for anterior cervical discectomy and fusion. In: *Orthopaedic surgery* Bd. 4 (2012), Nr. 3, S. 156–165
- [MoLR89] MORTIER, A. ; LEMAITRE, J. ; ROUXHET, P. G.: Temperature-programmed characterization of synthetic calcium-deficient phosphate apatites. In: *Thermochimica Acta* Bd. 143 (1989), S. 265–282
- [MPST07] MIRANDA, P. ; PAJARES, A. ; SAIZ, E. ; TOMSIA, A.P. ; GUIBERTEAU, F.: Fracture modes under uniaxial compression in hydroxyapatite scaffolds fabricated by robocasting. In: *InterScience* Bd. 10 (2007)
- [MPST08] MIRANDA, P. ; PAJARES, A. ; SAIZ, E. ; TOMSIA, A. P. ; GUIBERTEAU, F.: Mechanical properties of calcium phosphate scaffolds fabricated by robocasting. In: *Journal of Biomedical Materials Research - Part A* Bd. 85 (2008), S. 218–227
- [MSGJ15] MAUER, G. ; SCHLEGEL, N. ; GUIGNARD, A. ; JARLIGO, M.O. ; REZANKA, S. ; HOSPACH, A. ; VASEN, R.: Plasma Spraying of Ceramics with Particular Difficulties in Processing. In: *Journal of Thermal Spray Technology* Bd. 24 (2015), Nr. January, S. 30–37
- [MSGT06] MIRANDA, P. ; SAIZ, E. ; GRYN, K. ; TOMSIA, A. P.: Sintering and robocasting of β -tricalcium phosphate scaffolds for orthopaedic applications. In: *Acta Biomaterialia* Bd. 2 (2006), S. 457–466
- [MSYH09] MATSUMOTO, N. ; SATO, K. ; YOSHIDA, K. ; HASHIMOTO, K. ; TODA, Y.: Preparation and characterization of β -tricalcium phosphate co-doped with monovalent and divalent

- antibacterial metal ions. In: *Acta Biomaterialia* Bd. 5 (2009), Nr. 8, S. 3157–3164
- [MYHT09] MATSUMOTO, N. ; YOSHIDA, K. ; HASHIMOTO, K. ; TODA, Y.: Thermal stability of β -tricalcium phosphate doped with monovalent metal ions. In: *Materials Research Bulletin* Bd. 44 (2009), S. 1889–1894
- [NaGF20] NAN, B. ; GALINDO-ROSALES, F. J. ; FERREIRA, J. M. F.: 3D printing vertically : Direct ink writing free-standing pillar arrays. In: *Materials Today* Bd. 35 (2020), Nr. May, S. 16–24
- [NeFe18] NETO, A. S. ; FERREIRA, J. M.F.: Biphasic calcium phosphate scaffolds derived from hydrothermally synthesized powders. In: *Lekar a Technika* Bd. 48 (2018), Nr. 3, S. 77–83
- [NHYS16] NISHIKAWA, H. ; HONDA, M. ; YOKOTA, T. ; SHIMIZU, Y. ; AIZAWA, M.: Preparation of spherical Zn-substituted tricalcium phosphate powder by ultrasonic spray-pyrolysis technique and its characterization. In: *Journal of Nanomaterials* Bd. 2016 (2016)
- [NPAT19] NIKITINA, Y. O. ; PETRAKOVA, N. V. ; ASHMARIN, A. A. ; TITOV, D. D. ; SHEVTSOV, S. V. ; PENKINA, T. N.: Preparation and Properties of Copper-Substituted Hydroxyapatite Powders and Ceramics. In: *Inorganic Materials* Bd. 55 (2019), Nr. 10, S. 1123–1129
- [ODAR06] OBADIA, L. ; DENIARD, P. ; ALONSO, B. ; ROUILLON, T. ; JOBIC, S. ; GUICHEUX, J. ; JULIEN, M. ; MASSIOT, D. ; U. A.: Effect of sodium doping in β -tricalcium phosphate on its structure and properties. In: *Chemistry of Materials* Bd. 18 (2006), Nr. 7, S. 1425–1433
- [OIPh92] OLIVER, W.C. ; PHARR, G.M.: An improved technique for determining hardness and elastic modulus using load and displacement sensing indentation experiments. In: *J. Mater. Res.* Bd. 7 (1992), Nr. 6
- [OsDT11] OSORIO, A.G. ; DUNIN-ZUPANSKI, M. ; TROMMER, R.M.: 6 Materials for Bio-Applications. In: *Nanostructured Materials for Engineering Applications* (2011), S. 75
- [PaCF08] PALARD, M. ; CHAMPION, E. ; FOUCAUD, S.: Synthesis of silicated hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2\text{-x}}$. In: *Journal of Solid State Chemistry* Bd. 181 (2008), S. 1950–1960
- [Pala07] PALARD, M.: *Synthèse et frittage d'hydroxyapatites phosphocalciques silicatées*, Université de Limoges, 2007
- [Park09] PARK, JOON: *Bioceramics Properties, Characterizations, and Applications*, 2009
- [PaSa16] PATE, K. ; SAFIER, P.: Chemical metrology methods for CMP quality. In: *Advances in Chemical Mechanical Planarization (CMP)*, 2016, S. 1–325
- [PCCF09] PALARD, M. ; COMBES, J. ; CHAMPION, E. ; FOUCAUD, S. ; RATTNER, A. ; BERNACHE-ASSOLLANT, D.: Effect of silicon content on the sintering and biological behaviour of $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2\text{-x}}$ ceramics. In: *Acta Biomaterialia* Bd. 5 (2009), S. 1223–1232
- [PDCG08] PALMER, J. A. ; DAVIS, D. W. ; CHAVEZ, B. D. ; GALLEGOS, P. L. ; WICKER, B. ; MEDINA, F. R.: Methods and systems for rapid prototyping of high density circuits. , 2(12).
- [PeSU97] PEDAHZUR, R. ; SHUVAL, H.I. ; ULITZUR, S.: Silver and hydrogen peroxide as potential drinking water disinfectants: their bactericidal effect and possible modes of action. In: *Wat. Sci. Tech.* Bd. 35 (1997), Nr. 11–12, S. 87–93
- [PeZD18] PENG, E. ; ZHANG, D. ; DING, J.: Ceramic Robocasting: Recent Achievements, Potential, and Future Developments. In: *Advanced Materials* Bd. 1802404 (2018),

S. 1802404

- [PKEM16] POGOSOVA, M A ; KALACHEV, I L ; ELISEEV, A A ; MAGDYSYUK, O V ; DINNEBIER, R E ; JANSEN, M ; KAZIN, P E: Dyes and Pigments Synthesis and characterization of the copper doped Ca-La apatites. In: *Dyes and Pigments* Bd. 133 (2016), S. 109–113
- [PLSL17] PRAKASAM, M. ; LOCS, J. ; SALMA-ANCANE, K. ; LOCA, D. ; LARGETEAU, A. ; BERZINA-CIMDINA, L.: Biodegradable Materials and Metallic Implants—A Review. In: *Journal of Functional Biomaterials* Bd. 8 (2017), Nr. 4, S. 44
- [PoSi47] POCET, B. ; SIRNICH, H.: Sur le dosage acidimétrique de l'acide phosphorique et des phosphates. In: *HELVETICA CHIMICA ACTA*. Bd. 21 (1947), Nr. 47, S. 2028–2035
- [PSJJ15] PREM ANANTH, K. ; SHANMUGAM, S. ; JOSE, S.P. ; JOSEPH NATHANAEL, A. ; OH, T. H. ; MANGALARAJ, D. ; BALLAMURUGAN, A. M.: Structural and chemical analysis of silica-doped β -TCP ceramic coatings on surgical grade 316L SS for possible biomedical application. In: *Journal of Asian Ceramic Societies* Bd. 3, Taibah University (2015), Nr. 3, S. 317–324
- [PSPS20] PINARGOTE, N. W. S. ; SMIRNOV, A. ; PERETYAGIN, N. ; SELEZNEV, A. ; PERETYAGIN, P.: Direct ink writing technology (3d printing) of graphene-based ceramic nanocomposites: A review. In: *Nanomaterials* Bd. 10 (2020), Nr. 7, S. 1–48
- [PuBe94] PUGH, R. J. ; BERGSTROM, L.: *Surface and colloid chemistry in advanced ceramics processing, 1994*
- [QiNZ13] QIU, Z.Y. ; NOH, I. S. ; ZHANG, S. M.: Silicate-doped hydroxyapatite and its promotive effect on bone mineralization. In: *Frontiers of Materials Science* Bd. 7 (2013), Nr. 1, S. 40–50
- [RaCB02] RAYNAUD, S. ; CHAMPION, E. ; BERNACHE-ASSOLLANT, D.: Calcium phosphate apatites with variable Ca / P atomic ratio II . Calcination and sintering. In: *Biomaterials* Bd. 23 (2002), S. 1073–1080
- [Raha03] RAHAMAN, M. N.: *Ceramic Processing and Sintering, 2003*
- [Rayn99] RAYNAUD, S.: *Synthèse, frittage et propriétés mécaniques de phosphates de calcium dans le système hydroxyapatite - phosphate tricalcique*, Université de Limoges, 1999
- [RCBL01] RAYNAUD, S. ; CHAMPION, E. ; BERNACHE-ASSOLLANT, D. ; LAVAL, J.-P.: Determination of Calcium / Phosphorus Atomic Ratio of Apatites Using X-ray Diffractometry. In: *J. Am. Ceram. Soc.* Bd. 84 (2001), S. 359–366
- [ReGN17] RENAUDIN, G. ; GOMES, S. ; NEDELEC, J.-M.: First-row transition metal doping in calcium phosphate bioceramics: A detailed crystallographic study. In: *Materials* Bd. 10 (2017), S. 1–22 — ISBN 978-88-470-0639-3
- [ReJN09] RENAUDIN, G. ; JALLOT, E. ; NEDELEC, J. M.: Effect of strontium substitution on the composition and microstructure of sol-gel derived calcium phosphates. In: *Journal of Sol-Gel Science and Technology* Bd. 51 (2009), Nr. 3, S. 287–294
- [ReZI21] RESSLER, A. ; ZU, A. ; IVANI, I.: Ionic substituted hydroxyapatite for bone regeneration applications : A review Bd. 6 (2021), Nr. May
- [RFGE16] RAU, J. V. ; FOSCA, M. ; GRAZIANI, V. ; EGOROV, A. A. ; ZOBKOV, YU V. ; FEDOTOV, A. YU ; ORTENZI, M. ; CAMINITI, R. ; U. A.: Silver-doped calcium phosphate bone cements with antibacterial properties. In: *Journal of Functional Biomaterials* Bd. 7 (2016), S. 1–11

- [RHLK04] RYU, H.S. ; HONG, K. S. ; LEE, J.K. ; KIM, D. J. ; LEE, J. H. ; CHANG, B.S. ; LEE, D.H. ; LEE, C. K. ; U. A.: Magnesia-doped HA/ β -TCP ceramics and evaluation of their biocompatibility. In: *Biomaterials* Bd. 25 (2004), S. 393–401
- [RMHV19] ROOPAVATH, U. K. ; Malferrari, S. ; VAN HAVER, A. ; VERSTREKEN, F. ; RATH, S. N. ; KALASKAR, D. M.: Optimization of extrusion based ceramic 3D printing process for complex bony designs. In: *Materials and Design* Bd. 162 (2019), S. 263–270
- [Ropp13] ROPP, R.C.: Group 15 (N, P, As, Sb and Bi) Alkaline Earth Compounds. In: *Encyclopedia of the Alkaline Earth Compounds*. Bd. 15, 2013
- [ROST14] RICHARD, R. C. ; OLIVEIRA, R. N. ; SOARES, G. D.A. ; THIRÉ, R. M.S.M.: Direct-write assembly of 3D scaffolds using colloidal calcium phosphates inks. In: *Revista Materia* Bd. 19 (2014), S. 61–67
- [RoVF01] RODRÍGUEZ-LORENZO, L. M. ; VALLET-REGÍ, M. ; FERREIRA, J. M.F.: Fabrication of hydroxyapatite bodies by uniaxial pressing from a precipitated powder. In: *Biomaterials* Bd. 22 (2001), Nr. 6, S. 583–588
- [RTSF06] REID, J. W. ; TUCK, L. ; SAYER, M. ; FARGO, K. ; HENDRY, J. A.: Synthesis and characterization of single-phase silicon-substituted α -tricalcium phosphate. In: *Biomaterials* Bd. 27 (2006), S. 2916–2925
- [RuTR20] RUSCITTI, A. ; TAPIA, C. ; RENDTORFF, N. M.: A review on additive manufacturing of ceramic materials based on extrusion processes of clay pastes. In: *Ceramica* Bd. 66 (2020), Nr. 380, S. 354–366
- [RWGF17] RAU, J. V. ; WU, V. M. ; GRAZIANI, V. ; FADEEVA, I. V. ; FOMIN, A. S. ; FOSCA, M. ; USKOKOVIĆ, V.: The Bone Building Blues: Self-hardening copper-doped calcium phosphate cement and its in vitro assessment against mammalian cells and bacteria. In: *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. Bd. 176 (2017), Nr. 3, S. 139–148
- [RYSC02] RYU, H. S. ; YOUN, H. J. ; SUN HONG, K. ; CHANG, B. S. ; LEE, C. K. ; CHUNG, S. S.: An improvement in sintering property of β -tricalcium phosphate by addition of calcium pyrophosphate. In: *Biomaterials* Bd. 23 (2002), S. 909–914
- [Sain15] SAINI, M.: Implant biomaterials: A comprehensive review. In: *World Journal of Clinical Cases* Bd. 3 (2015), Nr. 1, S. 52
- [SASG17] SMIRNOV, V. V. ; ANTONOVA, O. S. ; SMIRNOV, S. V. ; GOLDBERG, M. A. ; KOMLEV, V. S. ; BARINOV, S. M.: Effect of titanium and zirconium substitutions for calcium on the formation and structure of tricalcium phosphate and hydroxyapatite. In: *Inorganic Materials* Bd. 53 (2017), Nr. 12, S. 1254–1260
- [SCMD18] SHEN, A. ; CALDWELL, D. ; MA, A. W. K. ; DARDONNA, S.: Direct write fabrication of high-density parallel silver interconnects. In: *Additive Manufacturing* (2018)
- [SFSW16] SILVERWOOD, R. K. ; FAIRHURST, P. G. ; SJÖSTRÖM, T. ; WELSH, F. ; SUN, Y. ; LI, G. ; YU, B. ; YOUNG, P. S. ; U. A.: Analysis of Osteoclastogenesis / Osteoblastogenesis on Nanotopographical Titania Surfaces. In: *Adv. Healthcare Mater.* Bd. 5 (2016), S. 947–955
- [SFZG13] SHUAI, C. ; FENG, P. ; ZHANG, L. ; GAO, C. ; HU, H. ; PENG, S. ; MIN, A.: Correlation between properties and microstructure of laser sintered porous β -tricalcium phosphate bone scaffolds. In: *Science and Technology of Advanced Materials* Bd. 14 (2013)
- [Siur16] SIURDYBAN, E.: Immobilisation de dérivés du cryptophane-A sur des surfaces

- planes SiO₂/or et or ainsi que sur des nanoparticules magnétiques Sous*, Université de Bordeaux, 2016
- [SKDJ13] SADAT-SHOJAI, M. ; KHORASANI, M. T. ; DINPANAH-KHOSHDARGI, E. ; JAMSHIDI, A.: Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. In: *Acta Biomaterialia* Bd. 9 (2013), Nr. 8, S. 7591–7621
- [SLHL07] SILVERMAN, L. D. ; LUKASHOVA, L. ; HERMAN, O. T. ; LANE, J. M. ; BOSKEY, A. L.: Release of Gentamicin from a Tricalcium Phosphate Bone Implant. In: *Journal of Orthopaedic Research September* Bd. 25 (2007), Nr. June, S. 1121–1127
- [Sned65] SNEDDON, I. N.: The relation between load and penetration in the axisymmetric Boussinesq problem for a punch of arbitrary profile. In: *Znt. J. Engng Sci.* Bd. 3 (1965), Nr. 638, S. 47–57
- [SoLa20] SOMERS, N. ; LASGORCEIX, M.: Surface Treatment of Bioceramics. In: *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering* (2020), S. 1–15
- [SoLa21] SOMERS, N. ; LASGORCEIX, M.: *Overview of Substitutes for Bone Replacement: Natural and Synthetic Products* : Elsevier Ltd., 2021
- [Some18] SOMERS, N.: *Synthèse et mise en forme de poudres d'hydroxyapatite destinées à l'impression 3D de pièces céramiques biocompatibles par stéréolithographie*, Université de Liège, 2018
- [SoOh19] SOHN, H. S. ; OH, J. K.: Review of bone graft and bone substitutes with an emphasis on fracture surgeries. In: *Biomaterials Research* Bd. 23 (2019), Nr. 1, S. 4–10
- [SPAM20] SINUSAITE, L. ; POPOV, A. ; ANTUZEVIC, A. ; MAZEIKA, K. ; BALTRUNAS, D. ; YANG, J.-C. ; LIN, J. ; SHI, S. ; U. A.: Fe and Zn co-substituted beta-tricalcium phosphate (β -TCP): Synthesis , structural , magnetic , mechanical and biological properties. In: *Materials Science & Engineering C* Bd. 112 (2020), Nr. March, S. 110918
- [SPLA16] SOON, G. ; PINGGUAN-MURPHY, B. ; LAI, K. W. ; AKBAR, S. A.: Review of zirconia-based bioceramic: Surface modification and cellular response. In: *Ceramics International* Bd. 42, Elsevier (2016), Nr. 11, S. 12543–12555
- [SPLS00] SONNAERT, M. ; PAPANTONIOU, I. ; LUYTEN, F. P. ; SCHROOTEN, J.: Quantitative Validation of the Presto Blue[®] Metabolic Assay for Online Monitoring of Cell Proliferation in a 3D Perfusion Bioreactor System
- [SRGO15] SHIN, S. Y. ; RIOS, H. F. ; GIANNOBILE, W. V. ; OH, T.-J.: *Periodontal Regeneration : Current Therapies* : Elsevier Inc., 2015
- [SRNT11] SOPYAN, I. ; RAMESH, S. ; NAWAWI, N. A. ; TAMPIERI, A. ; SPRIO, S.: Effects of manganese doping on properties of sol-gel derived biphasic calcium phosphate ceramics. In: *Ceramics International* Bd. 37 (2011), S. 3703–3715
- [SSIS14] SALMA-ANCANE, K. ; STIPNIECE, L. ; IRBE, Z. ; SOKOLOVA, M. ; KRIEKE, G. ; BERZINA-CIMDINA, L.: Effect of Mg Content on Thermal Stability of β -Tricalcium Phosphate Ceramics. In: *Key Engineering Materials* Bd. 604 (2014), S. 192–195
- [SSPA17] SINGH, R. K. ; SRIVASTAVA, M. ; PRASAD, N. K. ; AWASTHI, S. ; DHAYALAN, A. ; KANNAN, S.: Iron doped β -Tricalcium phosphate: Synthesis, characterization, hyperthermia effect, biocompatibility and mechanical evaluation. In: *Materials Science and Engineering C* Bd. 78, Elsevier B.V. (2017), S. 715–726

- [SSRC03] SAYER, M. ; STRATILATOV, A. D. ; REID, J. ; CALDERIN, L. ; STOTT, M. J. ; YIN, X. ; MACKENZIE, M. ; SMITH, T. J.N. ; U. A.: Structure and composition of silicon-stabilized tricalcium phosphate. In: *Biomaterials* Bd. 24 (2003), S. 369–382
- [STHD13] SAVARY, E. ; THUAULT, A. ; HORNEZ, J.-C. ; DESCAMPS, M. ; MARINEL, S. ; LERICHE, A.: Frittage micro-ondes en cavité monomode de biocéramiques. In: *MATEC Web of Conferences* Bd. 7 (2013), S. 04017
- [StHo00] STENBECK, G ; HORTON, M A: A new specialized cell-matrix interaction in actively resorbing osteoclasts. In: *Journal of cell science* Bd. 113 (Pt 9 (2000), Nr. May, S. 1577–1587
- [TaKB98] TAUT, T. ; KLEEBERG, R. ; BERGMANN, J.: The new Seifert Rietveld program BGMN and its application to quantitative phase analysis. In: *Materials Structure* Bd. 5 (1998), Nr. 1
- [TAKP16] TORRES, P. M. C. ; ABRANTES, J. C. C. ; KAUSHAL, A. ; PINA, S. ; DÖBELIN, N. ; BOHNER, M. ; FERREIRA, J. M. F.: Influence of Mg-doping , calcium pyrophosphate impurities and cooling rate on the allotropic $\beta \rightarrow \alpha$ tricalcium phosphate phase transformations. In: *Journal of the European Ceramic Society* Bd. 36, Elsevier Ltd (2016), S. 817–827
- [Tara12] TARAFDER, S., BALLA, V. K., DAVIES, N. M., BANDYOPADHYAY, A., AND BOSE, S.: Microwave-sintered 3D printed tricalcium phosphate scaffolds for bone tissue engineering. In: *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* Bd. 13 (2012), Nr. 2, S. 512–520
- [TBSE04] TADIC, D. ; BECKMANN, F. ; SCHWARZ, K. ; EPPLE, M.: A novel method to produce hydroxyapatite objects with interconnecting porosity that avoids sintering. In: *Biomaterials* Bd. 25 (2004), Nr. 16, S. 3335–3340
- [TDBB15] TARAFDER, S. ; DERNELL, W. S. ; BANDYOPADHYAY, A. ; BOSE, S.: SrO- and MgO-doped microwave sintered 3D printed tricalcium phosphate scaffolds: Mechanical properties and in vivo osteogenesis in a rabbit model. In: *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials* Bd. 103 (2015), S. 679–690
- [TGPC21] TABARD, L. ; GARNIER, V. ; PRUDHOMME, E. ; COURTIAL, E. ; MEILLE, S. ; ADRIEN, J. ; JORAND, Y. ; GREMILLARD, L.: Robocasting of highly porous ceramics scaffolds with hierarchized porosity. In: *Additive Manufacturing* Bd. 38, Elsevier B.V. (2021), Nr. December 2020, S. 101776
- [ThMB14] THRIVIKRAMAN, G. ; MADRAS, G. ; BASU, B.: In vitro/in vivo assessment and mechanisms of toxicity of bioceramic materials and its wear particulates. In: *RSC Advances* Bd. 4,12763 (2014)
- [TJZL07] TIAN, T. ; JIANG, D. ; ZHANG, J. ; LIN, Q.: Aqueous tape casting process for hydroxyapatite. In: *Journal of the European Ceramic Society* Bd. 27 (2007), Nr. August 2006, S. 2671–2677
- [TLHX18] TIAN, Y. ; LU, T. ; HE, F. ; XU, Y. ; SHI, H. ; SHI, X. ; ZUO, F. ; WU, S. ; U. A.: B-Tricalcium Phosphate Composite Ceramics With High Compressive Strength, Enhanced Osteogenesis and Inhibited Osteoclastic Activities. In: *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* Bd. 167 (2018), S. 318–327
- [TMSH13] THUAULT, ANTHONY ; MARINEL, SYLVAIN ; SAVARY, ETIENNE ; HEUGUET, ROMAIN ; SAUNIER, SÉBASTIEN ; GOEURIOT, DOMINIQUE ; AGRAWAL, DINESH: Processing of reaction-bonded B4C–

- SiC composites in a single-mode microwave cavity. In: *Ceramics International* Bd. 39, Elsevier (2013), Nr. 2, S. 1215–1219
- [ToCr20] TOOR, S. Y. ; CROISSET, E.: Reducing sintering temperature while maintaining high conductivity for SOFC electrolyte : Copper as sintering aid for Samarium Doped Ceria. In: *Ceramics International* Bd. 46 (2020), Nr. 1, S. 1148–1157
- [Tort07] TORTORA G. J. ET B. DERRICKSON: *Principes d'anatomie et de physiologie*, 2007
- [TPBB18] TITE, T. ; POPA, A. C. ; BALESCU, L. M. ; BOGDAN, I. M. ; PASUK, I. ; FERREIRA, J. M.F. ; STAN, G. E.: Cationic substitutions in hydroxyapatite: Current status of the derived biofunctional effects and their in vitro interrogation methods. In: *Materials* Bd. 11 (2018), S. 1–62
- [TRCB11] TRICOTEAUX, A. ; RGUITI, E. ; CHICOT, D. ; BOILET, L. ; DESCAMPS, M. ; LERICHE, A. ; LESAGE, J.: Influence of porosity on the mechanical properties of microporous β -TCP bioceramics by usual and instrumented Vickers microindentation. In: *Journal of the European Ceramic Society* Bd. 31 (2011), Nr. 8, S. 1361–1369
- [Trun10] TRUNEC, M.: Effect of grain size on mechanical properties of full-dense Pb(Zr,Ti)O₃ ceramics. In: *Japanese Journal of Applied Physics* Bd. 49 (2010), Nr. 9 PART 2, S. 1–8
- [Trun11] TRUNEC, M.: Osmotic drying of gelcast bodies in liquid desiccant. In: *Journal of the European Ceramic Society* Bd. 31 (2011), S. 2519–2524
- [TSHM14] THUVAULT, A. ; SAVARY, E. ; HORNEZ, J. C. ; MOREAU, G. ; DESCAMPS, M. ; MARINEL, S. ; LERICHE, A.: Improvement of the hydroxyapatite mechanical properties by direct microwave sintering in single mode cavity. In: *Journal of the European Ceramic Society* Bd. 34 (2014), Nr. 7, S. 1865–1871
- [TSLQ14] TANG, W. ; SONG, L. ; LI, D. ; QIAO, J. ; ZHAO, T. ; ZHAO, H.: Production, characterization, and flocculation mechanism of cation independent, pH tolerant, and thermally stable bioflocculant from *Enterobacter* sp. ETH-2. In: *PLoS ONE* Bd. 9 (2014), Nr. 12, S. 1–19
- [TVCP14] TORRES, P. M.C. ; VIEIRA, S. I. ; CERQUEIRA, A. R. ; PINA, S. ; DA CRUZ SILVA, O. A.B. ; ABRANTES, J. C.C. ; FERREIRA, J. M.F.: Effects of Mn-doping on the structure and biological properties of β -tricalcium phosphate. In: *Journal of Inorganic Biochemistry* Bd. 136, Elsevier Inc. (2014), S. 57–66
- [TWAS18] TOVAR, N. ; WITEK, L. ; ATRIA, P. ; SOBIERAJ, M. ; BOWERS, M. ; LOPEZ, C. D. ; CRONSTEIN, B. N. ; COELHO, P. G.: Form and functional repair of long bone using 3D-printed bioactive scaffolds. In: *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* Bd. 12 (2018), Nr. 9, S. 1986–1999
- [TXDG16] TAN, Y. ; XUE, J. ; DONG, Y. ; GUO, C.: Fabrication of silver/beta-tricalcium phosphate particle by a simple liquid chemical reduction method. In: *Micro & Nano Letters* Bd. 11 (2016), S. 391–394
- [VaCh17] VANDANA, KL ; CHANDRA GNR, BHARATH: Periodontal Osseous Defects: A Review. In: *CODS Journal of Dentistry* Bd. 9 (2017), Nr. 1, S. 22–29
- [VaHB17] VAHABZADEH, S. ; HACK, V. K. ; BOSE, S.: Lithium-doped β -tricalcium phosphate: Effects on physical, mechanical and in vitro osteoblast cell–material interactions. In: *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials* Bd. 105 (2017), S. 391–399

- [Vand12] VANDECANDELAERE, N.: *Élaboration et caractérisation de biomatériaux osseux innovants à base d'apatites phospho-calciques dopées*, Université de Toulouse, 2012
- [WaYe17] WANG, W. ; YEUNG, K. W.K.: Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. In: *Bioactive Materials* Bd. 2 (2017), Nr. 4, S. 224–247
- [WHLX14] WU, C. ; HAN, P. ; LIU, X. ; XU, M. ; TIAN, T. ; CHANG, J. ; XIAO, Y.: Mussel-inspired bioceramics with self-assembled Ca-P/polydopamine composite nanolayer: Preparation, formation mechanism, improved cellular bioactivity and osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells. In: *Acta Biomaterialia* Bd. 10 (2014), Nr. 1, S. 428–438
- [Wiel04] WIEL VAN DE, H. J.: *Determination of elements by ICP-AES and ICP-MS*, 2004
- [WMSS04] WEBSTER, T. J. ; MASSA-SCHLUETER, E. A. ; SMITH, J. L. ; SLAMOVICH, E. B.: Osteoblast response to hydroxyapatite doped with divalent and trivalent cations. In: *Biomaterials* Bd. 25 (2004), S. 2111–2121
- [WoMO16] WONG, W. Y. ; MOHD NOOR, A. F. ; OTHMAN, R.: Sintering of Beta-Tricalcium Phosphate Scaffold Using Polyurethane Template. In: *Key Engineering Materials* Bd. 694 (2016), Nr. May, S. 94–98
- [Xbut18] X. BUTTOL, G. BISTER, J.-P. ERAUW: *Tech2Fab - Technologies de frittage de la plateforme technologique du CRIBC*, 2018
- [XDBB08] XUE, W. ; DAHLQUIST, K. ; BANERJEE, A. ; BANDYOPADHYAY, A. ; BOSE, S.: Synthesis and characterization of tricalcium phosphate with Zn and Mg based dopants. In: *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* Bd. 19 (2008), S. 2669–2677
- [XiCE17] XIA, W. ; CHANG, J. ; ENGQVIST, H.: Biological Effect of Ions in Calcium Phosphates on Bone Regeneration. In: *The World Scientific Encyclopedia of Nanomedicine and Bioengineering II*, 2017, S. 125–146
- [YaYH11] YANG, J. ; YU, J. ; HUANG, Y.: Recent developments in gelcasting of ceramics. In: *Journal of the European Ceramic Society* Bd. 31 (2011), Nr. 14, S. 2569–2591
- [YHKK06] YOSHIDA, K. ; HYUGA, H. ; KONDO, N. ; KITA, H. ; SASAKI, M. ; MITAMURA, M. ; HASHIMOTO, K. ; TODA, Y.: Substitution model of monovalent (Li, Na, and K), divalent (Mg), and trivalent (Al) metal ions for β -tricalcium phosphate. In: *Journal of the American Ceramic Society* Bd. 89 (2006), S. 688–690
- [YKKM05] YOSHIDA, K. ; KONDO, N. ; KITA, H. ; MITAMURA, M. ; HASHIMOTO, K. ; TODA, Y.: Effect of substitutional monovalent and divalent metal ions on mechanical properties of β -tricalcium phosphate. In: *Journal of the American Ceramic Society* Bd. 88 (2005), Nr. 8, S. 2315–2318
- [YMZL20] YANG, Y. ; MA, M. ; ZHANG, F. ; LIU, F. ; CHEN, G. ; LIU, Z.: Journal of the European Ceramic Society Low-temperature sintering of Al₂O₃ ceramics doped with 4CuO-TiO₂-2Nb₂O₅ composite oxide sintering aid. In: *Journal of the European Ceramic Society*, Elsevier (2020), Nr. June, S. 0–1
- [YTHJ06] YAO, X. ; TAN, S. ; HUANG, Z. ; JIANG, D.: Effect of recoating slurry viscosity on the properties of reticulated porous silicon carbide ceramics. In: *Ceramics International* Bd. 32 (2006), S. 137–142
- [YYCE06] YANG, H. ; YANG, S. ; CHI, X. ; EVANS, J. R. G.: Fine Ceramic Lattices Prepared by Extrusion Freeforming. In: *InterScience* (2006), Nr. August 2005, S. 83–83

- [ZCGJ15] ZOCCA, A. ; COLOMBO, P. ; GOMES, C. M. ; JENS, G.: Additive Manufacturing of Ceramics: Issues, Potentialities, and Opportunities. In: *Journal of the American Ceramic Society* Bd. 2001 (2015), Nr. 36490
- [ZCZW09a] ZHAO, L. ; CHU, P. K. ; ZHANG, Y. ; WU, Z.: Antibacterial coatings on titanium implants. In: *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials* Bd. 91 (2009), Nr. 1, S. 470–480
- [ZCZW09b] ZHAO, L. ; CHU, P. K. ; ZHANG, Y. ; WU, Z.: Review Antibacterial Coatings on Titanium Implants. In: *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* Bd. 91 (2009), S. 470–480
- [ZhSm11] ZHU, C. ; SMAY, J. E.: Thixotropic rheology of concentrated alumina colloidal gels for solid freeform fabrication. In: *Journal of Rheology* Bd. 55 (2011), Nr. 3, S. 655–672
- [ZLCL08] ZHANG, F. ; LIN, K. ; CHANG, J. ; LU, J. ; NING, C.: Spark plasma sintering of macroporous calcium phosphate scaffolds from nanocrystalline powders. In: *Journal of the European Ceramic Society* Bd. 28 (2008), S. 539–545
- [ZVLD18] ZYKIN, M. A. ; VASILIEV, A. V. ; LEV, A. ; DINNEBIER, R. E. ; JANSEN, M. ; KAZIN, E.: Solid state solubility of copper oxides in hydroxyapatite. In: *Journal of Solid State Chemistry* (2018)
- [ZWLY12] ZHANG, M. ; WU, C. ; LI, H. ; YUEN, J. ; CHANG, J. ; XIAO, Y.: Preparation, characterization and in vitro angiogenic capacity of cobalt substituted β -tricalcium phosphate ceramics. In: *Journal of Materials Chemistry* Bd. 22 (2012), Nr. 40, S. 21686–21694
- [ZXR16] ZHAO, S. ; XIAO, W. ; RAHAMAN, M. N. ; BRIEN, D. O. ; BAL, J. W. S.-S. B SONNY: Robocasting of silicon nitride with controllable shape and architecture for biomedical applications. In: *Int. J. Appl. Ceram. Technol.* (2016), Nr. November, S. 1–11

Références WEB

[WEB01] : Institut national de la santé et de la recherche médicale (consulté le 9 novembre 2018) <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/reparer-os>

[WEB02] : Grand View Research (consulté le 12 novembre 2018)
<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/bone-grafts-substitutes-market>

[WEB03] : Les éléments chimiques.fr (consulté le 3 juin 2021)
<https://www.elementschimiques.fr/?fr/proprietes/chimiques/rayon-ionique>

[WEB04] : Singapore Brain Spine Nerves Center (consulté le 6 février 2021)
<https://www.drprepillay.org>

[WEB05] : MTI Corporation <https://www.mtixtl.com/cold-isostatic-press.aspx> (consulté le 12 novembre 2018)

[WEB06] : Cerhum SA <https://www.cerhum.com> (consulté le 15 novembre 2018)

[WEB07] : Chemistry LibreTexts (visité le 20 juillet 2021)
[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Supplemental_Modules_and_Websites_\(Inorganic_Chemistry\)/Descriptive_Chemistry/Elements_Organized_by_Block/3d-Block_Elements/Group_11%3A_Transition_Metals/Chemistry_of_Copper](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Supplemental_Modules_and_Websites_(Inorganic_Chemistry)/Descriptive_Chemistry/Elements_Organized_by_Block/3d-Block_Elements/Group_11%3A_Transition_Metals/Chemistry_of_Copper)

[WEB08] : Pub Chem – Calcium phosphate (consulté le 16 septembre 2021)
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Calcium-phosphate>

[WEB09] : Engineering Clicks “Vickers Hardness Test: What it is and how it’s measured” (consulté le 16 septembre 2021)
<https://www.engineeringclicks.com/vickers-hardness-test/>

[WEB10] : Anton Paar, Basics of rheology (consulté le 28 juillet 2021)
<https://wiki.anton-paar.com/fr-fr/notions-de-base-de-la-rheologie/#introduction-to-rheology>

[WEB11] : Wikiwand Cladding (metalworking) (consulté le 11 août 2021)
[https://www.wikiwand.com/en/Cladding_\(metalworking\)](https://www.wikiwand.com/en/Cladding_(metalworking))

[WEB12] : Laboratoire MATEIS, INSA Lyon – Micro-tomographie aux rayons X (consulté le 21 septembre 2021)
<https://mateis.insa-lyon.fr/fr/content/micro-tomographie-aux-rayons-x>

[WEB13] : RX Solutions – Comment utiliser un équipement de tomographie industrielle à rayons X ? (consulté le 21 septembre 2021)
<https://www.rx-solutions.com/blog/48/comment-utiliser-un-equipement-de-tomographie-industrielle-a-rayons-x>

- [WEB14]** : Wikimedia Commons (consulté le 25 juin 2021)
(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0229_ClassificationofBones.png)
- [WEB15]** : Banque d'images médicales SERVIER MEDICAL ART (consulté le 9 novembre 2018)
(<https://smart.servier.com/>)
- [WEB16]** : Vanguard dental (consulté le 28 juin 2021)
<https://vanguarddentistry.com/periodontics/>
- [WEB17]** : Ortho Info (visité le mardi 6 avril 2021)
<https://orthoinfo.aaos.org/en/treatment/anterior-lumbar-interbody-fusion>
- [WEB18]** : Spine Universe (visité le mardi 6 avril 2021) <https://www.spineuniverse.com/exams-tests/devices/spine-cages-help-restore-correct-spinal-alignment>
- [WEB19]** : Arthritis Health (visité le 28 juin 2021) <https://www.arthritis-health.com/surgery/knee-surgery/knee-osteotomy-surgery-procedure>
- [WEB20]** : Creative Bioarray - Resazurin Cell Viability Assay (consulté le 25 septembre 2021)
<https://www.creative-bioarray.com/support/resazurin-cell-viability-assay.htm>
- [WEB21]** : Merck – Scepter, compteur de cellules automatique piloté manuellement (consulté le 23 septembre 2021)
https://www.merckmillipore.com/FR/fr/product/Scepter-2.0-Handheld-Automated-Cell-Counter,MM_NF-C85360?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2
- [WEB22]** : NanoHub - ECE 416 Impedance Based Sensors II (consulté le 23 septembre 2021)
<https://nanohub.org/resources/17356/watch?resid=17546>
- [WEB23]** : Malvern Panalytical - Micro-diffraction des rayons X (consulté le 30 septembre 2021)
<https://www.malvernpanalytical.com/fr/products/technology/xray-analysis/x-ray-diffraction/micro-x-ray-diffraction>

Annexes

Annexe 1 : Le tissu osseux

Le tissu osseux est défini comme un tissu squelettique et conjonctif spécialisé. En effet, il est biologiquement actif et forme la partie rigide et résistante du squelette humain. Les os sont à la fois légers, souples, solides et assurent quatre fonctions essentielles : le soutien, la protection, le stockage et la formation de globules rouges et blancs dans la moelle osseuse. En effet, le squelette est capable de supporter des contraintes mécaniques et sert donc de soutien à tous les muscles et organes mous. Le système osseux protège également les zones les plus sensibles du corps comme le cerveau, le cœur, les poumons et la moelle épinière. Les os ont également une fonction métabolique puisque le tissu osseux est constamment remodelé entraînant la libération ou le stockage de sels minéraux. De plus, le tissu osseux renferme le site de formation des cellules sanguines, la moelle osseuse rouge, ainsi que la moelle osseuse jaune qui contient le tissu adipeux de réserve. Cela confère donc aux os une fonction hématopoïétique, terme désignant le processus physiologique de production des cellules sanguines [Tort07] [Some18] [Doua10].

A.1.1. Classification du tissu osseux

Etant donné les différentes fonctions et situations des os dans le corps humain, leur forme peut varier fortement donnant lieu à cinq grandes catégories d'os. Celles-ci sont les os longs, les os plats, les os courts, les os irréguliers et le os sésamoïdes (figure 244). Les os longs sont composés d'un corps nommé la diaphyse et de deux extrémités appelées les épiphyses. Le fémur, le radius et le tibia sont des os longs. Quant aux os plats comme l'os pariétal ou le sternum, ils sont composés de deux couches d'os compact renfermant une couche d'os spongieux. Les os courts, eux, sont constitués d'un noyau d'os spongieux entouré d'une fine couche d'os compact. On retrouve, notamment, la rotule ou les os du poignet parmi les os courts. Les os irréguliers, comme leur nom l'indique, n'appartiennent à aucune catégorie citée ci-dessus à cause de leur forme particulière comme

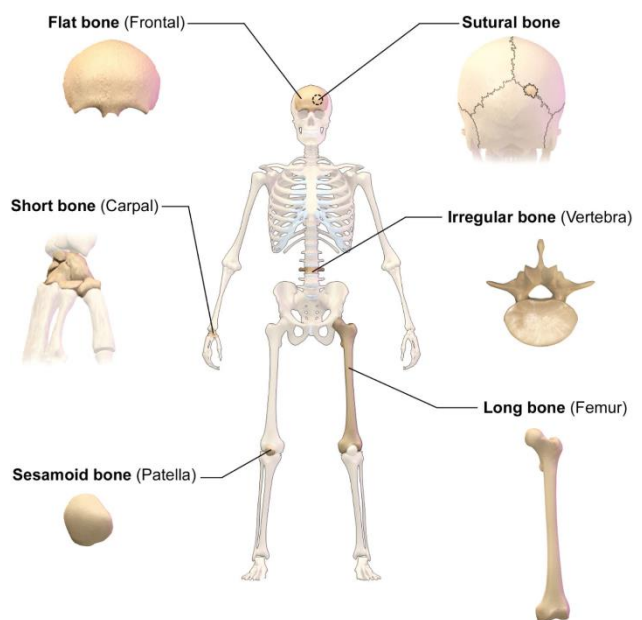


Figure 244 : Classification du tissu osseux selon leur forme. Repris de [WEB14].

celle du bassin par exemple. Finalement, la dernière catégorie d'os reprend les os sésamoïdes qui sont présents dans certains tendons de la main et du pied où s'appliquent des contraintes physiques importantes [Doua10, Tort07].

A.1.2. Structure du tissu osseux

Il existe principalement deux structures osseuses bien définies : l'os compact et l'os spongieux. Ces deux types de structures se retrouvent sur des parties différentes du tissu osseux.

La partie centrale de l'os est constituée de l'os spongieux, peu dense mais riche en cellules adipeuses et en éléments sanguins. Cet os spongieux est caractérisé par 30 à 90 % de porosité avec des pores de 200 à 600 μm de diamètre formant un site de stockage de la moelle osseuse rouge et renfermant des vaisseaux sanguins [Germ17]. Les nombreux pores présents forment une architecture typique désignée par le terme « trabéculaire » (figure 245). Ces structures sont particulièrement présentes au niveau des os courts, plats et dans les épiphyses des os longs. Bien que ne représentant que 20 % en masse du tissu osseux, l'os spongieux est essentiel au remodelage osseux puisque c'est lui qui est d'abord formé, dégradé puis peut être remplacé par de l'os compact selon la localisation [PaCF08] [Rayn99] [Germ17].

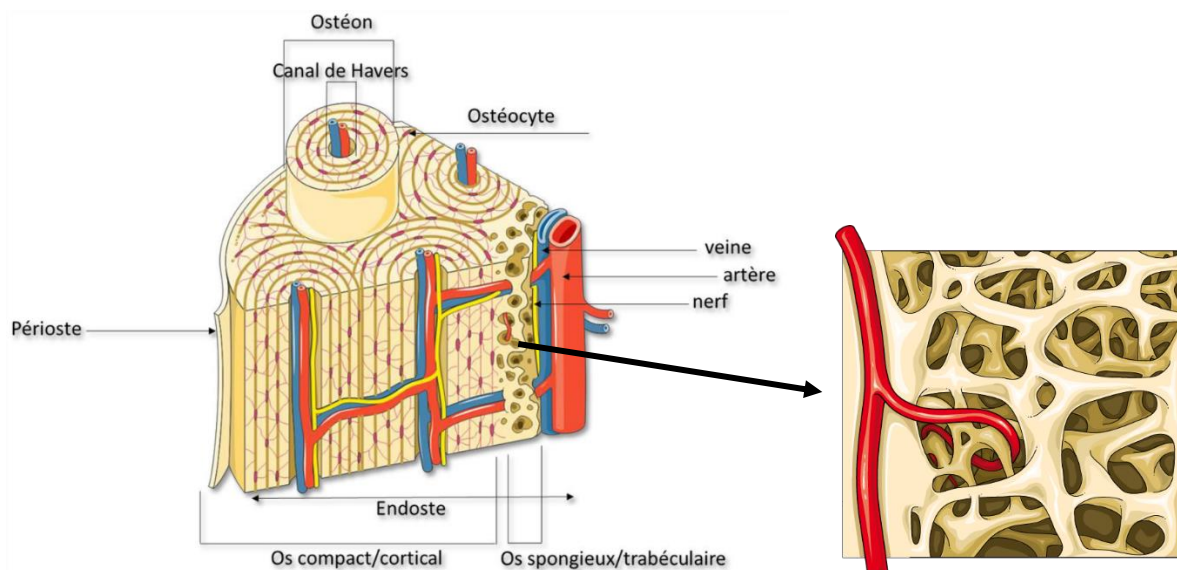


Figure 245 : Coupe d'un os avec les différents constituants comme l'os spongieux et l'os compact. À droite, un zoom sur l'architecture trabéculaire de l'os spongieux. Repris et modifiés de [Germ17] et [WEB15].

L'os compact, quant à lui, se trouve sur la partie périphérique de l'os et forme une couche externe, lisse, dense et continue qui le recouvre. Plusieurs sous-unités forment l'os compact, elles-mêmes constituées de lamelles osseuses concentriques appelées les ostéons. Des cavités occupent le centre de ces ostéons, nommées les canaux de Havers, qui contiennent des vaisseaux sanguins [Germ17].

A.1.3. Composition du tissu osseux

Le tissu osseux est une structure complexe résultant d'un assemblage de nanocomposites minéraux et organiques hiérarchisée à plusieurs échelles (figure 246). En effet, différents types de cellules osseuses sont séparées les unes des autres par une matrice extracellulaire minéralisée [Cham18, SKDJ13].

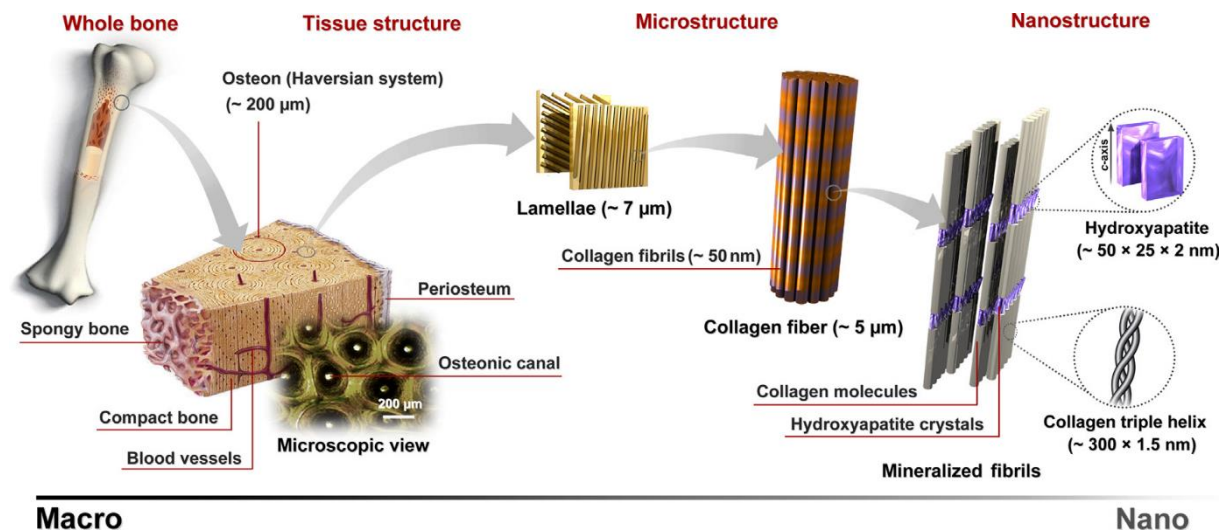


Figure 246 : Structure hiérarchique de l'os à différentes échelles. La microstructure de l'os se compose des canaux de Havers, des ostéons et des lamelles. A l'échelle nanométrique, le tissu osseux est constitué de fibres de collagène minéralisées. Repris de [SKDJ13].

A.1.3.1. La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire de l'os, qui constitue environ 95 % en volume du tissu osseux, comporte à la fois une partie organique (20 % en masse) et une partie minérale (70% en masse). Les 10 % restants correspondent à l'eau présente dans la matrice [Cham18, Pala07].

La partie organique est composée de 90% de protéines collagéniques principalement de type I, d'environ 10% de protéines non collagéniques et d'une faible quantité de lipides. Le collagène s'assemble sous forme de triple hélice, le procollagène, et agit comme une matrice pour le dépôt et la croissance des minéraux (figure 246). C'est également cette protéine qui donne à l'os sa résistance élastique [Germ17], [SKDJ13], [Anse99].

La partie minérale, quant à elle, est essentiellement constituée de phosphate de calcium de composition chimique proche de l'hydroxyapatite phosphocalcique $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Grâce à sa partie minérale, l'os contient environ 98% des réserves en calcium de l'organisme. En fait, l'apatite naturelle osseuse n'est pas une hydroxyapatite pure mais plutôt un phosphate de calcium mal cristallisé, déficitaire en calcium et partiellement substitué par des ions hydrogénophosphate (HPO_4^{2-}), carbonate (CO_3^{2-}) ou encore par du magnésium, sodium, potassium ou du chlore présents dans le corps. Legros *et al.* [LeBB87] ont réalisé des analyses structurales et chimiques sur la partie minérale de l'os et ont pu proposer une formule

chimique de sa composition : $\text{Ca}_{8,3}(\text{PO}_4)_{4,3}(\text{CO}_3)_{1,0}(\text{HPO}_4)_{0,7}(\text{CO}_3, \text{OH})_{0,3}$ [Pala07], [Doua10]. Cette apatite osseuse se présente sous la forme de petites aiguilles de 20 à 50 nm de longueur et de quelques nanomètres d'épaisseur (figure 246 : structure hiérarchique de l'os à différentes échelles. la microstructure de l'os se compose des canaux de havers, des ostéons et des lamelles. a l'échelle nanométrique, le tissu osseux est constitué de fibres de collagène minéralisées. repris de [skdj13]. Ces petits cristaux sont assemblés périodiquement au sein de la matrice organique de collagène formant ainsi une structure très solide. C'est cette architecture qui fournit à l'os sa grande solidité mais également sa rapidité d'échanges calciques, notamment lors du remodelage osseux. En effet, les ions Ca^{2+} et PO_4^{3-} à la surface des cristaux d'apatite osseuse vont pouvoir prendre part à des échanges rapides avec le sang, jouant un rôle essentiel dans le métabolisme phosphocalcique [Doua10, Pala07], [LHAS96].

A.1.3.2. Les cellules osseuses

Les os contiennent un nombre relativement faible de cellules osseuses retranchées dans la matrice extracellulaire. Même si ces cellules ne représentent qu'un petit pourcentage du volume osseux, elles sont indispensables au bon fonctionnement des os. Quatre grands types de cellules sont présents dans le tissu osseux : les ostéoblastes, les ostéocytes, les cellules ostéogéniques et les ostéoclastes (figure 247). Ces cellules sont réparties en deux lignées cellulaires : la lignée ostéoblastique et la lignée ostéoclastique [Doua10, GDJK15, Pala07].

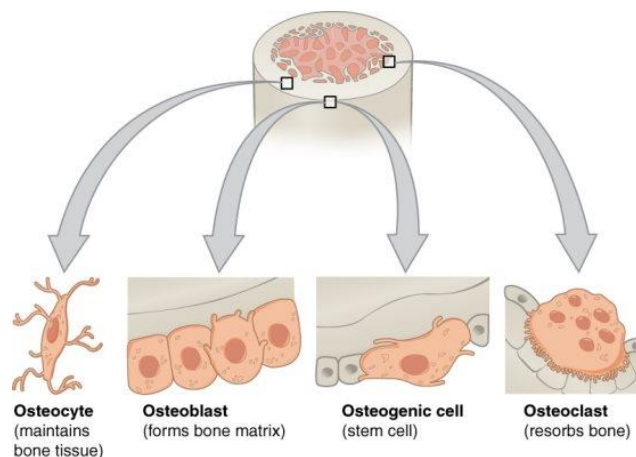


Figure 247 : Les quatre grands types de cellules osseuses présentes dans les os : les ostéoblastes, les ostéocytes, les cellules ostéogéniques et les ostéoclastes. Repris de [GDJK15].

La lignée ostéoblastique

La lignée ostéoblastique ou mésenchymateuse génère la formation des ostéoblastes et des ostéocytes. Les ostéoblastes sont les cellules responsables de la formation de nouveau tissu osseux. En effet, ces cellules synthétisent la matrice collagène et initient la calcification via les sels de calcium. Une fois que la matrice secrétée entourant l'ostéoblaste se calcifie, la cellule se retrouve piégée et change sa structure pour devenir un ostéocyte. Les ostéocytes sont les

cellules primaires de l'os mature et permettent de maintenir la concentration minérale de la matrice grâce à la sécrétion d'enzymes. De plus, les extensions de la membrane cytoplasmique qui relient les ostéocytes entre eux et avec la surface osseuse leur permettent d'échanger des nutriments et des déchets avec le sang. Cependant, les ostéocytes ne sont pas le seul devenir des ostéoblastes. Ils peuvent également se mettre au repos en tapissant les surfaces osseuses ou mourir par apoptose [Doua10, GDJK15, Germ17, Pala07, Tort07].

Aussi bien les ostéocytes que les ostéoblastes sont incapables de se diviser par mitose. Leur renouvellement est par conséquent assuré par les cellules ostéogéniques qui ont une grande activité mitotique. Celles-ci se différencient en préostéoblastes qui se différencient ensuite, à leur tour, en ostéoblastes [GDJK15].

La lignée ostéoclastique

Contrairement aux ostéoblastes et aux ostéocytes, les ostéoclastes proviennent de cellules souches hématopoïétiques de la lignée ostéoclastiques trouvées dans la moelle osseuse. Les ostéoclastes sont responsables de la résorption et de la détérioration des os. En effet, ces cellules très volumineuses (jusqu'à 100 µm de diamètre comparé aux ostéoblastes qui ont un diamètre compris entre 20 et 50 µm) sécrètent des enzymes lysosomiales et des acides qui digèrent les protéines et les minéraux du tissu osseux (figure 248). Situés à la surface des os et sur des os anciens, blessés ou inutiles, les ostéoclastes se déplacent rapidement en formant des lacunes de résorption [Doua10, Pala07], [Dole15].

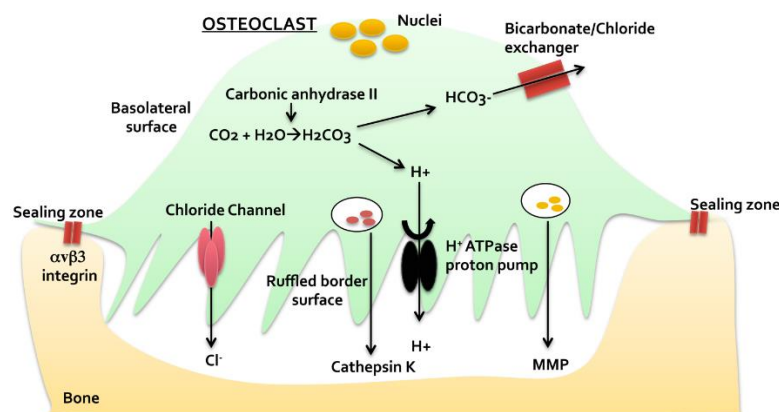


Figure 248 : Mécanisme de résorption osseuse par les ostéoclastes. Les ostéoclastes s'attachent à la matrice osseuse via les protéines intégrines $\alpha\beta3$ (sealing zone). La résorption est initiée par l'enzyme anhydrase carbonique II qui génère des ions H^+ et HCO_3^- . Les ions H^+ sont transportés dans la fosse de résorption par la pompe à protons H^+ ATPase située dans la bordure froissée (Ruffled border). Tandis que les ions HCO_3^- sont échangés contre des ions Cl^- par un échangeur Cl^-/HCO_3^- . Cela va provoquer une diminution locale du pH ($\pm 4,5$) au niveau du site de résorption entraînant la dissolution de la partie minérale en phosphate de calcium. La matrice osseuse organique déminéralisée est ensuite dégradée par la cathepsine K, une protéase acide et la MMP-9 (matrice métalloprotéinase 9) sécrétées dans l'ostéoclaste. Repris de [Dole15].

A.1.4. Le remodelage osseux

Il y a donc, d'un côté, les ostéoclastes qui contribuent à la résorption du vieux tissu osseux et, de l'autre côté, les ostéoblastes qui assurent la synthèse de la nouvelle matrice osseuse. Le remodelage osseux est donc assuré de manière continue par l'action couplée de ces deux types de cellules. Ce processus permet le maintien de la masse osseuse mais aussi la croissance osseuse durant l'enfance. En effet, le système osseux est en perpétuel renouvellement afin d'assurer ses propriétés mécaniques, s'adapter aux contraintes, répartir et réparer les fractures et dommages qu'il peut subir. Le remodelage osseux peut varier selon la période de vie des personnes et être plus rapide durant l'enfance pour ralentir fortement avec l'âge. Ainsi, selon Davies [Davi07], 3 à 5 % de la masse osseuse totale du corps est renouvelée à tout moment [Cham18, Doua10, Pala07], [LoLi05].

Le processus de remodelage se déroule dans des petites unités appelées unité multicellulaire de base (*Bone Remodeling Unit*, BMU) de quelques millimètres de long et consiste en quatre phases distinctes : l'activation, la résorption, l'inversion et la formation. La phase de résorption peut prendre jusqu'à une ou deux semaines alors que la phase de formation peut s'étendre sur environ deux mois [Pala07]. Le remodelage osseux peut être déclenché en réponse à des micro-endommagements mécaniques ou par des hormones et des facteurs locaux entraînés par des fluctuations de l'homéostasie du calcium et du phosphate [Dole15].

A.1.4.1. Activation

L'initiation du remodelage est réalisée par les ostéocytes qui régulent l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes en fonction des contraintes appliquées au système osseux. À la suite de la stimulation, un micro-endommagement par exemple, une apoptose localisée des ostéocytes se produit généralement, provoquant l'activation des ostéoblastes et le recrutement de précurseurs d'ostéoclastes (les pré-ostéoclastes) au site de résorption. Les ostéoblastes ainsi activés expriment des cytokines, une petite protéine, qui vont promouvoir la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes matures capables de résorber l'os. De plus, les ostéoblastes sécrètent une matrice métalloprotéinase (MMP) qui dégrade légèrement la surface de l'os pour fournir un point de fixation pour l'attachement des ostéoclastes (figure 249) [Dole15, Pala07].

A.1.4.2. Résorption

Durant la phase de résorption, les ostéoclastes formés lors de l'activation s'attachent à la surface préparée par l'action de la MMP sur le lieu de résorption formant une sorte de compartiment. La résorption de la matrice par les ostéoclastes se déroule en deux étapes

comme expliqué au point 1.1.3.2. Premièrement, la phase minérale est dissoute par l'acidification du compartiment sous l'action des pompes à protons de l'ostéoclaste qui libère des ions H^+ . Cette dissolution permet de mettre à nu la matrice organique qui est, ensuite, dégradée sous l'action d'enzymes spécifiques formant des lacunes de résorption (figure 248) [Dole15, Pala07].

A.1.4.3. Inversion

L'étape d'inversion est caractérisée par la mort ou l'apoptose des ostéoclastes lorsque les lacunes de résorption sont créées. Les ostéoclastes sont remplacés par des macrophages au fond de la lacune de résorption. Ils forment une ligne cémentante qui se dépose au fond de la lacune irrégulière pour la lisser. Lors de leur apoptose, les ostéoclastes relâchent des facteurs de croissance activant le recrutement des préostéoblastes au site de résorption. Ceux-ci se différencient ensuite en ostéoclastes pour la dernière phase : la formation (figure 249) [Dole15, Doua10, Pala07].

A.1.4.4. Formation

Pour cette dernière phase du remodelage osseux, les ostéoblastes présents au site de résorption produisent la nouvelle matrice extracellulaire et contrôlent sa minéralisation. La phase de formation se déroule donc en deux étapes [Pala07].

Premièrement, les ostéoblastes sécrètent une nouvelle matrice de collagène et de protéines qui n'est pas encore minéralisée et qui comble la lacune de résorption : le tissu ostéoïde (figure 249). Cette nouvelle matrice est déposée par les ostéoblastes de l'ordre de 2 à 3 μm par jour [Doua10].

Deuxièmement, la minéralisation de ce tissu ostéoïde a lieu par les ostéoblastes qui stockent des ions calcium et phosphate. Ces ions se lient au niveau du cytoplasme de la cellule formant un complexe phosphocalcique. Le complexe est ensuite éliminé vers la matrice osseuse sous forme de cristaux d'apatite biologique qui se déposent au niveau des fibres de collagène du tissu ostéoïde. Une enzyme synthétisée par les ostéoblastes, la phosphatase alcaline (ALP), est particulièrement importante à ce stade en hydrolysant les esters phosphoriques inhibiteurs de la minéralisation. C'est après la minéralisation du nouveau tissu osseux que les ostéoblastes meurent, deviennent des ostéocytes ou se mettent au repos [Dole15, Doua10, Pala07].

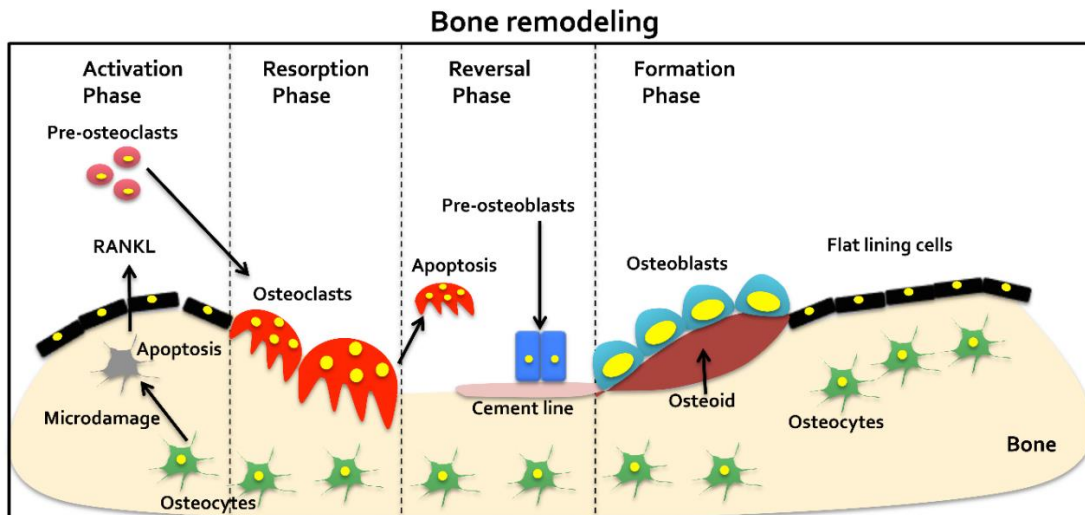


Figure 249 : Schémas de remodelage osseux. Le remodelage commence par l'apoptose des ostéocytes et par le recrutement pré-ostéoclastique (phase d'activation). Les ostéoclastes formés par les pré-ostéoclastes résorbent l'os (phase de résorption). L'apoptose des ostéoclastes permet la libération de facteurs de croissance qui recrutent les ostéoblastes dans la zone réabsorbée (phase d'inversion). Une fois recrutés, les ostéoblastes produisent la nouvelle matrice osseuse et favorisent sa minéralisation (phase de formation). Repris de [Dole15].

Annexe 2 : les greffes osseuses

Les substituts osseux peuvent être classés selon leur composition chimique, leur origine (naturelle ou non) et leurs caractéristiques d'utilisation (résorbabilité, injectabilité, etc). Au niveau des matériaux d'origine naturelle, il y a trois types de greffes : l'autogreffe, l'allogreffe et la xéno greffe. Les greffes de matériaux synthétiques sont appelées les greffes alloplastiques [CoJo09].

A.2.1. Autogreffe

Le premier type de greffe envisagé est l'autogreffe. L'autogreffe consiste à prélever une fraction osseuse dans le corps du patient puis de la greffer au niveau du site endommagé. Généralement, le site de prélèvement du greffon est la crête iliaque (bassin). Même si ce type de greffe ne produit pas de réaction immunitaire de défense puisque le tissu provient du patient, il peut cependant provoquer une mort cellulaire importante en cas de mauvaise vascularisation du tissu transplanté. De plus, l'autogreffe est une procédure lourde qui implique deux opérations, le prélèvement puis la greffe, ce qui peut engendrer des complications [WEB01].

A.2.2. Allogreffe

Dans le cas où le greffon provient d'un autre donneur, le terme allogreffe est employé. La plupart des os d'allogreffe proviennent de donneurs décédés. Les banques d'os sont utilisées depuis plus de 50 ans. Elles ont beaucoup de succès aux Etats-Unis mais un peu moins en France. Les prélèvements se font sur des corps dans les 24 heures après le décès puis sont préparés. La préparation consiste à réduire l'os prélevé en particules, le traiter à l'alcool éthylique, le congeler dans l'azote liquide puis le lyophiliser. Finalement, une déminération peut avoir lieu dans certains cas sous l'action d'acide chlorhydrique. Ce type de greffe est surtout employé pour des poses de prothèses de la hanche. Cette approche permet de s'affranchir d'une deuxième opération sur le patient mais le risque de contaminations est important. En effet, malgré la stérilisation, des pathologies bactériennes et virales comme le VIH ou l'hépatite peuvent être transmises. Même si les allogreffes sont considérées comme ostéoinducteurs et ostéoconducteurs, la stérilisation (radiation ionisante, traitement thermique ou chimique) peut altérer l'ostéoinduction du greffon. De plus, le caractère ostéoconducteur est généralement aléatoire au sein du greffon [CoJo09] [WEB01].

A.2.3. Xénogreffe

Le terme xénogreffe désigne des substituts osseux provenant d'une espèce autre qu'humaine comme le corail, la seiche ou les mammifères. Généralement, les xénogreffes proviennent d'os bovins. La structure et les propriétés mécaniques de ces greffons sont proches de celle de l'os humain. Cela en fait donc un candidat intéressant pour des substituts osseux au vu de la faible quantité d'allogreffes disponible. Cependant, comme pour ces dernières, le risque de transmission de maladies n'est pas nul malgré de nombreux traitements (élimination des débris cellulaires, la déprotéinisation, la délipidation, l'inactivation des virus et des prions et stérilisation par irradiation) [CoJo09].

A.2.4. Greffe alloplastique

Afin de pallier les problèmes liés aux autogreffes, allogreffes et xénogreffes comme la quantité limitée, les infections, les traitements infligés, la transmission de virus/maladies, le nombre conséquent d'opérations ou encore l'absence de propriétés ostéogéniques, la recherche se penche sur la production de substituts osseux synthétiques. Ceux-ci doivent idéalement présenter des propriétés analogues à l'os naturel mais posséder également la capacité de former du nouveau tissu osseux. Le terme employé, dans ce cas, pour les implants synthétiques est greffe alloplastique [WEB01], [Some18], [CoJo09].

A.2.5. Greffes osseuses et risques d'infections

Avec les avancées faites dans le domaine des greffes osseuses et le développement de biomatériaux synthétiques, l'infection post-opératoire reste problématique. En effet, c'est la complication la plus redoutée par les chirurgiens orthopédistes puisqu'elle est responsable d'une morbidité majeure et de coûts très élevés. Chaque année, des millions de lésions osseuses et articulaires traumatiques, inflammatoires ou dégénératives sont traitées avec des dispositifs ostéosynthétiques, des articulations artificielles et d'autres implants. Malgré des procédures très contrôlées, les infections surviennent inévitablement dans un certain pourcentage d'interventions avec, aujourd'hui, un risque d'infection liée à un dispositif orthopédique qui est estimé entre 1 et 2%. Même si ce chiffre a tendance à diminuer avec les années, les infections post-opératoires ont un impact conséquent pour le patient. En effet, l'infection diminue les chances de guérison et de retrouver la fonctionnalité initiale de l'organe infecté en plus d'engendrer des temps d'hospitalisation et d'opération allongés. Cela peut entraîner, inévitablement, une augmentation des coûts d'hospitalisation [GrNM90, HTBB17, Vand12].

Durant les premiers moments qui suivent l'implantation d'un biomatériau, sa surface est envahie de macrophages tentant de le détruire. S'il n'y a pas de destruction par les macrophages, des cellules de type fibroblastes et ostéoblastes s'approprient la surface du matériau afin de l'intégrer aux tissus environnants. Ces étapes se réalisent plus ou moins facilement en fonction de la biocompatibilité du matériau et de l'état de la plaie et des tissus. Ces derniers ont un impact sur la capacité des défenses immunitaires à protéger le site. Toutefois, malgré l'aseptisation strict lors d'une chirurgie, la présence de bactéries dans un site opératoire est systématique. Ces dernières ont une forte capacité à coloniser les surfaces des biomatériaux ou des tissus endommagés adjacents qui leur fournissent un environnement stable et favorable pour leur développement et leur multiplication [GrNM90, HTBB17, Vand12].

La présence des bactéries entraîne une compétition entre l'hôte et la bactérie pour la colonisation de surface. Cette période de compétition entre l'intégration cellulaire de la surface du matériau et l'adhésion des bactéries est estimée à 6 heures après l'implantation. Deux cas de figures peuvent se produire ici (figure 250). Si les cellules parviennent à occuper la surface pendant cette période, les bactéries n'ont plus de surface à leur disposition et le système immunitaire est plus efficace pour défendre le site (figure 250, (1)). Cependant, si les bactéries parviennent à coloniser la surface, elles y adhèrent et s'isolent dans une matrice de protection appelée biofilm (figure 250, (2)). Un biofilm est un consortium structuré de bactéries intégrées dans une matrice polymère autoproduite constituée de polysaccharide, protéine et d'ADN. Les biofilms bactériens provoquent des infections chroniques car ils montrent une tolérance aux antibiotiques et aux produits chimiques désinfectants. De plus, les biofilms sont assez résistants à la phagocytose et aux autres composants du système de défense de l'organisme. Par conséquent, après leur formation, il est peu probable que les cellules du tissu les chassent et les remplacent. Finalement, même si la surface a été colonisée par un faible nombre de bactéries, ces dernières peuvent se propager rapidement ou encore servir de base pour d'autres types de bactéries [GrNM90, HTBB17, Vand12].

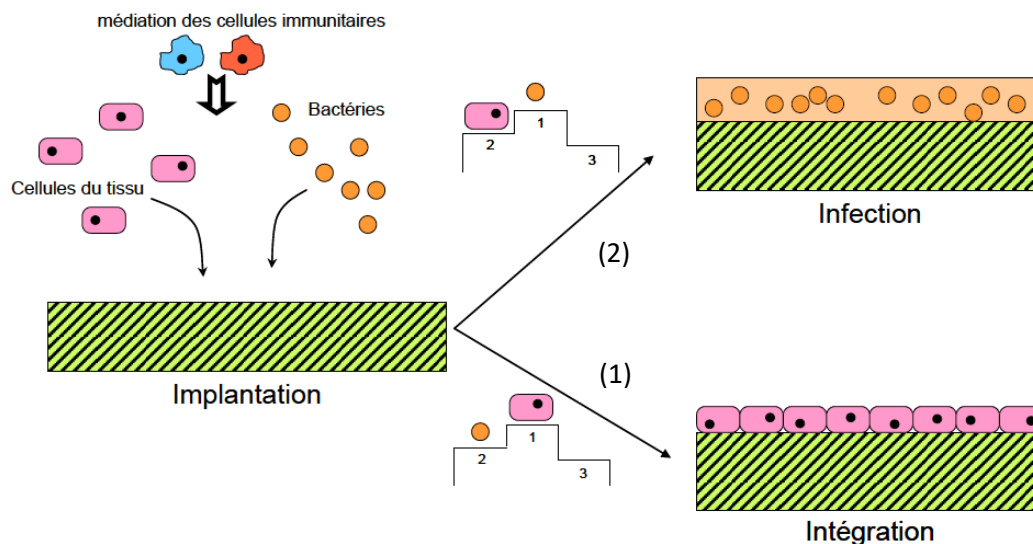


Figure 250 : Compétition entre l'hôte et la bactérie pour la colonisation de surface d'un implant. (1) Occupation de la surface de l'implant par les cellules et (2) colonisation de la surface par les bactéries. Repris de [Vand12].

Afin de limiter la formation de biofilms, il est impératif de faire le maximum pour créer un environnement local favorable à l'hôte et hostile aux microorganismes lors de la chirurgie et de l'application de l'implant. C'est essentiel puisque lorsqu'un implant est utilisé, l'interface entre l'os et ce dernier est la zone où l'infection peut se déclarer. Or cette zone est faiblement vascularisée, ce qui rend les traitements classiques inefficaces. Typiquement les traitements classiques consistent à donner aux patients par voie orale ou sanguine des antibiotiques qui sont des substances naturelles ou synthétiques qui détruisent ou bloquent la croissance des bactéries. Lorsque les antibiotiques sont inefficaces, il est nécessaire d'opérer une seconde fois pour retirer l'implant et le remplacer. De plus, lorsqu'une infection se déclare en site osseux, il devient très difficile de l'éradiquer puisque les micro-organismes peuvent progresser en profondeur et se propager aux tissus osseux environnants. Ce scénario peut parfois mener à l'amputation du membre puisque le remplacement de l'implant ne suffit pas [GrNM90, HTBB17, Vand12].

Afin de limiter l'action des bactéries, les infections et les complications associées, des recherches se sont penchées sur des solutions pour l'implantation de biomatériaux avec effet antibactérien. La présence d'agents antibactériens à même l'implant permettrait de lutter in situ contre les sources d'infections. Les solutions envisagées pour doter les biomatériaux de propriétés antibactériennes sont principalement des modifications de surface [HKNI20, ZCZW09a], l'imprégnation d'antibiotiques [DDMC17, DiSL18, SoLa21] ou encore l'utilisation d'ions et de petites molécules [EIMe17, HTBB17, KGNF08, Vand12].

Les modifications de surface ne sont pas toujours aisées puisque cela implique le greffage de molécules parfois complexes comme des protéines. De plus, la biocompatibilité et/ou la

bioactivité initiale du matériau peuvent être impactées et changées avec la modification de la surface. Par conséquent, traiter la surface du matériau pour le rendre antibactérien n'est pas toujours évident [HKNI20, Vand12, ZCZW09a].

Concernant l'imprégnation d'antibiotiques, le développement des nanotechnologies a permis de développer l'application locale d'antibiotiques et/ou des bactériophages pour traiter les infections des implants. Cette application locale a l'avantage de régler le problème des traitements antibiotiques classiques inefficaces dû à la faible vascularisation des zones d'implantation. Cependant, il a été observé que la concentration bactéricide d'antibiotiques ne se maintient que dans une courte période, ce qui n'est parfois pas suffisant pour lutter contre l'infection. En effet, l'administration locale contrôlée dans le temps reste un défi majeur de l'ingénierie tissulaire. De plus, l'exposition des bactéries à des concentrations insuffisantes d'antibiotiques favorise le développement d'une certaine résistance à ces derniers. Finalement, la majorité des antibiotiques agit spécifiquement sur un seul des processus vitaux de la bactérie. Les mécanismes d'action de ces molécules sont donc aisément contournés par les bactéries et la résistance bactérienne aux antibiotiques est accrue [HTBB17, TXDG16, Vand12].

Afin de lutter contre les inconvénients des modifications de surface et de l'imprégnation d'antibiotiques, de plus en plus d'études se penchent sur des alternatives antibactériennes à large spectre d'action, efficaces sur une grande sélection de bactéries, en utilisant des ions et petites molécules spécifiques. Concernant les phosphates de calcium, l'enrichissement de ces derniers avec des ions antibactériens semble être une voie prometteuse, essentiellement avec les phosphates de calcium résorbables. En effet, la résorption progressive de l'implant permettrait de relarguer au fur et à mesure et au niveau du site de l'implant ces ions antibactériens piégés au sein de la structure du matériau. Cette stratégie aurait l'avantage de s'affranchir des inconvénients des autres solutions envisagées citées plus haut pour doter les biomatériaux de propriétés antibactériennes, notamment la difficulté de mettre en place une application locale et continue d'agents antibactériens [GUNE15, GVDM18, HKNI20, HZZM15, LZZZ18, Vand12].

Il existe différents candidats antibactériens pour l'enrichissement de phosphates de calcium avec notamment des ions métalliques comme Ag^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} , $\text{Au}^{+}/^{3+}$, Nb^{5+} et Al^{3+} . De plus, les petites molécules que sont le monoxyde d'azote (NO) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) sont également des candidats potentiels. Du fait de leurs propriétés oxydantes, ces dernières peuvent infliger aux cellules bactériennes un stress oxydatif qui leur est toxique [Vand12].

Il est clair que l'activité antibactérienne de ces différents éléments et molécules est dépendant des conditions physico-chimiques (concentration et pH, notamment), biologiques (site de

l'implantation et interactions cellulaires) et des espèces bactériennes en présence [BPGG15, HZZM15, Vand12].

Annexe 3 : applications du β -TCP

A.3.1. Infections : transporteurs de médicaments

Les substituts osseux en β -TCP peuvent être utilisés comme support pour la délivrance locale et contrôlée de molécules thérapeutiques comme les antibiotiques ou des facteurs de croissance. La charge de ces molécules sur des macroporeux vise à promouvoir la réparation biologique, en fournissant un soutien pour le traitement et la diminution des complications post chirurgicales. En effet, un des grands défis de l'implantation de substituts osseux est de pouvoir contrôler l'infection due à la charge bactérienne, qui peut créer des problèmes immunitaires et finalement entraîner le rejet de l'implant, comme expliqué au point A.2.5. L'incorporation de médicaments antibiotiques à des implants macroporeux et leur libération contrôlée sur le long terme ont été suggérées comme solution pour lutter contre les infections et remplacer les traitements classiques inefficaces [GKIW18, KuDa05].

Le chargement de céramiques biomimétiques avec des molécules thérapeutiques peut être effectué par différentes techniques classées dans les groupes suivants : adsorption, piégeage physique et liaison covalente (figure 251).

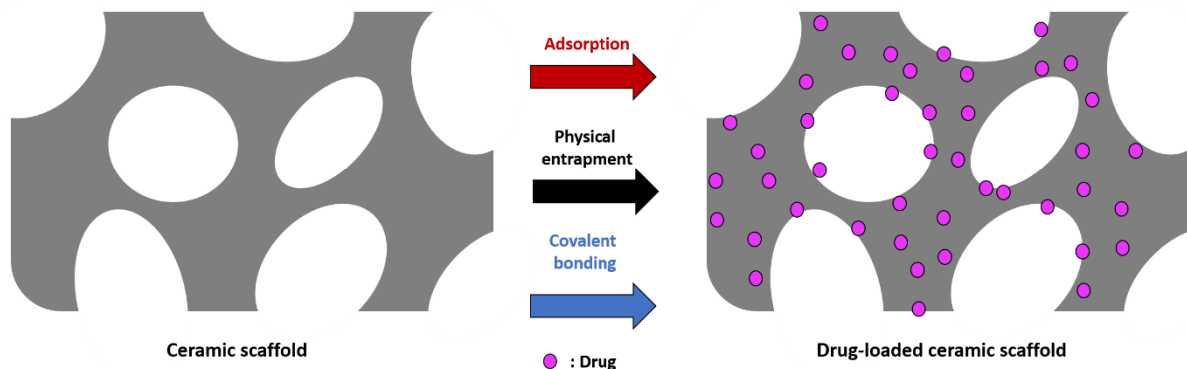


Figure 251: Les techniques de chargement de céramiques biomimétiques avec des agents thérapeutiques / médicaments. Inspiré de [SoLa21].

Dans l'optique de prévenir l'infection après l'insertion d'un implant osseux, Silverman *et al.* [SLHL07], notamment, ont utilisé des macroporeux en β -TCP comme support pour un système de délivrance locale et contrôlée d'antibiotique (gentamicine). L'antibiotique a été incorporé dans le macroporeux en utilisant du sang coagulé ou de la moelle osseuse comme liant. Les résultats ont montré la libération au sein du site d'implantation avec des profils de libération longs et des quantités importantes d'antibiotique libérées jusqu'à 2 semaines [SLHL07].

A.3.2. Applications dentaires

Concernant les applications dentaires, un exemple d'utilisation du β -TCP est le traitement de la maladie parodontale, une maladie d'origine infectieuse qui touche et détruit les tissus de

soutien des dents que sont les gencives et les os. Les maladies parodontales sont des pathologies répandues avec 50% d'adultes souffrant d'un grave problème de perte d'attache

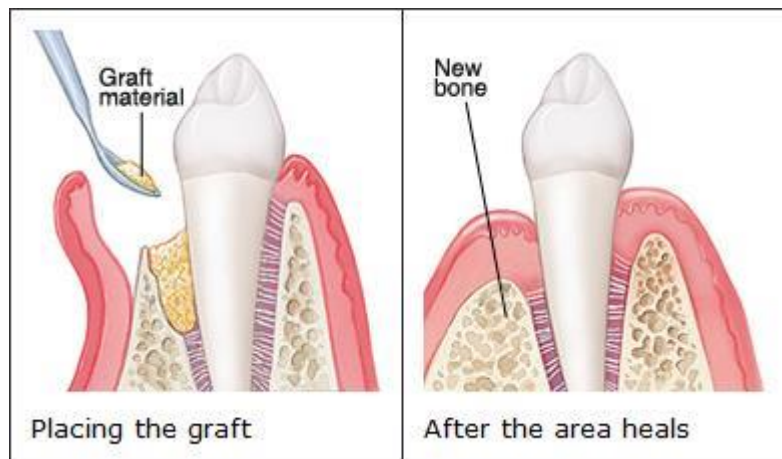


Figure 252 : Placement d'un matériel de greffe dans une gencive avec perte osseuse importante afin de fournir une plate-forme pour la croissance de nouveaux os. Repris de [WEB16].

parodontale en France. Le biofilm dentaire provoque une réponse inflammatoire menant à la destruction du tissu assurant le soutien de la dent dans la cavité buccale, tout en créant des poches parodontales dont la profondeur est relative à la sévérité de la maladie parodontale [GKIW18]. Les défauts parodontaux engendré par cette maladie peuvent être traités par une greffe osseuse synthétique, comme des granules de β -TCP, et conduire à une amélioration quelques mois après la chirurgie [AbAE10, VaCh17]. Typiquement, le matériel de greffe est implanté dans la zone de perte osseuse afin de servir de support pour la croissance de nouveaux os (figure 252). Dans le cas du β -TCP, la greffe peut se dissoudre et n'a donc pas besoin d'être enlevée après la guérison [VaCh17].

A.3.3. Applications orthopédiques

Fusion spinale

Dans le cas d'applications orthopédiques, un des exemples d'utilisation du β -TCP le plus connu est la fusion spinale ou fusion vertébrale.

La fusion spinale est une intervention chirurgicale utilisée pour corriger les problèmes au niveau des vertèbres. Il s'agit essentiellement d'un processus de « soudure ». L'idée de base est de fusionner deux vertèbres ou plus afin qu'elles guérissent en un seul os solide. Ceci est fait pour éliminer les mouvements douloureux ou pour rétablir la stabilité de la colonne vertébrale. La fusion spinale élimine le mouvement entre les vertèbres et il empêche également l'étirement des nerfs, des ligaments et des muscles environnants. C'est une option lorsque le mouvement est la source de la douleur ou lorsqu'une partie de la colonne vertébrale est arthritique ou instable en raison de blessures, de maladies, ou vieillissement.

Le principe de cette intervention est que si les vertèbres douloureuses ne bougent pas, cela devrait soulager les douleurs [WEB17] [WEB18].

Une fusion intercorps est un type de fusion spinale qui consiste à retirer le disque intervertébral de l'espace disque. Lorsque l'espace disque a été dégagé, le chirurgien implante un espaceur entre les deux vertèbres adjacentes (figure 253). Cet espaceur, ou « cage », est un petit dispositif cylindrique creux qui peut être fait de métal, de polymère, de céramique ou d'une fusion de différents matériaux. Deux matériaux couramment utilisés sont le titane et le polyéthylène téréphtalate (PEEK). Les cages ont un centre creux, qui est rempli d'un matériau favorisant la croissance osseuse, tel qu'une autogreffe, une allogreffe ou encore des matériaux synthétiques comme le β -TCP. Le développement de matériaux synthétiques est particulièrement intéressant pour éliminer le besoin de greffe osseuse et de réduire les complications possibles (infection, saignements, douleur,...). En effet, par le passé, la greffe osseuse était prélevée sur le bassin du patient, ce qui nécessitait une incision supplémentaire pendant l'opération [WEB17] [WEB18].

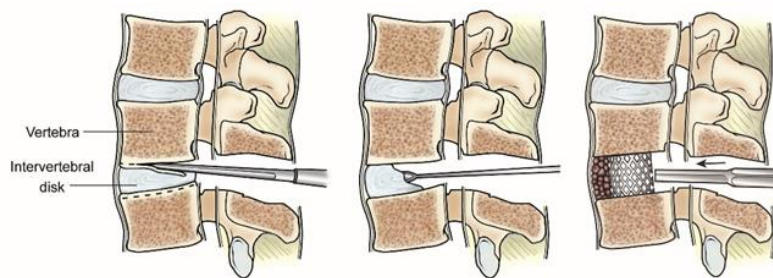


Figure 253 : Illustration montrant une procédure de fusion intercorps où le disque intervertébral affaibli est retiré et remplacé par un espaceur ou « cage » [WEB18].

Le matériau de greffe osseuse naturel ou synthétique favorise la guérison osseuse et facilite la fusion. Une fois la cage placée dans l'espace disque, le chirurgien peut ajouter de la stabilité en utilisant des vis et des tiges métalliques pour maintenir la cage en place. Le but de l'utilisation des cages est souvent de restaurer la hauteur du disque perdu résultant d'un disque effondré et de soulager la pression sur les racines nerveuses. La hauteur du disque perdu est restaurée lorsque la cage est insérée dans l'espace entre les deux vertèbres. La greffe osseuse, qui a été soigneusement emballée dans et autour de la cage, commence à croître à travers les murs perforés de celle-ci et éventuellement à former un lien solide tenant les vertèbres ensemble [WEB17] [WEB18].

Mobbs *et al.* [MoCD12] ont notamment évalué les propriétés et l'efficacité d'un macroporeux de BCP contenu dans une cage en PEEK dans le cas d'une fusion spinale (figure 254). Ils ont montré que cette combinaison était un implant efficace pour une utilisation en chirurgie cervicale avec des taux de fusion élevés et des résultats cliniques satisfaisants.



Figure 254 : Macroporeux de BCP contenu dans une cage en polyétheréthércétone (PEEK) dans le cas d'une fusion spinale. Repris de [MoCD12].

Ostéotomie tibiale à coin ouvert

Un autre exemple d'application orthopédique pour le β -TCP est l'ostéotomie tibiale à coin ouvert (*Open Wedge Tibial Osteotomy, OWTO*) qui est un moyen classique de traiter l'arthrose médiale du genou ou la déformation varus, par exemple [GKIW18]. L'ostéotomie ou la « coupe osseuse » enlève une section d'os près d'une articulation endommagée. Cela déplace le poids loin du cartilage endommagé à une zone avec un cartilage plus sain, soulageant temporairement la douleur (figure 255 (a) et (b)). Cette procédure est généralement effectuée sur le genou pour les patients plus jeunes qui souhaitent reporter la chirurgie de remplacement articulaire ou dont l'arthrite ne touche qu'un côté du genou.

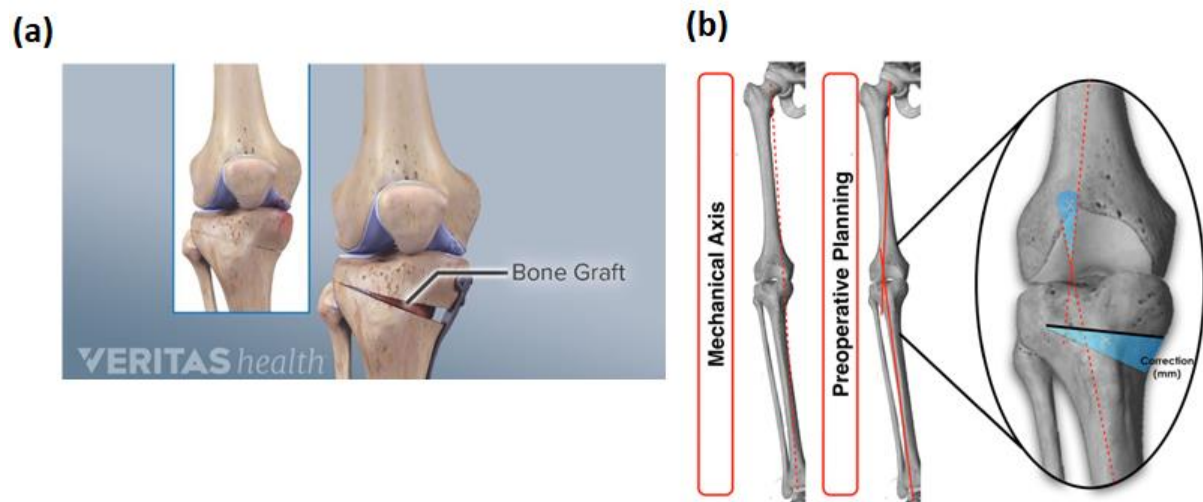


Figure 255: (a) Procédure de chirurgie d'ostéotomie du genou (repris de [WEB19]) et (b) Représentation schématique de la correction proposée pour une ostéotomie médiale d'ouverture de coin pour guérir un mal alignement varus (repris de [CDMM16])

Au cours d'une ostéotomie tibiale, un coin d'os est enlevé au tibia pour réaligner l'articulation du genou, soulager la douleur et rétablir l'équilibre du genou. Une ostéotomie de coin d'ouverture implique une incision à l'intérieur du genou pour créer une brèche d'os dans le

tibia qui peut être laissée ouverte, ou remplie d'autogreffe ou d'allogreffe (figure 255 (b)) [GTHB05]. En effet, pour améliorer la guérison osseuse et augmenter la stabilité mécanique initiale, une ostéotomie tibiale à coin ouvert peut nécessiter l'application d'une greffe osseuse pour combler l'écart d'ostéotomie [HYBS16]. Beaucoup de chirurgiens préfèrent remplir avec des matériaux d'os ou de céramique. Divers arguments ont été utilisés tels que la diminution de la perte de sang locale, l'augmentation de la stabilité mécanique, ou l'augmentation de la guérison osseuse [HWAH04]. En outre, des substituts osseux non résorbables ou résorbables peuvent être utilisés. La greffe est maintenue en place avec une plaque métallique et des vis. Une ostéotomie de coin de fermeture implique une incision sur le côté latéral du genou et enlève un petit coin de l'os du tibia avant de rattacher les deux extrémités restantes avec une plaque de métal et des vis [CDMM16] et [WEB19].

Le β -TCP est un substitut très prometteur pour ce genre de chirurgie puisqu'à la fois sa composition chimique et sa porosité facilitent la croissance osseuse. Sa résorption progressive après implantation est également un avantage non négligeable. Plusieurs recherches ont montré les bienfaits du β -TCP pour l'ostéotomie tibiale à coin ouvert. Gaasbeek *et al.* [GTHB05] ont réalisé une étude histologique sur des biopsies osseuses de 16 patients traités par une ostéotomie tibiale pour une arthrose médiale du genou. Les ostéotomies à coin ouvert ont été remplies d'un coin de remplacement osseux en β -TCP (figure 256). L'histologie a montré une bonne résorption du β -TCP avec une incorporation complète et un remodelage de l'os nouveau. Ce dernier apparaît donc comme un matériau de remplacement osseux idéal dans ce cas bien précis [GTHB05].

De leur côté, van Hemert *et al.* [HWAH04] ont étudié la capacité de deux formes de substituts osseux de β -TCP à favoriser la cicatrisation osseuse dans l'ostéotomie tibiale à coin ouvert en examinant les radiographies de 27 ostéotomies. Des coins macroporeux (figure 257) et des granules ont été comparés comme matériau de remplissage en termes de taux de cicatrisation et de remodelage osseux, à des intervalles postopératoires spécifiques. Une bonne cicatrisation osseuse a été trouvée dans l'OWTO pour à la fois des coins et des granules de TCP. Aucune différence dans le taux de cicatrisation osseuse et le remodelage osseux n'a été repérée en comparant les deux formes de substitut osseux [HWAH04].

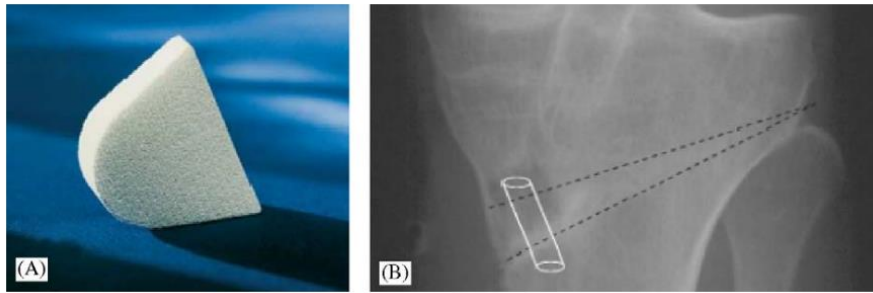


Figure 256 : Un poreux de β -TCP réalisé pour une opération d'OWTO (chronOSTM, Synthes Biomaterials, Suisse). Repris de [GTHB05].



Figure 257 : Macroporeux et granules de β -TCP (chronOS[®]) utilisés pour une OWTO. Repris de [HWAH04].

Annexe 4 : Théorie sur la rhéologie pour le robocasting

Comme mentionné plus haut, la rhéologie des pâtes produite est un point critique pour l'optimisation de l'impression de pièces par robocasting. Le comportement rhéologique a été étudié avec un rhéomètre Haake Mars III (ThermoFisher Scientific), utilisant une configuration cône-plan 1° , à une température régulée de 20°C (figure 258 (a)). Ce rhéomètre permet la réalisation d'essais soit en rotation simple, soit en oscillation (figure 258 (a)). Les tests en rotation permettent de déterminer la viscosité à une température spécifique, en fonction de la vitesse de cisaillement tandis que les tests en oscillation permettent de prédire le comportement viscoélastique de l'échantillon, notamment son passage de l'état « solide » à l'état « liquide » [BaHW98].

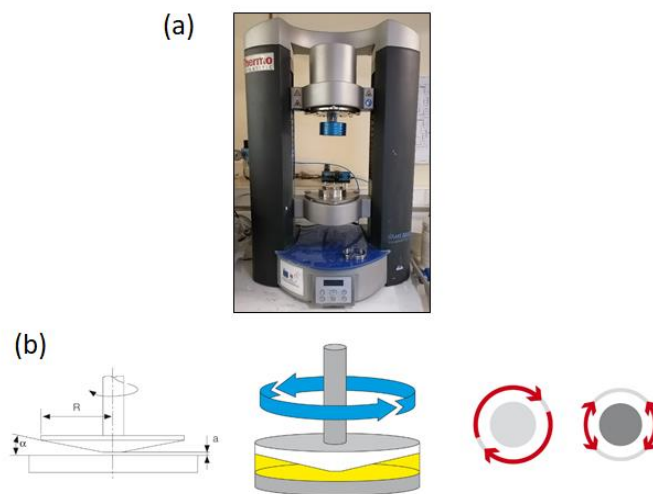


Figure 258 : (a) Photographie du rhéomètre et (b) schématisation de la configuration ainsi que des rotations possibles du rhéomètre. Issus de [WEB10].

Le modèle dit à deux plaques est utilisé pour définir les paramètres rhéologiques nécessaires à une description du comportement de l'écoulement (figure 259). Dans ce modèle, un cisaillement est appliqué à l'échantillon pris entre les deux plaques du rhéomètre. La plaque fixe inférieure est montée sur un support très rigide, et la plaque supérieure peut être déplacée parallèlement à la plaque inférieure [BaHW98].

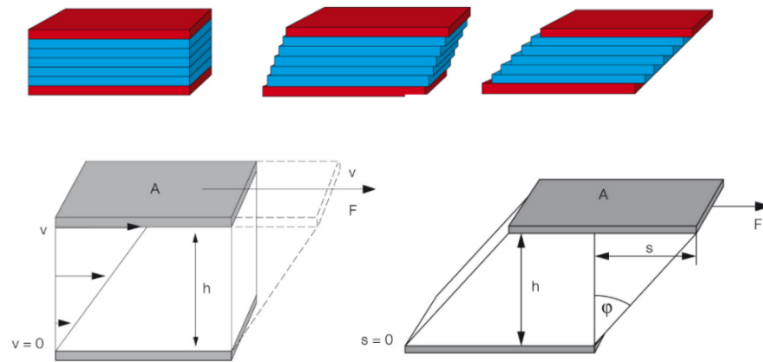


Figure 259 : Modèle à deux plaques pour les essais de cisaillement : le cisaillement est appliqué à l'échantillon pris en tenaille entre les deux plaques lorsque la plaque supérieure est mise en mouvement, tandis que la plaque inférieure est immobile.

A = surface de cisaillement, h = intervalle de cisaillement, F = force de cisaillement, s = déplacement, ϕ = angle de déplacement et v = vitesse [WEB10].

Afin de caractériser la rhéologie de l'échantillon, différentes grandeurs doivent d'abord être définies : la contrainte de cisaillement, le taux de cisaillement, la viscosité, déformation de cisaillement et le module de cisaillement.

La contrainte de cisaillement (notée τ) est définie comme le rapport de la force F (en Newton) appliquée tangentiellement à la surface d'application du matériau A (en m^2) (figure 259). Son unité est le N/m^2 ou le Pascal (Pa). Le rhéomètre enregistre la force de cisaillement via le couple à chaque point de mesure [BaHW98].

Le taux de cisaillement (noté $\dot{\gamma}$) est la déformation rapportée au temps et est défini comme le rapport de la vitesse v (en m/s) et de l'intervalle de cisaillement h (en m) (figure 259). Le rhéomètre enregistre la vitesse de rotation à chaque point de mesure. La taille de l'intervalle de cisaillement est également connue pour le système de mesure utilisé. L'unité du taux de cisaillement est le s^{-1} [BaHW98].

La viscosité dynamique (notée η) est le rapport entre la contrainte de cisaillement et le taux de cisaillement. Son unité est donc le $Pa \cdot s$ et elle caractérise la résistance à l'écoulement laminaire d'un fluide incompressible [BaHW98].

La déformation de cisaillement (notée γ) est définie comme le rapport entre le déplacement s (en m), et la hauteur du liquide h (en m) (figure 259). Cette grandeur est sans dimension mais peut-être exprimé en pourcentage [BaHW98].

Finalement, le module de cisaillement (noté G) est défini comme le rapport entre la contrainte de cisaillement (τ) et la déformation de cisaillement (γ). Son unité est le Pascal. Plus la valeur de G est élevée, plus le matériau est rigide [BaHW98].

Les définitions des différentes grandeurs sont reprises ci-dessous :

Contrainte de cisaillement : $\tau = F / A$ (en Pa)

Taux de cisaillement : $\dot{\gamma} = v / h$ (en s^{-1})

Viscosité dynamique : $\eta = \tau / \dot{\gamma}$

Déformation de cisaillement : $\gamma = s / h$ (sans unité)

Module de cisaillement : $G = \tau / \gamma$ (en Pa)

Dans le cadre de ce travail, trois tests rhéologiques différents ont été effectués. Le premier type de test consiste à mesurer la viscosité dynamique, η , en fonction de la contrainte ou du taux de cisaillement. Ceci est réalisé par des tests de rotation pour lesquels le taux de cisaillement varie entre 0,1 et 100 s^{-1} . Ce type de test permet de savoir si l'échantillon testé est rhéofluidifiant, rhéoépaississant ou newtonien (figure 260). Un fluide newtonien est caractérisé par une viscosité constante quel que soit le taux de cisaillement appliqué alors qu'un fluide rhéoépaississant va voir sa viscosité augmenter avec le taux de cisaillement. Un fluide rhéofluidifiant est idéal pour le robocasting car sa viscosité diminue avec le taux de cisaillement appliqué.

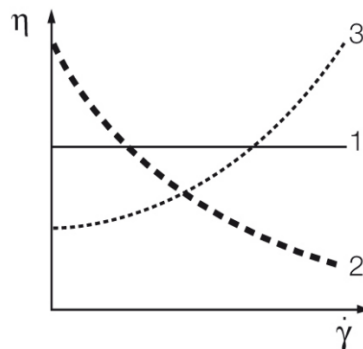


Figure 260 : Evolution de la viscosité dynamique en fonction du taux de cisaillement pour (1) un fluide newtonien ; (2) un fluide rhéofluidifiant et (3) un fluide rhéoépaississant [WEB10].

Les deux autres types de tests réalisés pour caractériser les pâtes de robocasting se font par test en oscillation puisqu'ils permettent d'analyser le comportement viscoélastique des suspensions. De nombreux matériaux présentent un mélange de comportement visqueux et élastique lorsqu'ils sont cisailés. Le modèle à deux plaques peut également être utilisé pour expliquer les tests oscillatoires (figure 261). De la même manière que pour les tests de rotation, un échantillon est cisailé tout en étant pris entre deux plaques, la plaque supérieure se déplaçant et la plaque inférieure restant immobile. Une tige de poussée montée sur une roue motrice déplace la plaque supérieure d'avant en arrière parallèlement à la plaque inférieure. Le test en oscillation se différencie du test en rotation par une déformation sinusoïdale contrôlée. En effet, lorsque la roue motrice bouge, la déformation tracée en

fonction du temps donne une courbe sinusoïdale avec l'amplitude de déformation (figure 261). Or une courbe sinusoïdale est déterminée par son amplitude et sa période d'oscillation. La trajectoire de déformation de la plaque mobile supérieure est mesurée et évaluée rhéologiquement en tant que déformation de cisaillement γ . Lorsque la roue motrice bouge, la déformation tracée en fonction du temps donne une courbe sinusoïdale avec l'amplitude de déformation γ_A (figure 261) [BaHW98, DeGi21].

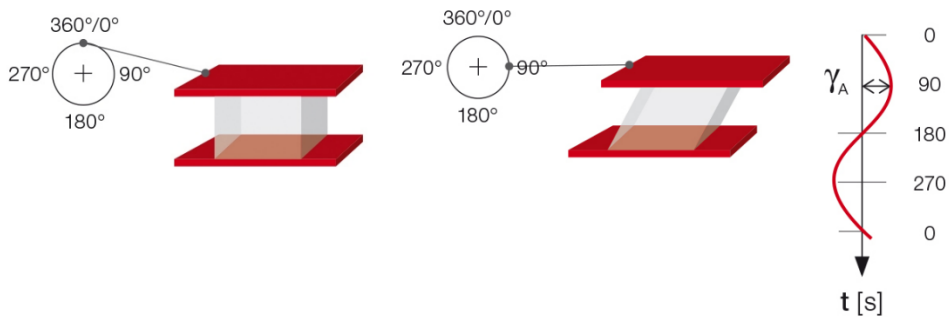


Figure 261 : Test en oscillation illustré par le modèle des deux plaques avec des mouvements de la plaque supérieure oscillant à différentes positions angulaires comprises entre 0 et 360°. La valeur de déformation en fonction du temps avec l'amplitude γ_A de la plaque supérieure forme une courbe sinusoïdale [WEB10].

De plus, la force qui agit sur la plaque inférieure fixe est mesurée. Cette force est nécessaire pour maintenir la plaque inférieure en position. Le signal est évalué rhéologiquement en tant que contrainte de cisaillement τ . Si l'échantillon n'est pas contraint par une déformation trop importante, le diagramme résultant au cours du temps est une courbe sinusoïdale de la contrainte de cisaillement d'amplitude τ_A (figure 262 (a)). Ainsi, les deux courbes sinusoïdales, la déformation et la contrainte de cisaillement, oscillent avec la même fréquence. Cependant, si une contrainte trop importante est appliquée, la structure interne de l'échantillon est détruite et la courbe de déformation résultante n'est plus sinusoïdale (figure 262 (b)) [BaHW98, DeGi21].

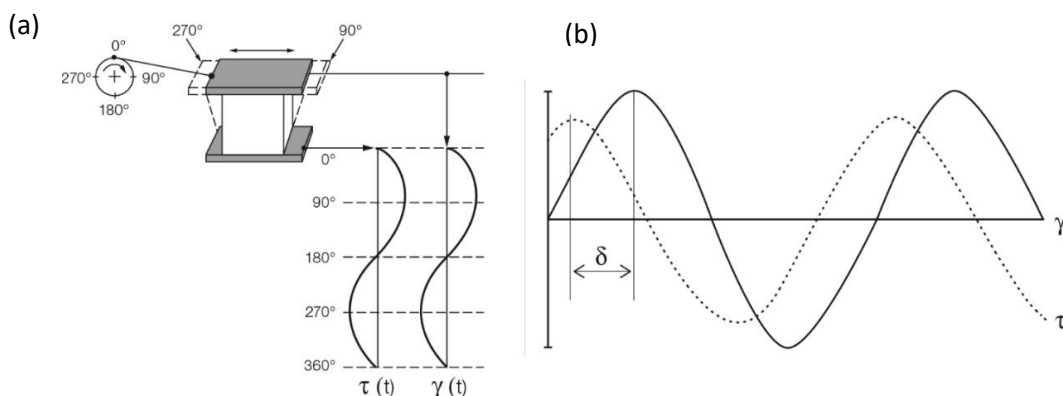


Figure 262 : (a) test en oscillation pour un comportement idéalement élastique où il n'y a pas de décalage entre les courbes sinusoïdales de la déformation de cisaillement γ et la contrainte de cisaillement résultante τ . (b) test en oscillation de comportement viscoélastique avec un déphasage entre les deux courbes sinusoïdales [WEB10].

Pour un échantillon complètement rigide, il n'y a pas de décalage temporel entre les deux courbes sinusoïdales. Or, la plupart des matériaux présentent un comportement viscoélastique. Dans ce cas, les courbes sinusoïdales de la contrainte appliquée et de la déformation présentent un décalage temporel (figure 262). Ce décalage est appelé déphasage (noté δ , « delta ») et est toujours compris entre 0° et 90° , 0° correspondant à un comportement de déformation idéalement élastique et 90° à un comportement d'écoulement idéalement visqueux. Toutes sortes de comportements viscoélastiques existent entre ces deux extrêmes. Pour l'état fluide, δ est compris entre 45° et 90° . Dans ce cas, la matière au repos est fluide. Pour l'état solide de type gel, δ est compris entre 0° et 45° . Dans ce cas, le matériau au repos est solide, tel que des pâtes, des gels ou d'autres matières rigides et solides [BaHW98].

Afin de caractériser le comportement des échantillons analysés, la loi d'élasticité pour les tests de cisaillement en oscillation est définie par le module de cisaillement complexe G^* qui décrit l'ensemble du comportement viscoélastique d'un matériau. G^* est défini comme le rapport entre l'amplitude de contrainte de cisaillement τ_A (en Pa) et l'amplitude de déformation γ_A (sans dimension) et son unité est le Pascal [BaHW98].

Le déphasage est déterminé pour chaque point de mesure. Cet angle δ est placé sous le vecteur G^* de la manière décrite à la figure 263 [BaHW98].

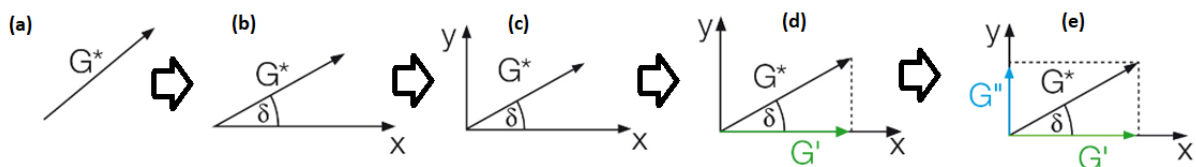


Figure 263 : Développement d'un diagramme vectoriel en cinq étapes utilisant les paramètres suivants : (1) La longueur du vecteur comme quantité totale du module de cisaillement complexe G^* , (2) l'angle de déphasage δ définissant la position de l'axe x, (3) axe y perpendiculaire, (4) division de G^* en portions G' sur l'axe x et (5) G'' sur l'axe y [WEB10].

A la figure 263, l'axe des x est étendu à partir de l'autre extrémité de l'angle vers la droite et l'axe des y est tracé vers le haut perpendiculairement à l'axe des x. La partie de la valeur G^* qui s'étend le long de l'axe x est la partie élastique du comportement viscoélastique présentée comme G' tandis que la partie du vecteur G^* qui est projetée sur l'axe y est la partie visqueuse G'' . Cela signifie que le diagramme vectoriel complet est une présentation de G^* et δ , ainsi que de G' et G'' (figure 263 (e)). Le module de stockage G' (en Pa) représente la partie élastique du comportement viscoélastique et décrit le comportement à l'état solide d'un matériau viscoélastique. Le module de perte G'' (en Pa) caractérise la partie visqueuse du comportement viscoélastique et décrit le comportement à l'état liquide d'un matériau viscoélastique. Le module de stockage G' représente l'énergie de déformation stockée et le

module de perte G'' caractérise l'énergie de déformation dissipée par frottement interne lors de l'écoulement. Les solides viscoélastiques avec un G' supérieur à G'' ont un module de stockage plus élevé que le module de perte. Ceci est dû à des liens à l'intérieur du matériau, par exemple des liaisons chimiques ou des interactions physico-chimiques (figure 264 (a)). D'autre part, les liquides viscoélastiques avec un G'' supérieur à G' ont un module de perte plus élevé que le module de stockage. La raison est que, dans la plupart de ces matériaux, il n'y a pas de liaisons aussi fortes entre les particules (figure 264 (b)) [BaHW98].

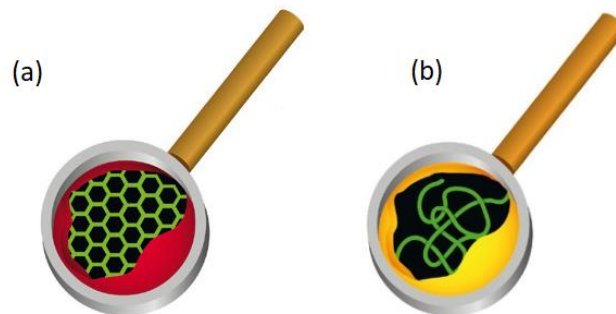


Figure 264 : (a) Représentation d'un solide viscoélastique qui est principalement constitué de molécules liées chimiquement ou de structures avec d'autres forces d'interaction fortes ; (b) représentation d'un liquide viscoélastique qui est généralement composé de molécules individuelles principalement non liées et qui peuvent présenter un certain enchevêtrement [WEB10].

Ces deux modules G' et G'' ont une importance capitale dans la caractérisation des pâtes de robocasting et l'extrusion de ces dernières. En effet, le comportement visqueux résulte de la friction interne entre les composants d'un fluide en écoulement. Ce frottement s'accompagne toujours d'un développement de la chaleur de friction dans l'échantillon et, par conséquent, de la transformation de l'énergie de déformation en énergie thermique. Cette partie de l'énergie est absorbée par le matériau et est donc dissipée. En revanche, la partie élastique de l'énergie est stockée dans le matériau déformé en étendant et en étirant les structures internes sans trop solliciter les interactions et sans trop étirer ou détruire le matériau. Lorsque la contrainte sur le matériau est relâchée, cette énergie stockée agit comme une force motrice pour reformer la structure dans sa forme originale. C'est ce comportement que les pâtes de robocasting doivent idéalement posséder [BaHW98].

Le meilleur moyen pour déterminer les modules G' et G'' est de réaliser des tests en oscillation de balayage d'amplitude. Ce type d'essai oscillatoire utilise une amplitude croissante tout en maintenant la fréquence à une valeur constante (figure 265 (a)) pour sonder les propriétés de l'échantillon telles que la stabilité rhéologique. Le balayage d'amplitude est notamment très utile pour déterminer correctement la région viscoélastique linéaire (LVER). Les résultats des mesures en balayages d'amplitude sont généralement présentés sous forme de diagramme avec la déformation ou la contrainte de cisaillement tracée sur l'axe des x et les modules de

stockage G' et de perte G'' tracés sur l'axe des y (en échelle logarithmique, figure 265 (b) et (c)) [BaHW98].

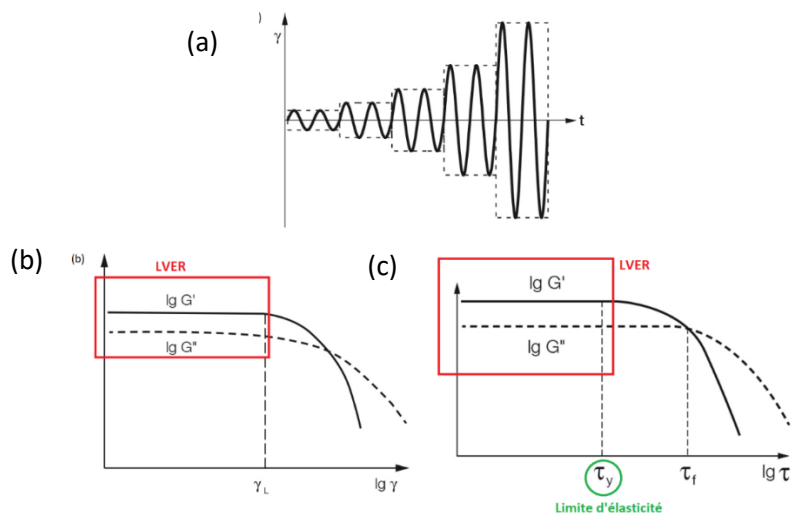


Figure 265 : (a) Représentation schématique du fonctionnement d'un test oscillatoire en balayage d'amplitude et (b) résultats d'un balayage d'amplitude avec les logarithmes des modules G' et G'' en fonction de la déformation ou de la contrainte de cisaillement [WEB10].

Dans ces tests, la région LVER est d'abord déterminée. La région LVER indique la plage dans laquelle le test peut être effectué sans détruire la structure de l'échantillon. C'est la région représentée sur le côté gauche du diagramme (figure 265 (b), cadre rouge), c'est-à-dire la plage avec les valeurs de déformation les plus faibles. Les valeurs de G' et G'' dans la région LVER indiquent le caractère viscoélastique du matériau. Si G' est supérieur à G'' , alors le matériau présente une structure de type gel ou solide et peut être qualifié de matériau solide viscoélastique. Cependant, si G'' est supérieur à G' , le matériau présente une structure fluide et peut être qualifié de liquide viscoélastique [BaHW98].

Il est également primordial de déterminer la limite d'élasticité des pâtes de robocasting produites pour s'assurer qu'elles conviennent à ce type de mise en forme. La limite d'élasticité (*Yield stress*, τ_0 , τ_y ou σ_y , en Pa) est la valeur de contrainte de cisaillement la plus basse au-dessus de laquelle un matériau se comportera comme un fluide, et en dessous de laquelle le matériau agira comme une matière solide. C'est donc la force minimale qui doit être dépassée pour casser la structure d'un échantillon au repos, et ainsi le faire s'écouler. Au repos, la structure d'un matériau viscoélastique peut être imaginée comme étant un réseau physico-chimique stable, tridimensionnel et cohérent de forces interagissant entre les composants individuels de l'échantillon. Une fois la limite d'élasticité dépassée, cette structure s'effondre et le matériau peut commencer à s'écouler (figure 266) [BaHW98].

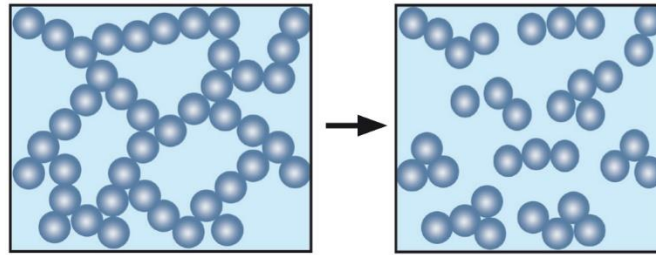


Figure 266 : Représentation schématique de l'écoulement d'un matériau une fois la limite d'élasticité dépassée et effondrement du réseau tridimensionnel stable [WEB10].

La limite d'élasticité peut être déterminée de la même manière que les modules G' et G'' par les tests en oscillation de balayages d'amplitude. En effet, la limite d'élasticité, τ_y , est la valeur de la contrainte de cisaillement à la limite de la région LVER (figure 265 (b)) [BaHW98].

Concernant la thixotropie, cette dernière est définie comme l'aptitude de certains fluides et gels à devenir moins visqueux lorsqu'une force constante est appliquée et à voir leur viscosité revenir à l'état initial dans un laps de temps approprié après réduction de la force. La thixotropie est donc un phénomène dépendant du temps. De plus, plus la force appliquée est élevée, plus la viscosité diminue. Dans les matériaux thixotropes, la résistance structurelle diminue lors du cisaillement et se rétablit complètement après une certaine période de repos. La période de repos nécessaire à la récupération dépend fortement de l'utilisation prévue du matériau et doit être définie avant le test de thixotropie par des tests en oscillation pour déterminer la région LVER, notamment [BaHW98]. Le comportement thixotrope est critique en robocasting afin de pouvoir produire des structures tridimensionnelles autoportantes qui ne vont pas s'affaisser sur leur propre poids. En effet, lors de l'extrusion, les pâtes de robocasting sont inévitablement soumises à une déformation et doivent pouvoir reprendre leur rigidité initiale une fois déposées. Typiquement, les tests de thixotropie peuvent être réalisés avec rhéomètre en rotation ou en oscillation. Habituellement, des tests en oscillation par intervalles sont utilisés pour évaluer la rupture de la structure interne d'un matériau sous fort cisaillement et sa récupération de viscosité ultérieure. Les différents intervalles des tests par intervalles sont généralement au nombre de trois (figure 267). Le premier intervalle simule le comportement au repos à faible déformation dans la région LVER par l'application d'un cisaillement très faible. Le deuxième intervalle simule la rupture structurelle du matériau lors de l'application d'une contrainte de cisaillement bien au-delà de la région LVER. Finalement, le troisième intervalle simule la régénération structurelle au repos en utilisant la même valeur de déformation faible que dans le premier intervalle d'essai (figure 267 (a)) [BaHW98].

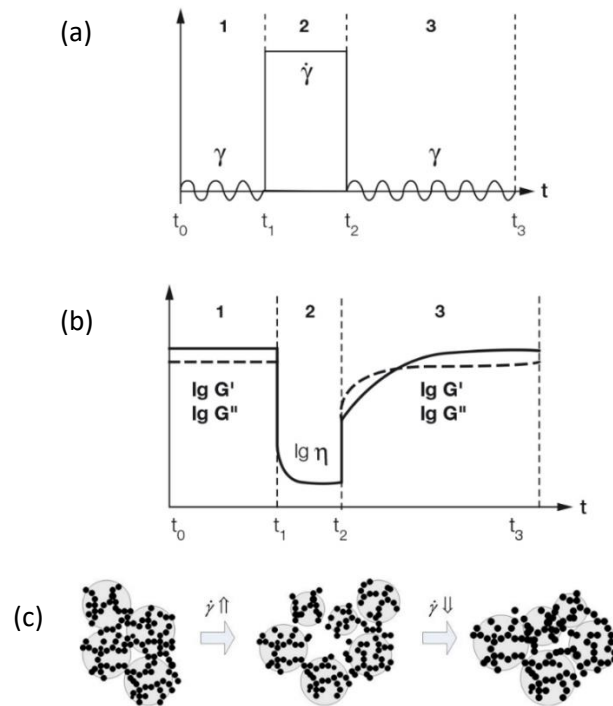


Figure 267: (a) et (b) Illustrations schématiques du déroulement d'un test de thixotropie à trois intervalles pour un fluide rhéofluidifiant et (c) le comportement du matériau testé lors de type de test. Repris et modifié de [ZhSm11] et [WEB10].

Les résultats des tests de thixotropie sont généralement présentés sous forme de fonctions dépendantes du temps de G' et G'' (figure 267 (b)). La figure 267 (b) montre une structure solide dans le premier intervalle de test (avec G' supérieur à G''), une structure liquide dans le deuxième intervalle (avec G'' supérieur à G'), et enfin une structure solide à nouveau après avoir dépassé le point de croisement où G' est égal à G'' [BaHW98].

Annexe 5 : Communications scientifiques

Articles dans un journal international avec comité de relecture

N. Somers, F. Jean, M. Lasgorceix, H. Curto, G. Urruth, A. Thuault, F. Petit, A. Leriche, Influence of dopants on thermal stability and densification of β -tricalcium phosphate powders, Open Ceramics (September 2021) 100168. <https://doi.org/10.1016/j.oceram.2021.100168>.

C. Goutagny, S. Hocquet, D. Hautcoeur, M. Lasgorceix, **N. Somers**, A. Leriche, Development of calcium phosphate suspensions suitable for the Stereolithography process, Open Ceramics (September 2021) 100167. <https://doi.org/10.1016/j.oceram.2021.100167>.

Chapitres d'encyclopédie :

N. Somers, M. Lasgorceix, Surface Treatment of Bioceramics, Encyclopedia of Materials: Technical Ceramics and Glasses (2021). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818542-1.00032-1>.

N. Somers, M. Lasgorceix, Overview of Substitutes for Bone Replacement: Natural and Synthetic Products, Encyclopedia of Materials: Technical Ceramics and Glasses (2021). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818542-1.00052-7>.

Conférences internationales

Communications par affiches

Young Ceramists Additive Manufacturing Forum (yCAM) 2019, Mons

Workshop for Young Researchers in Ceramics and Glasses for Medical Applications 2019, Madrid

Young Ceramists Additive Manufacturing Forum (yCAM) 2020, virtuel

The Materials Science & Technology (MS&T) technical meeting 2021 (Columbus), virtuel

Communications orales

16th International Conference of the European Ceramic Society 2019, Turin, Italy

44th International Conference and Expo on Advanced Ceramics and Composites (ICACC 2020), Daytona Beach, Florida (USA)

96th Annual Meeting of the Deutsche Keramische Gesellschaft (DKG / German Ceramic Society) –
Présentation orale

The 8th International Congress on Ceramics (ICC8)

Conférences nationales

Communications par affiches

Belgian Ceramic Society Annual meeting 2018, Liège

Mardi des chercheurs 2019, Université de Mons

3rd BIOMAT congress Materials for Health 2019, La Grande Motte

Mardi des chercheurs 2021, Université Polytechnique Hauts-de-France

Journées annuelles du Groupe Français de la Céramique (GFC) 2021 – **Prix de la meilleure affiche**

Communications orales

Belgian Ceramic Society Annual meeting 2019, Gent

The 6th annual meeting of the Commission mixte Matériaux pour la Santé (France)

Invité pour un Webinair donné par les Jeunes Chercheurs BIOMAT (France)

Journées annuelles du Groupe Français de la Céramique (GFC) 2021 – Concours de la meilleure thèse (oral virtuel)

Annexe 6 : Liste des collaborations scientifiques

Les collaborations scientifiques dont les résultats sont présentés dans le manuscrit sont reportées dans le tableau 40.

Réalisations	Période	Laboratoire/entreprise	Position dans le manuscrit
Préparation de pâtes de robocasting, mesures rhéologiques, caractérisations de surfaces de β -TCP traitées au laser par microscope confocal, impression de pièces par robocasting, essais de compression	Hebdomadaire sur 2 ans	BCRC, Mons, Belgique	Chapitre 4 et 5
Caractérisation de surfaces de β -TCP traitées au laser par micro-Raman	Octobre 2020 (1 mois)	INP Toulouse	Chapitre 5
Traitements laser de surfaces de β -TCP	Novembre 2019 (2 semaines)	Université de Sofia et Institut Bulgare des Sciences	Chapitre 5
Evaluations biologiques et caractérisations de pièces de robocasting par micro-tomographie X	Mai 2021 (1 mois)	INSA Lyon (MATEIS)	Chapitre 4 et 5

Tableau 40 : Liste des collaborations scientifiques réalisées durant la thèse.

Résumé / Abstract

Résumé:

Ce travail de thèse porte sur l'élaboration de phosphate β -tricalcique (β -TCP, β -Ca₃(PO₄)₂) dopé à l'aide de quatre cations (Mg²⁺, Sr²⁺, Ag⁺ et Cu²⁺) par la méthode de co-précipitation et la fabrication de macroporeux par robocasting. Le β -TCP est l'un des biomatériaux les plus étudiés dans le domaine de la réparation osseuse car il présente une excellente biocompatibilité ainsi qu'un caractère ostéoconductif et résorbable dans le corps humain. Différentes compositions de β -TCP dopé et co-dopé sont synthétisées et l'effet de la présence des dopants sur la stabilité thermique, la densification, les propriétés mécaniques et la biocompatibilité est évalué. Ensuite, l'impression de macroporeux de β -TCP à partir des poudres synthétisées est optimisée en développant une pâte de robocasting et en adaptant la méthode de séchage ainsi que les paramètres d'impression. Le procédé développé a permis de produire des macroporeux relativement denses caractérisés toutefois par une porosité interne résiduelle et des microfissures. Des essais biologiques préliminaires ont montré une certaine cytotoxicité des poudres produites, probablement due à une libération d'ions néfastes pour les cellules dans les premiers jours de contact. Un potentiel comportement antibactérien a été observé sur une composition co-dopée à base d'Ag⁺ et de Cu²⁺, laissant supposer une synergie des deux cations sur le comportement antibactérien.

Mots-clés: β -TCP, Synthèse, Dopage, Robocasting, Fabrication additive, Frittage micro-ondes, Frittage conventionnel, Tests de cytotoxicité, Antibactérien

Abstract:

This thesis work focuses on the development of β -tricalcium phosphate (β -TCP, β -Ca₃(PO₄)₂) doped with four cations (Mg²⁺, Sr²⁺, Ag⁺ and Cu²⁺) by the co-precipitation method and the manufacture of macroporous scaffolds by robocasting. β -TCP is one of the most studied biomaterials in the field of bone repair because it exhibits excellent biocompatibility as well as osteoconductive and resorbable properties in the human body. Different compositions of doped and co-doped β -TCP are synthesized and the effect of the presence of dopants on thermal stability, densification, mechanical properties and biocompatibility is evaluated. Then, the 3D printing of β -TCP macroporous scaffolds from the synthesized powders is optimized by developing a robocasting paste and by adapting the drying method as well as the printing parameters. The developed process produced relatively dense macroporous scaffolds characterized, however, by residual internal porosity and microcracks. Preliminary biological tests have shown a cytotoxic potential of the produced powders, probably due to a release of ions which is harmful to the cells in the first days of contact. A potential antibacterial behaviour was observed on a co-doped composition with Ag⁺ and Cu²⁺, suggesting a synergy of the two cations on the antibacterial behavior.

Keywords: β -TCP, Synthesis, Doping, Robocasting, Additive Manufacturing, Microwave sintering, Conventional Sintering, Cytotoxicity tests, Antibacterial

