HAL
open science

Analyses expérimentales et modélisation numérique de l'ostéogenèse au sein d'un implant poreux en titane.

Mary Schmitt

To cite this version:

Mary Schmitt. Analyses expérimentales et modélisation numérique de l'ostéogenèse au sein d'un implant poreux en titane.. Biomécanique [physics.med-ph]. Ecole nationale supérieure d'arts et métiers - ENSAM, 2015. Français. NNT : 2015ENAM0011 . tel-01179783

HAL Id: tel-01179783

https://pastel.hal.science/tel-01179783

Submitted on 23 Jul 2015

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.

2015-ENAM-0011

École doctorale n° 432 : Sciences des Métiers de l'Ingénieur

Doctorat ParisTech

T H È S E

pour obtenir le grade de docteur délivré par

l'École Nationale Supérieure d'Arts et Métiers

Spécialité " Biomécanique "

présentée et soutenue publiquement par

Mary SCHMITT

le 16 juin 2015

Analyses expérimentales et modélisation numérique de l'ostéogenèse au sein d'un implant poreux en titane

Directeur de thèse : **Philippe ROUCH**
Co-encadrement de la thèse : **Rachele ALLENA**

Jury

M. Pascal LAUGIER, Professeur, LIP, Université Pierre et Marie Curie, Paris	Président
M. Ridha HAMBLI, Professeur, PRISME, Université d'Orléans, Orléans	Rapporteur
M. Rachid RAHOUADJ, Professeur, LEMTA, Université de Lorraine, Vandoeuvre-les-Nancy	Rapporteur
M. Guillaume DUBOIS, Directeur Général, OBL, Paris	Examinateur
M. Philippe ROUCH, Professeur, Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak, Arts et Métiers ParisTech, Paris	Examinateur
Mme. Rachele ALLENA, Maître de conférences, Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak, Arts et Métiers ParisTech, Paris	Examinateur
M. Yannick TILLIER, Enseignant-chercheur, CEMEF, Mines ParisTech, Sophia-Antipolis	Invité

T H È S E

Arts et Métiers ParisTech - Centre de Paris
Instiut de Biomécanique Humaine Georges Charpak

Pour être un membre irréprochable parmi une communauté de moutons, il faut avant toute chose être soi-même un mouton.

Albert Einstein

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse est l'aboutissement d'une collaboration de trois ans entre différents acteurs. Cette diversité m'a permis d'enrichir mes connaissances aussi bien sur le plan scientifique qu'humain. Ainsi, ce travail de recherche ne peut s'achever sans que je remercie les personnes y ayant contribué de près ou de loin.

Tout d'abord, je souhaite remercier mes encadrants de thèse :

Philippe Rouch pour m'avoir proposé ce sujet et donné l'opportunité de poursuivre une thèse au sein de l'institut, mais également pour avoir encadré ce travail en qualité de directeur de thèse.

Rachele Allena pour toute son aide et son appui scientifique. Elle a toujours été là pour me soutenir, m'écouter et me conseiller au cours de ces trois années de thèse. Elle a su m'épauler jusqu'à la fin en relisant méticuleusement chacun des chapitres.

J'exprime tous mes remerciements à l'ensemble des membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à mes travaux de recherche mais également pour leurs commentaires pertinents et constructifs : le président Pascal Laugier, Ridha Hambli et Rachid Rahouadj qui ont accepté d'être les rapporteurs de cette thèse ainsi que Yannick Tillier qui m'a fait l'honneur d'accepter l'invitation.

Je tiens également à remercier l'entreprise OBL pour l'accueil, et tout particulièrement Guillaume Dubois qui m'a fait confiance dès mon projet de recherche de Master.

Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans l'aide des financeurs du programme de chaires ParisTech BiomecAM, porté par la fondation ParisTech. Dans ce sens, je tiens à remercier en particulier Wafa Skalli.

Mes remerciements vont également au Dr Thomas Schouman, avec qui j'ai eu la chance de travailler. Je lui suis reconnaissante de m'avoir fait bénéficier tout au long de ce travail de ses compétences, de sa rigueur, de sa gentillesse et de sa bonne humeur. Il est certain qu'aussi bien pour lui que pour moi, nous ne verrons plus les moutons du même œil. Je n'oublie pas non plus l'équipe de l'hôpital Georges Pompidou qui nous a chaleureusement accueilli au sein de leur laboratoire de recherche, et en particulier Julie et Adrien.

Je souhaite également remercier les personnes qui m'ont aidé lors de la réalisation des essais expérimentaux : Sylvain pour son enthousiasme et son expérience malgré son emploi du temps chargé, Clayton pour sa disponibilité et son expertise en histologie et enfin Sonia et Maria pour leur aide précieuse.

Je présente par ailleurs mes remerciements à tous ceux qui m'ont apporté le support nécessaire au quotidien avec le sourire et la bonne humeur : Marine, Mohammed et Thomas.

Bien qu'une thèse soit en grande partie un travail solitaire, rempli de haut et de bas, le fait d'être entourée de doctorants dans la même galère mais également de tout le personnel de l'institut m'a permis de me sentir moins seule dans les période de doute. Sans leur gentillesse et leur bonne humeur, cela n'aurait pas été la même chose. Un merci particulier à ceux qui ont fait des pauses avec moi durant ces trois années sans lesquelles les journées auraient été trop longues : Agathe, Anthony, Aurélien, Baptiste, Boris, Célia, Cheng, Christophe, Claudio, Coralie, Dominique, Guillaume, Hélène, Jennyfer, Jérémy, Julie, Karine, Léo, Lucas, Marion, Maxime, Pierre-Yves, Rivka, Sébastien... Et enfin merci d'avoir fait les "goûteurs" de mes pâtisseries.

Si je ne suis pas devenue folle au cours de ces trois années, c'est avant tout grâce à ma co-bureau sur laquelle j'ai pu compter. Un grand merci à Marianne, pour tous ces moments partagés mêlant joie et larmes, une mention spéciale pour toutes ces moitiés de gâteaux que tu as bien voulu me laisser.

Je conclurai en remerciant ma famille et l'ensemble de mes amis pour m'avoir entouré et soutenu depuis le début. Et en particulier une personne qui m'a permis d'en être là aujourd'hui, et qui me rend plus forte chaque jour. Merci Valentin pour ton soutien, tes encouragements, ton humour et pour avoir su me changer les idées dans les moments difficiles. Promis, à présent j'essaierais de moins me plaindre.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction **1**

I Contexte **5**

1 Physiologie du tissu osseux 6

1.1 Le squelette 6

1.2 Structure de l'os 6

1.3 Composition de l'os 8

1.3.1 Les tissus 8

1.3.2 Les cellules osseuses 9

1.4 Le remodelage osseux 11

1.4.1 Unités fonctionnelles de remodelage 11

1.4.2 Régulation du remodelage osseux 11

1.5 La régénération osseuse ou ostéogenèse 12

1.6 Biologie lors de la régénération osseuse au sein d'un scaffold 14

2 Les substituts osseux 15

2.1 Intérêts des scaffolds en titane 16

2.2 Evaluation *in vivo* du pouvoir ostéoconducteur des scaffolds en titane . 18

3 Conclusion 22

II Partie expérimentale **25**

1 Expérimentation *in vivo* 27

1.1 Les modèles animaux dans la littérature 27

1.1.1 Les petits animaux 27

1.1.2 Les gros animaux 27

1.1.3 Modèle ovin pour la reconstruction mandibulaire 28

1.2 Notre modèle animal 32

1.3 Réalisation des implants 32

1.3.1 Procédé de fabrication 32

1.3.2 Maille de l'implant 33

1.3.3 Implants rigides 34

1.3.4 Implants fléxibles 35

1.3.5 Fixations des implants 36
1.3.6 Traitement de surface 37
1.4 Le protocole opératoire 37
1.5 Détails des opérations 38
2 Essais de flexion 40
2.1 Protocole 41
2.2 Corrélation d'images 41
2.3 Méthode de post-traitement des données 42
2.3.1 Résultats bruts de l'analyse par corrélation d'image 43
2.3.2 Recalage des courbes de déformations 43
2.3.3 Modèle poutre 44
3 Microtomographie à rayons X 47
3.1 Les paramètres d'acquisition 48
3.1.1 Résolution 49
3.1.2 Energie 49
3.1.3 Temps d'intégration et intensité 50
3.1.4 Les paramètres retenus 51
3.2 Post-traitement des µCT 52
3.2.1 Méthode simple 52
3.2.2 Prise en compte des artefacts 55
3.3 Artefacts 56
3.4 Analyse statistique des données 57
4 Histologie 58
5 Résultats 58
5.1 Etude pilote 59
5.1.1 Observations générales 59
5.1.2 Histologie 60
5.1.3 Essai de flexion 61
5.2 Implants rigides 62
5.2.1 Observations générales 62
5.2.2 Essai de flexion 62
5.2.3 Analyse microtomographique 63
5.3 Implants flexibles 65
5.3.1 Observations générales 65
5.3.2 Analyse microtomographique 65
5.4 Implants souples avec traitement de surface à la soude 67
5.4.1 Observations générales 67
5.4.2 Essai de flexion 67
5.4.3 Analyse microtomographique 68
5.5 Rigide *versus* flexible 70
5.6 Anodisé *versus* Anodisé + NaOH 73
6 Discussion 75

6.1 Le pouvoir ostéoconducteur 75
6.2 Les propriétés mécaniques 75
6.3 Le traitement de surface 76
6.4 Les limites 77
6.4.1 L'analyse microtomographique 77
6.4.2 Les fractures d'implants 77
6.4.3 L'essai de flexion 78
6.4.4 Les autres limites 78
7 Conclusion et perspectives 79

III Modèle de poroélasticité **81**
1 Revue de littérature 82
1.1 Théorie de la poroélasticité 82
1.2 Application au tissu osseux 82
1.2.1 Etudes expérimentales 83
1.2.2 Modèles analytiques et numériques 83
1.2.3 Modèle de Zhang et Cowin 84
2 Le Modèle poroélastique 88
2.1 Matériel et Méthode 88
2.1.1 Géométrie et condition aux limites 88
2.1.2 Relation constitutive entre le solide et le fluide 89
2.1.3 Conservation de la masse du fluide 89
2.1.4 Loi de Darcy 90
2.1.5 Equation finale de poroélasticité 90
2.1.6 Conditions aux limites de Neumann 90
2.1.7 Paramètres géométriques et mécaniques 90
2.2 Résultats et discussion 92
2.2.1 Poutre poroélastique à section rectangulaire 92
2.2.2 Poutre poroélastique trapézoïdale à section éliptique 94
2.3 Conclusion 99

IV Modèle d'ostéogenèse au sein d'un scaffold **103**
1 Revue de littérature 104
1.1 Modélisation de la différenciation cellulaire en fonction du stimulus mécanique 104
1.2 Modèle d'ostéogenèse au sein de matériaux poreux 108
1.2.1 Les modèles cellulaires 108
1.2.2 Les modèles mécaniques 110
1.3 Conclusion 113
2 Modèle simplifié 2D 114
2.1 Le modèle 114
2.1.1 Etude expérimentale 114
2.1.2 Modèle éléments finis mécanobiologique 115

2.2 Résultats . . . 117
2.2.1 Résultats expérimentaux . . . 117
2.2.2 Résultats numériques . . . 118
2.2.3 Comparaison du modèle EF et de l'essai de flexion simple à 12 semaines . . . 120
2.3 Discussion . . . 120
2.4 Conclusion . . . 121

V Modélisation en 3-Dimensions **123**
1 Géométrie 3D d'une hémimadibule de brebis . . . 124
2 Modèle poroélastique . . . 124
2.1 Matériel et méthode . . . 124
2.2 Résultats et discussion . . . 125
2.3 Conclusion et perspectives . . . 132
3 Modèle d'ostéogenèse . . . 132
3.1 Matériel et méthode . . . 132
3.1.1 Géométrie et propriétés mécaniques . . . 132
3.1.2 Poroelasticité . . . 133
3.1.3 Activité cellulaire . . . 133
3.1.4 Algorithme . . . 136
3.2 Résultats préliminaires . . . 137
3.3 Conclusion et perspectives . . . 138

Conclusion **141**

A Partie expérimentale **171**
1 Effort de mastication . . . 171
2 Implant contrôle . . . 173
3 Implant flexible . . . 174
4 Protocole détaillé de l'essai de flexion . . . 177
5 Pré-essai de flexion . . . 179
6 Résultats expérimentaux détaillés . . . 180
7 Essai de flexion *vs* μ-CT . . . 207
8 Pré-essai - histologie . . . 208

B Modèle d'ostéogénèse au sein d'un scaffold **211**
1 Fonctions caractéristiques . . . 211
2 Étude de sensibilité . . . 212

C Modèle de poroélasticité **215**
1 Géométrie réelle d'une hémimandibule . . . 215

INTRODUCTION GÉNÉRALE

De nos jours, la transplantation des tissus et des organes constitue un problème clinique majeur. Au cours de ces dernières années, les greffes (allogreffes et autogreffes) ont largement été utilisées pour remplacer différents tissus biologiques (os, cartilage...). En particulier, les autogreffes ont été considérées pendant longtemps comme le 'Gold Standard' dans le domaine de la médecine orthopédique grâce à leurs résultats optimaux dans le cadre de la régénération tissulaire. Toutefois, elles sont limitées par la quantité d'os disponible au niveau du donneur et sont parfois responsables de complications impliquant une morbidité importante pour le donneur.

Dernièrement, une solution alternative a été trouvée : des substituts osseux possédant une structure poreuse complexe, les scaffolds, qui favorisent la régénération et permettent de refonctionnaliser rapidement la partie de l'anatomie lésée, et ce sans risque de maladies. De plus, leur prix constitue un autre atout majeur. En effet, ils sont près de 5 fois moins coûteux qu'une autogreffe vascularisée (3 000€ contre 15 000€). Ces substituts sont de plus en plus utilisés, et pour donner un exemple, le taux de croissance lié à l'utilisation de scaffolds dans la chirurgie maxillo-faciale au cours des dernières années est de 40% en France. Aujourd'hui de nombreux scaffolds continuent d'être développés pour la réparation de tissus osseux ou encore de cartilage. Différents biomatériaux tels que les céramiques, les polymères ou les métaux peuvent être utilisés pour la fabrication de scaffolds.

Afin d'évaluer le pouvoir ostéoconducteur d'implants poreux et de mieux appréhender le processus de régénération osseuse, ou ostéogenèse au sein de scaffolds, de nombreuses études animales *in vivo* ont été proposées au début des années 2000. Elles ont toutes conclu que plusieurs propriétés propres aux implants, telles que la porosité, la taille des pores, l'interconnectivité entre les pores ou encore la rugosité de la surface, avaient un rôle important sur l'activité cellulaire et ainsi sur l'ostéointégration de l'implant.

Cependant, outre le coût important des expérimentations animales, la régénération osseuse est un processus long composé de phases successives complexes incluant l'activité de différents types de cellules, ce qui rend son observation expérimentale difficile. Après la phase inflammatoire, les cellules souches mésenchymateuses migrent depuis l'os hôte vers l'implant puis prolifèrent pour enfin se différencier en fibroblastes, chondrocytes, ou en ostéoblastes. Enfin, ces trois dernières cellules créent leur propre matrice extracellulaire, respectivement le tissu fibreux, le cartilage et le tissu osseux. Tous ces processus cellulaires sont influencés à la fois par l'environnement biologique et mécanique.

L'objectif de ce travail est double puisqu'on souhaite : i) évaluer expérimentalement le pouvoir ostéoconducteur de scaffolds en titane poreux implantés sur la partie non dentée d'hémimandibules de brebis durant 12 semaines et ii) développer un modèle numérique multi-échelle (méso-macro) et multi-physique (mécanobiologie et poroélasticité) capable de reproduire la formation des tissus au sein de ces scaffolds. Ce projet de recherche se base donc sur une ap-

proche à la fois expérimentale et numérique, ce qui constitue l'élément clé du travail. En effet, la plupart des modèles existants n'ont pas été validés ou l'ont été à l'aide d'expérimentations réalisées sur de petits animaux (*i.e.* lapin, rat) puisque leur taille et leur coût facilitent le protocole. Néanmoins, contrairement au mouton, leur processus de régénération osseuse est très éloigné de celui de l'homme. De plus, à notre connaissance, aucune étude expérimentale relative à l'utilisation de scaffolds en titane pour la reconstruction de defects osseux sur de gros animaux n'a été répertoriée dans la littérature.

Pour mener à bien cette étude, nous nous sommes entourés d'une équipe pluridisciplinaire, composée de différents acteurs experts dans leur domaine respectif et avons organisé le travail en trois tâches :

— L'expérimentation animale réalisée à l'hôpital Georges Pompidou et en collaboration avec le Dr Thomas Schouman, chirurgien maxillo-facial à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière et l'entreprise OBL fournissant les scaffolds en titane ;
— Le modèle numérique multi-échelle et multi-physique décrivant l'activité cellulaire au sein du scaffold durant les 12 semaines d'implantation ;
— Les examens histologiques (réalisés en collaboration avec l'Institut de Recherche de Biomécanique des Armées), micro-tomographiques et les tests mécaniques réalisés sur chaque hémimandibule explantée afin de : i) quantifier le pouvoir ostéoconducteur du scaffold en titane et ii) valider les modèles numériques d'ostéogenèse.

Ce manuscrit débutera par des rappels sur la physiologie du tissu osseux afin de présenter le processus d'ostéogenèse et les différentes phases qui le composent. Puis, une revue de littérature sur les substituts osseux poreux et plus particulièrement ceux en titane sera présentée. Ce premier chapitre permettra de mettre en évidence l'ensemble des enjeux de l'ingénierie tissulaire lors du développement d'un scaffold ainsi que les différents phénomènes biologiques impliqués lors de l'ostéointégration d'un scaffold.

Le chapitre II sera consacré aux essais expérimentaux *in vivo*. Dans un premier temps, une revue de la littérature relative aux modèles animaux pour la reconstruction d'un defect mandibulaire sera présentée. Cette revue conduira à la présentation en détail du modèle animal retenu pour notre expérimentation. Puis, la démarche ainsi que les résultats relatifs aux test mécaniques et aux examens histologiques et micro-tomographiques réalisés sur les hémimandibules explantés seront détaillés.

Les chapitres III et IV présenteront les différents modèles numériques. Le chapitre III présentera un modèle poroélastique capable d'évaluer la pression du fluide interstitiel au sein d'une hémimandibule de brebis. De plus, étant basé sur le travail de Manfredini *et al.* (1999), ce modèle permettra de valider notre approche afin de l'appliquer, dans un second temps, au modèle d'ostéogenèse. Enfin, le chapitre IV présentera un modèle numérique en 2 dimensions basé sur les expérimentations animales présentées dans le chapitre II et capables de prédire la formation des tissus osseux au sein des scaffolds en titane.

Le chapitre V présentera des applications aux modèles de poroélasticité et d'ostéogenèse introduits aux chapitres III et IV. Plus particulièrement, la théorie de la poroélasticité sera appliqué à la géométrie réelle d'une hémimandibule de brebis. Puis, un modèle d'ostéogenèse en 3 dimensions combinant les éléments finis, la théorie de la poroélasticité et prenant en compte la différenciation cellulaire sera présenté.

Enfin, une conclusion générale sur les travaux réalisés ainsi que les possibles perspectives sera présentée.

CHAPITRE I

CONTEXTE

La régénération osseuse au sein d'un substitut osseux est un phénomène biologique complexe faisant intervenir l'activité de différentes cellules et associant étroitement des phénomènes biologiques et mécaniques.

Au cours de ce chapitre, la physiologie du tissu osseux sera détaillée ainsi que les différents processus impliqués lors de la régénération et du remodelage osseux. Nous verrons également le rôle de l'ingénierie tissulaire dans la fabrication de substituts osseux pour la reconstruction des tissus durs.

Ces points seront abordés dans l'ordre suivant :

Sommaire

1 Physiologie du tissu osseux 6
1.1 Le squelette 6
1.2 Structure de l'os 6
1.3 Composition de l'os 8
1.3.1 Les tissus 8
1.3.2 Les cellules osseuses 9
1.4 Le remodelage osseux 11
1.4.1 Unités fonctionnelles de remodelage 11
1.4.2 Régulation du remodelage osseux 11
1.5 La régénération osseuse ou ostéogenèse 12
1.6 Biologie lors de la régénération osseuse au sein d'un scaffold 14
2 Les substituts osseux 15
2.1 Intérêts des scaffolds en titane 16
2.2 Evaluation *in vivo* du pouvoir ostéoconducteur des scaffolds en titane 18
3 Conclusion 22

1 Physiologie du tissu osseux

1.1 Le squelette

Tout au long de la vie, le squelette de l'être humain évolue, du fœtus qui n'est constitué que de cartilage aux personnes âgées qui voient leur densité osseuse diminuer au cours des années. Le squelette est composé de plus ou moins 206 os (Figure I.1) et remplit plusieurs rôles. Tout d'abord, il protège les organes vitaux : le cœur et les poumons sont protégés par la cage thoracique tandis que le système nerveux central est protégé par la boite crânienne et les vertèbres. Il sert également de charpente sur laquelle sont attachés les muscles et autres structures telles que les tendons et les ligaments qui permettent ainsi la locomotion de l'être humain. Enfin, c'est le principal réservoir phosphocalcique du corps car il contient 99% de calcium et 90% du phosphate de l'organisme.

Ce sont avant tout les os qui donnent une certaine rigidité au corps humain. De plus, ils sont capables de s'auto-adapter à des modifications d'ordre biomécanique ou biochimique.

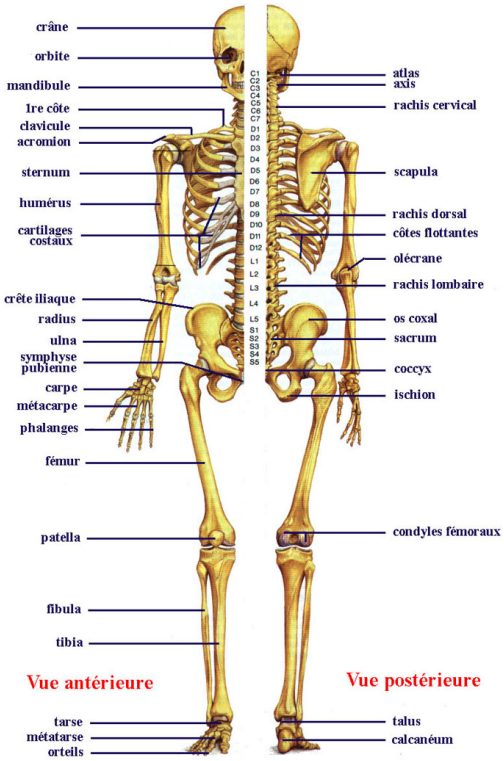


FIGURE I.1. Squelette humain [source : http ://www.anatomie-humaine.com].

1.2 Structure de l'os

Le squelette est composé d'os longs (fémur, tibia...), d'os courts (vertèbres, tarses...) et d'os plats (os du crâne et de la face, scapula...). La texture élémentaire de ces os est déterminée par l'organisation de microfibrilles de collagène au sein de la matrice extracellulaire du tissu osseux. On distingue alors l'os lamellaire et l'os fibreux (ou tissé).

L'os lamellaire caractérise l'os mature et présente une organisation régulière et en lamelle des microfibrilles de collagène (Figure I.2). Les lamelles sont le résultat de l'apposition de couches successives de tissu osseux par les ostéoblastes. Au sein de chaque lamelle les microfibrilles de collagène sont parallèles. La presque totalité des os chez un adulte sain est lamellaire.

Cependant, il arrive que ces microfibrilles de collagène soient disposées en un réseau ir-

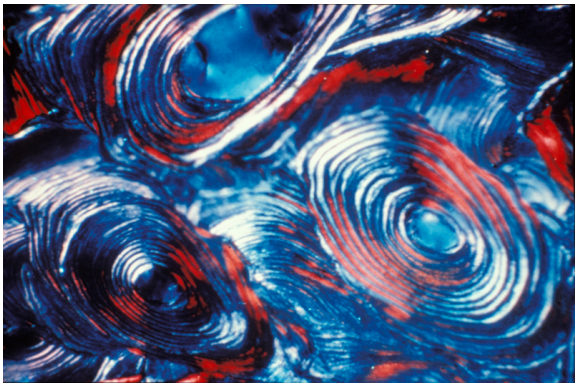


FIGURE I.2. Os lamellaire en lumière polarisée [source : http ://www.inserm.fr].

régulier et désordonné. On caractérise alors ce type d'os de **fibreux ou tissé** (Figure I.3). Cette texture peut être observée lors de l'embryogénèse ou lors de la guérison d'une fracture et est caractéristique d'une formation osseuse rapide. Cet os sera ensuite remplacé par de l'os lamellaire *via* le remodelage osseux.

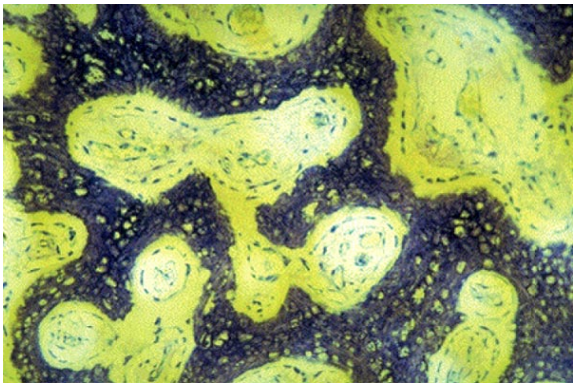


FIGURE I.3. Os tissé (Schenk *et al.*, 1994).

Par ailleurs, on distingue différentes structures d'os lamellaires : l'os spongieux et l'os cortical.

L'os cortical, également appelé os compact ou haversien, est composé de structures cylindriques appelées ostéons ou systèmes de Havers (Figure I.4). Ces ostéons sont formés de plusieurs couches de lamelles osseuses concentriques. Au centre de l'ostéon se situe un canal central appelé canal de Havers qui contient les nerfs et les vaisseaux sanguins. Les canaux de Havers sont reliés entre eux via les canaux de Volkmann qui, eux aussi, contiennent des vaisseaux et des nerfs. Ils permettent également de relier les canaux de Havers avec la surface de l'os et la cavité médullaire. Ce réseau inter-communicant permet ainsi la nutrition des tissus osseux (Curtis *et al.*, 1985; Burger et Klein-Nulend, 1999).

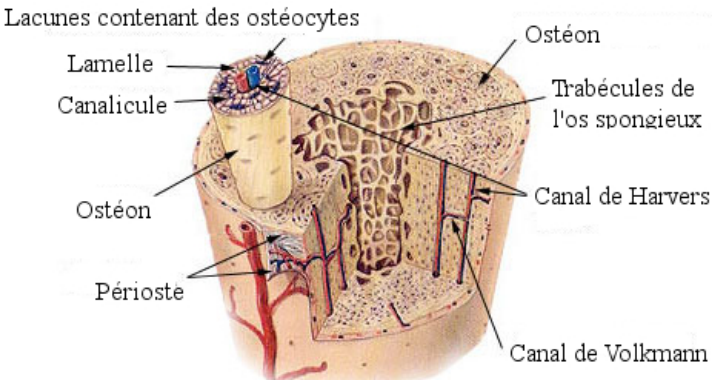


FIGURE I.4. Représentation schématique de l'os cortical et spongieux [source : www.wikipedia.fr].

L'os compact est riche en ostéocytes et est donc le principal responsable du phénomène de mécano-transduction (Curtis *et al.*, 1985) dont on parlera dans la suite. Il est donc capable de transmettre des informations sur son environnement mécanique vers l'os trabéculaire *via* des signaux principalement biochimiques.

Enfin, **l'os spongieux**, également appelé os trabéculaire, est surtout présent dans les os courts, les os plats et les épiphyses des os longs. Il est composé, comme son nom l'indique, de trabécules séparées par des espaces médullaires (Figure I.5). Ces cavités contiennent la moelle hématopoïétique et des tissus adipeux. Le réseau en trois dimensions ainsi constitué peut influencer la résistance mécanique de l'os. En effet, l'orientation des travées dépend des lignes de forces auxquelles est soumis l'os.

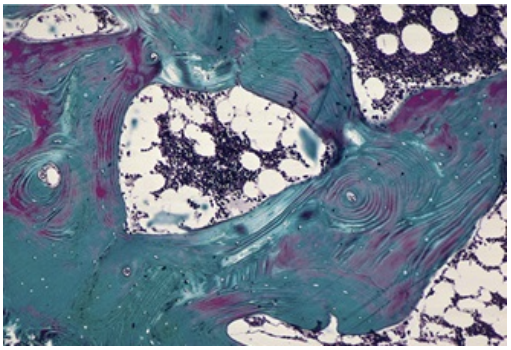


FIGURE I.5. Os spongieux marqué en bleu (Poirier et Catala, 2006).

1.3 Composition de l'os

1.3.1 Les tissus

Chaque os est composé principalement de deux types de tissus : la moelle osseuse hématopoïétique (65-70%) et le tissu osseux (20-25%). Les os sont également vascularisés et entourés d'un tissu conjonctif, le périoste, qui permet la nutrition et la croissance de l'os.

La **moelle osseuse hématopoïétique** (65-70%) est située au centre de l'os, dans les espaces médullaires et produit deux grands groupes de cellules progénitrices :

— les **cellules souches hématopoïétiques** qui se différencient en cellules sanguines et immunitaires mais aussi en cellules de la lignée ostéoclastique ;

— les **cellules souches mésenchymateuse** qui ont un fort potentiel différenciatif et génèrent toutes les cellules du squelette (ostéoblastes, chondrocytes, ostéocytes, fibroblastes...).

Elle contient aussi des cytokines et des facteurs de croissance sécrétés par les ostéoblastes qui jouent un rôle important dans la régulation du remodelage osseux.

Le **tissu osseux** (20-25%) est un tissu conjonctif spécialisé. Il est formé d'une matrice extracellulaire qui contient les éléments cellulaires. Cette matrice est composée d'une phase minérale sur laquelle se fixe une phase organique :

— la **matrice organique** est essentiellement constituée de protéines collagéniques. C'est la protéine fibrillaire de collagène de type I qui est d'ailleurs prépondérante. D'autres protéines, cette fois-ci non-collagéniques, impliquées dans la minéralisation de la matrice, constituent le reste de la matrice organique (10 à 15%) ;

— la **phase minérale**, quant à elle, est essentiellement constituée d'hydroxyapatite (cristaux de phosphate de calcium), de carbonate de calcium et de phosphates de magnésium. Ces cristaux sont localisés soit entre les fibres de collagène, soit à l'intérieur de celles-ci. Elle représente 50 à 70% de la matrice osseuse.

1.3.2 Les cellules osseuses

On distingue deux types de cellules osseuses : les cellules ostéoformatrices (les ostéoblastes, les ostéocytes et les cellules bordantes) et les cellules ostéorésorbantes (les ostéoclastes). Comme expliqué plus haut, les cellules ostéoclastiques dérivent de la lignée des cellules hématopoïétique. Quant aux cellules ostéoformatrices, elles dérivent des cellules souches mésenchymateuses. Toutes ces cellules ont un rôle important dans les différents processus d'évolution osseuse.

Les ostéoblastes sont des cellules cubiques ayant un gros noyau et sont situées sur la surface interne et externe du tissu osseux en croissance (Figure I.6). Ils adhèrent et se déplacent sur la matrice osseuse à l'aide de leurs intégrines et sont reliés entre eux et aux ostéocytes *via* des jonctions communicantes. Ces cellules permettent à la fois la formation de la matrice organique et la minéralisation de celle-ci.

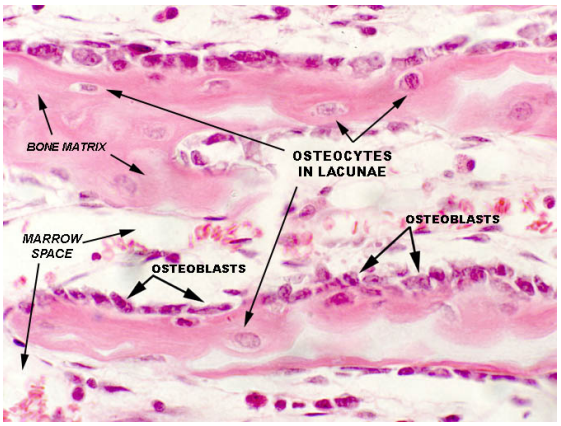


FIGURE I.6. Ostéoblastes en activité dans l'os spongieux [source : www.vetmed.vt.edu].

En effet, l'ostéoblaste élabore les constituants organiques de la matrice extracellulaire du tissu osseux (ostéoïdes). Il sécrète un grand nombre de protéines dont la molécule collagène de type I, constituant principal de la phase organique du tissu osseux. De plus, sa membrane plasmique renferme en abondance de la phosphatase alcaline, un enzyme qui entre en jeu dans la déphosphorylation. Ces enzymes sont indispensables à la minéralisation de l'os en favorisant les concentrations locales en ions calcium et phosphates. Le phosphate inorganique se lie ainsi au calcium pour former de l'hydroxyapatite, constituant principal de la phase minérale du tissu osseux. De ce fait, l'ostéoblaste contribue à la formation osseuse, et créé tout autour de lui même des tissus osseux, s'emmurant ainsi vivant. L'évolution de ces ostéoblastes peut alors suivre 3 voies :

— différenciation en ostéocytes ;
— différenciation en cellules bordantes ;
— mort par apoptose.

Les ostéocytes sont des ostéoblastes matures dérivant d'une différenciation terminale des ostéoblastes. Ils sont entièrement entourés par la matrice extracellulaire osseuse minéralisée et sont incapables de se diviser. Les ostéocytes sont logés dans des cavités appelées ostéoplastes et présentent des prolongements cytoplasmiques (Figure I.7) qui sont localisés dans des canalicules anastomosés. Ils permettent aux ostéocytes de se nourrir et d'être reliés entre eux *via* des jonctions communicantes.

Cette cellule est beaucoup moins active que l'ostéoblaste, ses capacités de synthèse et de résorption sont donc limitées. Elle participe cependant au maintien de la matrice osseuse et contribuent à l'homéostasie de la calcémie. Enfin, l'ostéocyte possède des mécano-récepteurs qui permettent de renseigner sur la pression osseuse. Elle joue donc un rôle dans le phénomène de mécano-régulation du remodelage osseux.

FIGURE I.7. Ostéocytes et leurs prolongements cytoplasmiques au sein d'un tissu lamellaire - os compact (Poirier et Catala, 2006).

Les cellules osseuses bordantes sont des ostéoblastes au repos qui tapissent la majorité des surfaces de l'os adulte. Plus précisément, elles se situent là où il n'y a ni résorption ni formation osseuse. Ces cellules sont de forme aplatie et allongée et possèdent peu d'organites. Tous comme les ostéoblastes, elles sont reliées entre elles et avec les ostéocytes. Ces cellules reposent sur de l'os minéralisé et sont pourvues de récepteurs aux facteurs de croissance. Ainsi, les cellules bordantes sont capables, si elles sont stimulées, de redevenir des ostéoblastes actifs.

Les ostéoclastes sont dérivés de pré-ostéoclastes provenant des monocytes du sang par fusion cellulaire. Ils sont très volumineux, de 20 à 100 μm de diamètre, et ont plusieurs noyaux (Figure I.8). Ces cellules sont responsables de la résorption osseuse. L'ostéoclaste est très mobile et est capable de se déplacer à la surface des travées osseuses pour aller d'un site de résorption à un autre.

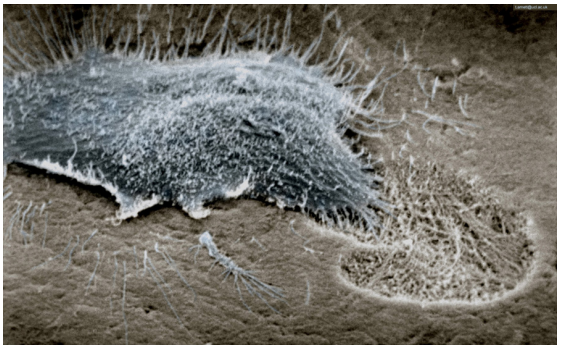


FIGURE I.8. Ostéoclaste de rat et sa lacune de résorption [source : www.ucl.ac.uk].

A la surface de la matrice osseuse, il développe une bordure en brosse et se fixe à celle-ci à l'aide d'intégrines et de nombreuses protéines créant ainsi une zone étanche où peut avoir lieu la résorption osseuse. Cette résorption s'effectue en deux temps : dans un premier temps, la phase minérale est dissoute puis, dans un deuxième temps, la matrice organique est dégradée.

La dissolution a lieu grâce aux nombreuses mitochondries que contient l'ostéoclaste. Ce sont elles qui fournissent de l'adénosine triphosphate pour activer les pompes à protons qui relâchent des ions hydroxyde et ainsi diminuent le pH. Cette acidification favorise la dissolution de la phase minérale de la matrice osseuse et met à nu la matrice organique. L'ostéoclaste sécrète alors des enzymes protéolytiques lysosomales, ce qui amène à la dégradation de la matrice collagénique. Enfin, il se détache de l'os et laisse place à une lacune de résorption appelée «lacune de Howship». Lorsque les ostéoclastes ont fini de creuser une lacune, ils meurent par apoptose.

Tous ces phénomènes sont favorisés ou inhibés par des hormones, des enzymes et des facteurs de croissance (Aubin, 1998; Hofbauer *et al.*, 2000). Ils vont alors agir sur la prolifération, la différenciation, l'activation, l'inhibition et l'apoptose des cellules osseuses. Par exemple, la

différenciation des ostéoblastes et ostéoclastes est contrôlée par des processus complexes où interviennent les facteurs de transcription (RANK/RANKL, cbfa 1/runx-2...) présents dans leur environnement et par des interactions cellule-cellule. Ces phénomènes complexes sont pour la plupart interdépendants et peuvent dépendre de facteurs extérieurs tels que le sexe, l'âge, l'activité physique...

1.4 Le remodelage osseux

Le remodelage osseux est un mécanisme complexe associant étroitement les phénomènes de résorption osseuse par les ostéoclastes et de formation osseuse par les ostéoblastes. Ces phénomènes interviennent tout au long de la vie et peuvent être influencés par des facteurs mécaniques ou biochimiques. Le remodelage osseux permet ainsi au squelette de s'adapter durant la croissance, de conserver ses propriétés mécaniques et d'assurer leur adaptation aux contraintes.

1.4.1 Unités fonctionnelles de remodelage

Le remaniement osseux s'effectue grâce à des unités fonctionnelles de remodelage (appelées BMU pour Basic Multicellular Unit) constituées de deux types de cellules : les cellules ostéoblastiques et ostéoclastiques. Durant le remodelage osseux, l'activité de ces cellules est couplée dans l'espace et dans le temps. L'os est ainsi composé de millions d'unités fonctionnelles de remodelage qui progressent dans le tissu osseux. La durée de vie d'une BMU est de 6 à 9 mois, la phase de formation étant plus longue que celle de résorption. Durant cette période, les ostéoclastes et ostéoblastes sont continuellement recrutés. Ils remanient l'os suivant une séquence bien définie : Activation-Résorption-Formation. Ainsi, les ostéoclastes se situent en avant de la BMU et les ostéoblastes à l'arrière (Figure I.9).

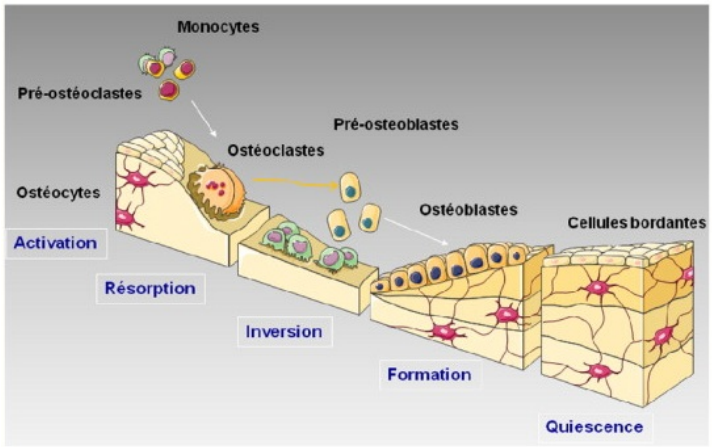


FIGURE I.9. Cycle de remodelage osseux (Funck-Brentano et Cohen-Solal, 2010).

Ce cycle débute par l'activation des précurseurs des ostéoclastes puis de leur différenciation. Ensuite, la phase de résorption est réalisée par les ostéoclastes : dissolution de la phase minérale puis dégradation de la matrice organique. Enfin, la phase de formation de tissus osseux est assurée par les ostéoblastes : production de la matrice extra-cellulaire organique puis minéralisation de celle-ci.

1.4.2 Régulation du remodelage osseux

La régulation du remodelage osseux est assurée par des facteurs biochimiques tels que les hormones systémiques (parathormone qui régule la calcémie, calcitonine, estrogènes...), les facteurs autocrines (produits par une cellule pour réguler sa propre activité) et paracrines

(produits par une cellule pour réguler l'activité d'une autre cellule) indispensables à la différenciation et à la survie des cellules osseuses, des cytokines (interleukines)... Le schéma de régulation est le suivant : les hormones vont stimuler les cellules osseuses dans l'expression des protéines d'interaction et dans la production des facteurs autocrines et paracrines. Tous ces facteurs biochimiques sont donc interdépendants et répondent à des processus complexes afin de garder l'homéostasie osseuse.

A la fin du dix-neuvième siècle, Julius Wolff, chirurgien allemand, développa une théorie sur la régulation du remodelage osseux par les contraintes mécaniques (Wolff, 1892). Ce concept, basé à l'époque uniquement sur des observations sur le terrain, fut repris par d'autres chercheurs pour l'étude du phénomène de mécanotransduction osseuse (Beaupre *et al.*, 1990; Cowin, 1993; Jacobs *et al.*, 1997; Doblaré et Garcia, 2001; Frost, 2003). Ce phénomène traduit la capacité d'une cellule à transcrire les *stimuli* mécaniques ressentis en un signal d'une autre nature (chimique, électrique...) qui influence l'activité d'autres cellules. On passe alors de l'échelle macroscopique, échelle de l'effort et des propriétés mécaniques de l'os, à l'échelle microscopique, échelle des facteurs biochimiques et des cellules.

Les ostéocytes sont les cellules mécano-sensibles des tissus osseux. Ils sont les principaux responsables de l'adaptation des tissus osseux aux efforts extérieurs et sont capables de s'activer lorsque la déformation de leur cytosquelette due aux champs mécaniques locaux dépasse un certain seuil. Une fois activés, les ostéocytes envoient différents messages chimiques et/ou électriques aux cellules souches hématopoïétiques et aux cellules souches mésenchymateuses afin d'activer leur différenciation en cellules osseuses. Ils permettent donc à l'os de pouvoir adapter ses propriétés et son architecture à son environnement. Plusieurs études ont démontré le lien entre la variation des efforts mécaniques subie par les tissus osseux et la variation de leurs propriétés mécaniques tel que la densité. Par exemple, il a été observé que si le *stimulus* mécanique des ostéocytes est supérieur à un seuil, l'os va se densifier et au contraire s'il est inférieur, sa densité va diminuer (Figure I.10).

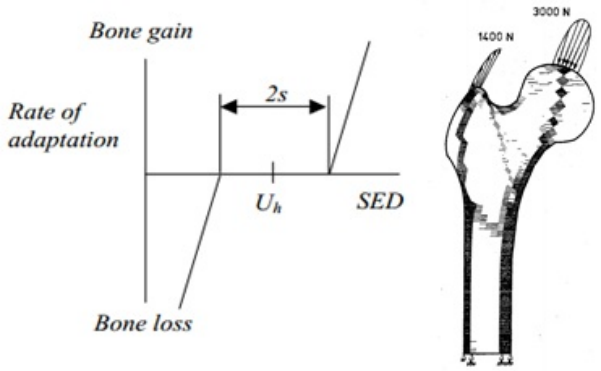


FIGURE I.10. a) Représentation du taux de remodelage osseux en fonction de l'énergie de déformation et b) distribution de la densité apparente d'un fémur prédit par le modèle de remodelage osseux après 21 itérations (Huiskes *et al.*, 1987).

1.5 La régénération osseuse ou ostéogenèse

Le remodelage osseux et la régénération osseuse sont deux phénomènes importants lors de la guérison de fractures, lors de l'osteointégration de prothèse ou encore lors de la distraction ostéogénique. En effet, l'os est capable de se reconstruire, de restaurer ses propriétés physiques et géométriques lorsqu'il a été lésé. Dans ces différents cas, la régénération osseuse a lieu avant le remodelage osseux, et fait intervenir un processus biologique complexe de construction osseuse appelé ostéogenèse. Il existe différentes réparations osseuses : la réparation osseuse endochondrale et la réparation osseuse intramembranaire.

L'ossification endochondrale est une ossification primaire à partir d'une ébauche car-

tilagineuse, le cartilage va se transformer petit à petit en tissu osseux (Figure I.11). Elle a lieu chez l'enfant et concerne les os longs. Elle intervient également chez l'adulte pour la guérison de fractures mais elle n'a pas lieu chez les sujets sains.

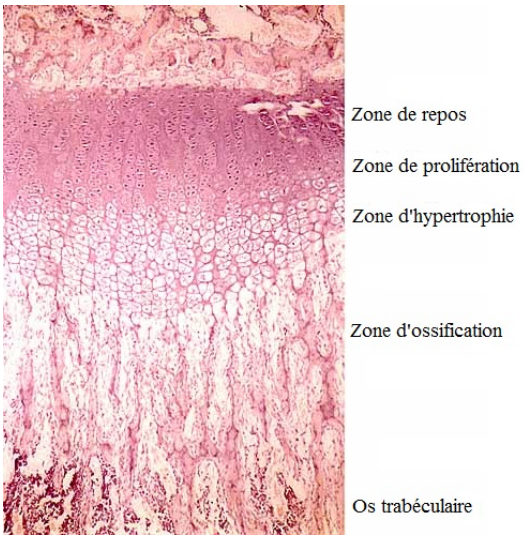


FIGURE I.11. Ossification endochondrale. Plateau de croissance de l'epiphyse du tibia proximal d'une souris agée de deux semaines [source : www.bioscience.fr].

Lors de l'ossification endochondrale, les chondrocytes (cellules propres au cartilage) s'hypertrophient puis synthétisent de la phosphatase alcaline. Cette enzyme va alors favoriser la calcification de la matrice cartilagineuse. Ensuite, le cartilage se vascularise ce qui entraine l'apoptose des chondrocytes mais aussi la prolifération des cellules souches et donc des ostéoblastes (par différenciation) au sein de ce cartilage. Les ostéoblastes s'orientent le long des travées cartilagineuses créant un tissu osseux. Le point d'ossification primaire est ainsi formé. Cette ossification se développe par apposition et de façon ordonnée. Il existe d'ailleurs une ligne d'ossification très nette qui limite le tissu osseux qui vient d'être formé du tissu cartilagineux. La croissance se poursuit pour former de l'os cortical ou trabéculaire.

L'ossification intramembranaire se fait sans ébauche cartilagineuse préalable mais à partir d'un mésenchyme vascularisé et concerne les os plats comme le crâne ou l'omoplate (Figure I.12). Les cellules mésenchymateuses se différencient en pré-ostéoblastes et émettent de longs et fins prolongements cytoplasmiques qui leur permettent de se rejoindre entre elles. Elles se différencient ensuite en ostéoblastes qui débutent leur activité tel que décrite précédemment (1.4.1).

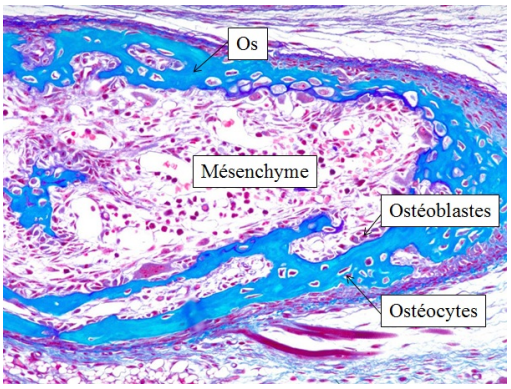


FIGURE I.12. Ossification intramembranaire [source : www.medcell.med.yale.edu].

Le tissu osseux est donc troué d'alvéoles où résident les ostéocytes. Les vaisseaux sanguins deviennent eux aussi enrobés de matrice osseuse ; ils résident dans les canaux en liaison avec les canalicules et les alvéoles. Un réseau canaliculaire en trois dimensions contenant le fluide

intercellulaire nécessaire à la nutrition des ostéocytes est donc créé. Ainsi, un premier centre d'ossification intramembranaire assez petit et de la forme d'une barre est formé, d'où le terme de travée osseuse.

Dans un substrat mésenchymal donné, plusieurs travées se forment et croissent par apposition. En croissant, les travées grossissent et se rejoignent emprisonnant les vaisseaux sanguins et les nerfs. La croissance se poursuit en fonction de la nature du tissu osseux voulu (cortical ou spongieux).

1.6 Biologie lors de la régénération osseuse au sein d'un scaffold

L'ostéogenèse est une succession de phénomènes cellulaires complexes impliquant l'activité de différentes cellules. Comme expliqué précédemment, elle peut être influencée à la fois par des facteurs biochimiques mais également par des facteurs mécaniques.

Dans cette partie, nous verrons les différentes phases lors de l'ostéointégration d'un scaffold (Figure I.13) qui sont, finalement, assez proches de celles qui composent la guérison d'une fracture.

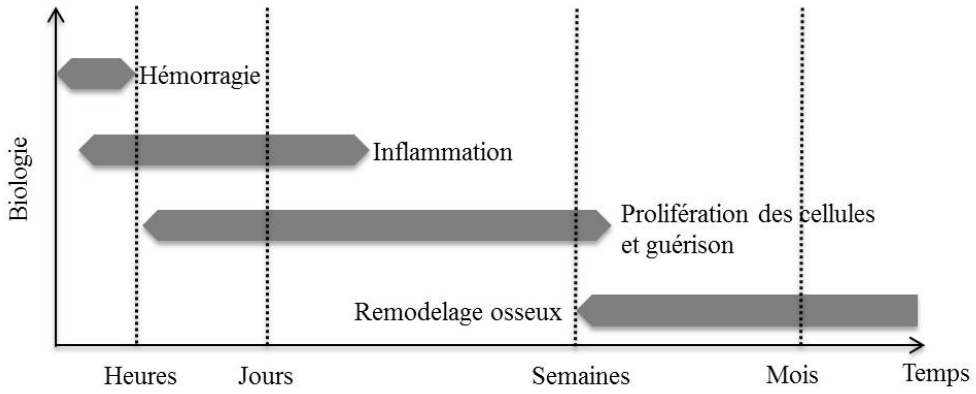


FIGURE I.13. Phases biologiques lors de l'ostéointégration d'un scaffold d'après Ambard et Swider (2006).

- **La phase inflammatoire**

La réparation naturelle d'un tissu est toujours précédée d'une succession de mécanismes qui incluent une réaction inflammatoire avec la sécrétion de cytokines inflammatoires.

Lors d'une lésion tissulaire, il y a irruption de sang en dehors des vaisseaux (hémorragie). L'ostéotomie se remplit rapidement de sang qui coagule en quelques minutes formant ainsi un caillot qui servira ensuite de support pour la formation du cal. Différentes cellules migrent alors au sein de ce caillot. Les cellules inflammatoires (macrophage, leucocytes...) affluent dans le caillot et prolifèrent permettant la détersion du cal qui va donc se transformer petit à petit en tissus granulaires ou fibreux. Ce cal servira de support pour le régénérat osseux.

- **La vascularisation**

La vascularisation est nécessaire dans le processus de réparation osseuse puisqu'elle permet l'acheminement des facteurs de croissance et des différents types de cellules au niveau du cal. Elle permet notamment l'acheminement des cellules souches mésenchymateuses qui induisent l'ossification de celui-ci. Les vaisseaux sanguins permettent également le transport de l'oxygène au sein du cal et jouent un rôle primordial dans la différenciation des cellules souches mésenchymateuses. Celles-ci se différencient en chondrocytes si la teneur en oxygène est faible et en ostéoblastes si la teneur est élevée (Gerber et Ferrara, 2000).

- **L'ossification**

Après une semaine de cicatrisation, sous l'action des différents facteurs de croissance, les cellules souches mésenchymateuses vont proliférer et se différencier en chondrocytes, ostéoblastes ou fibroblastes selon les conditions mécaniques et biologiques locales dans le cal. Chaque type de cellule va synthétiser la matrice extracellulaire qui lui est associée : tissus osseux pour les ostéoblastes, tissus cartilagineux pour les chondrocytes et tissus fibreux pour les fibroblastes.

C'est donc la mécano-régulation mais également les facteurs biologiques comme la teneur en oxygène qui vont orchestrer la différenciation et conditionner les types de tissus qui seront présents dans le cal osseux. Normalement, il sera essentiellement formé de chondrocytes et d'ostéoblastes, ce qui aboutira à l'ossification du régénérat par ossification endochondrale et intramembranaire. Si trop de fibroblastes sont formés, on obtiendra alors un cal fibreux.

2 Les substituts osseux

En cas de perte de tissus durs, les substituts osseux sont un bon compromis entre les autogreffes et la distraction ostéogénique. Ils permettent en effet de re-fonctionnaliser immédiatement la partie anatomique lésée et d'éviter ainsi la transmission de maladie. Deux grandes familles de substituts osseux existent : les substituts non résorbables, tels que le titane ou encore les aciers inoxydables, et les substituts résorbables, tels que les céramiques ou les polymères (Figure I.14).

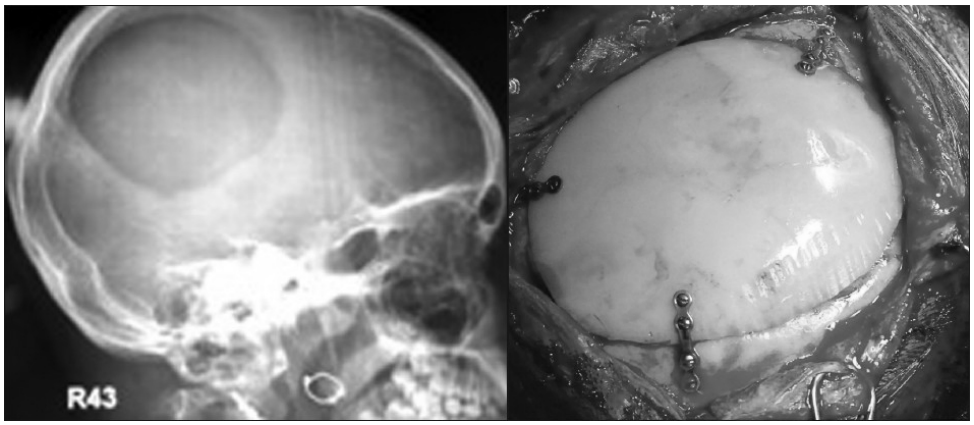


FIGURE I.14. a) Radiographie montrant un defect cranial et b) reconstruction du defect à l'aide d'une plaque en polymère (Mantri *et al.*, 2012).

Chacun de ces substituts présente des avantages et des inconvénients, ils ne sont donc pas utilisés pour les mêmes applications. Le principal avantage des substituts résorbables est qu'une fois implantés, l'os va remplacer petit à petit ce substitut. Cependant, il est difficile de trouver un bon compromis entre les propriétés mécaniques du substitut et son pouvoir résorbable. Par exemple, la fragilité des céramiques est leur principal inconvénient. Elles ne peuvent donc pas être utilisées dans le cas d'une charge trop importante. Concernant les substituts en polymère, il est difficile de trouver un polymère ayant les bonnes propriétés mécaniques et ne réagissant pas avec l'organisme. Leur principal inconvénient est le rejet de substances toxiques pour l'organisme au contact des fluides biologiques.

Les substituts métalliques, et plus particulièrement le titane, sont donc plus largement utilisés. Ils sont connus pour avoir de bonnes propriétés mécaniques, une bonne résistance à la corrosion et être biocompatibles. Cependant, les métaux présentent également des inconvénients, comme par exemple être très peu biodégradables. Toutefois, l'inconvénient majeur de ces substituts reste leur raideur qui est très élevée au regard de celui de l'os (110 GPa *vs* 2-20 GPa). L'implant métallique est donc beaucoup plus rigide que l'os et encaisse ainsi toutes les contraintes. L'os environnant n'est donc plus sollicité et risque de se résorber autour de l'implant (stress-shielding) (Niinomi et Nakai, 2011).

Afin de réduire la rigidité des implants, une alternative est d'introduire des pores au sein des implants. Ainsi leur module d'Young est considérablement réduit et permet de favoriser leur ostéointégration. Il est alors important de contrôler la vitesse de résorption au regard du temps nécessaire pour la formation osseuse. Plus le biomatériau est dégradable, moins il devra être poreux afin d'éviter qu'il ne se résorbe avant la fin du processus d'ostéogenèse. Au contraire, les scaffolds ayant une vitesse de dégradation lente pourront avoir une grande porosité. Cependant, cette alternative risquera de fragiliser d'avantage les céramiques et les polymères.

Pour conclure, le titane semble être un bon compromis puisqu'il a de bonnes propriétés mécaniques, une bonne résistance à la corrosion et il est biocompatible.

2.1 Intérêts des scaffolds en titane

Pour la reconstruction des tissus durs, on a souvent cherché un substitut idéal capable d'imiter la structure et le comportement complexe de l'os. Toutefois, trouver un substitut biocompatible avec de bonnes propriétés mécaniques n'est pas évident. Les premières recherches concernant les implants poreux remontent aux années 40, mais la première structure fut développée dans les années 70 et concernait le revêtement des prothèses (Spector, 1987). Finalement, le premier implant entièrement poreux apparut dans les années 80.

Aujourd'hui, un grand nombre d'implants poreux ont été développés et réalisés par différents procédés de fabrication dans différents matériaux. Comme expliqué plus haut, 3 types de biomatériaux sont utilisés (Figure I.15) : les polymères et les céramiques pour leur capacité à se biodégrader et les substituts métalliques pour leurs propriétés mécaniques.

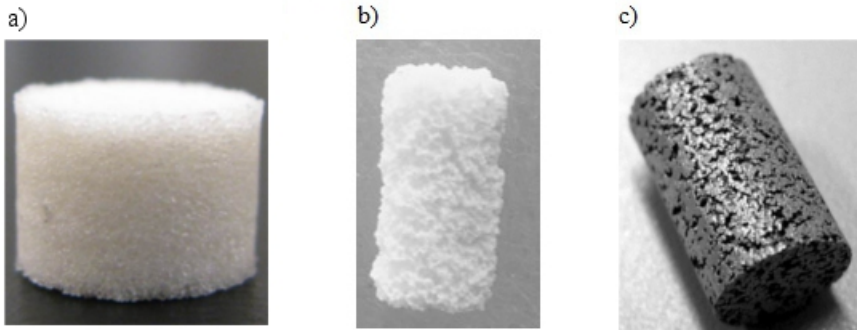


FIGURE I.15. 3 types de scaffolds : a) en polymère (http ://pec.engr.wisc.edu/), b) en céramique (Faria *et al.*, 2010) et d) en titane (Takemoto *et al.*, 2005).

L'ensemble des propriétés mécaniques de l'implant est un des critères les plus importants pour son ostéointégration, plus particulièrement lorsqu'il est utilisé dans des conditions de charge. En effet, l'implant doit avoir une rigidité adéquate pour ne pas encaisser tous les efforts : l'os doit continuer à être sollicité pour éviter sa résorption. C'est la raison pour laquelle les implants en titane poreux sont une bonne alternative puisque leur module d'Young est proche de celui de l'os (20 GPa).

Les structures poreuses ont également d'autres avantages. Plusieurs études (Karageorgiou et Kaplan, 2005; Otsuki *et al.*, 2006; St-Pierre *et al.*, 2005; Xue *et al.*, 2007) ont montré qu'elles favorisent l'ancrage des cellules mais également leur prolifération. En effet, la porosité, la taille des pores ou encore l'interconnexion entre chaque pore sont autant de facteurs influençant l'ostéointégration des implants.

Concernant la porosité d'un scaffold, il existe deux types de porosité : la microporosité entre chaque grain du métal, responsable de sa rugosité, et la macroporosité, responsable de la structure du scaffold. La rugosité de la surface va donc favoriser l'adhésion des cellules (Otsuki *et al.*, 2006) alors que la macroporosité va permettre aux cellules de traverser l'implant facilitant ainsi sa vascularisation puis sa colonisation osseuse. La taille des pores doit être supérieure à 200 μm pour favoriser la prolifération des cellules osseuses. En dessous, les cellules

s'hypertrophient et finissent par mourir (Figure I.16).

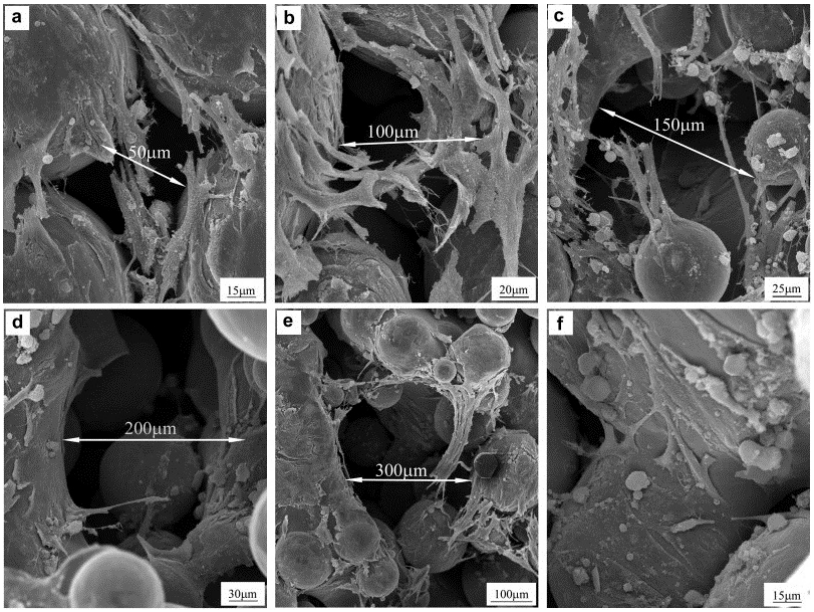


FIGURE I.16. Réponse des cellules pour différentes tailles de pore a) 50μm b) 100μm c) 150μm d) 200μm e) 300μm et f) l'intérieur d'un pore. Si la taille du pore est <150 μm les cellules traversent directement le pore alors que si le pore est >200 μm les cellules grandissent au sein du pore (Xue *et al.*, 2007).

Cependant, elle n'a pas d'impact significatif sur la différenciation des cellules et le processus de minéralisation osseuse (St-Pierre *et al.*, 2005). C'est ici que l'interconnexion des pores est importante car c'est elle qui induit la différenciation cellulaire (Otsuki *et al.*, 2006). En effet, Otsuki *et al.* (2006) ont démontré qu'en implantant un scaffold dans le condyle fémoral de lapins durant 6 à 12 semaines les pores ayant les cellules les plus différenciées étaient ceux dont leurs connexions avec les autres pores étaient les moins étroites et ceux ayant les connexions les plus courtes avec l'extérieur de l'implant (Figure I.17).

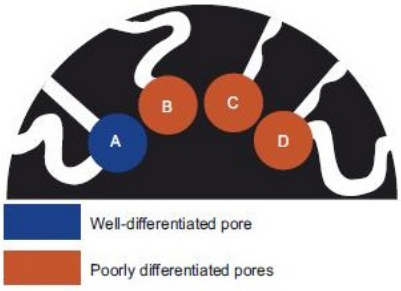


FIGURE I.17. Les pores bien différenciés ont au moins une interconnexion large et courte (Pore A) alors que les pores peu différenciés ont des interconnexions plus longues (Pore B) et si des liaisons courtes existent, elles sont étroites (Pores C et D) (Otsuki *et al.*, 2006).

D'autres études se sont intéressées aux revêtements des structures poreuses (Takemoto *et al.*, 2005; Lopez-Heredia *et al.*, 2008; Cachinho et Correia, 2008). Ils ont montré que le revêtement avait plusieurs avantages : i) augmenter la rugosité de la surface et donc l'adhésion des cellules, ii) augmenter la résistance à la corrosion et iii) ajouter de la bioactivité avec un revêtement d'hydroxyapatite.

Enfin, Karageorgiou et Kaplan (2005) expliquent qu'il serait intéressant de développer un implant ayant différentes tailles de pores afin de guider la croissance osseuse. Comme elle progresse de la périphérie de l'implant vers son centre, on pourrait imaginer un implant avec des pores plus grands au centre pour faciliter la formation de tissus osseux en son centre. Grâce à cette variation de porosité et de taille de pores, la structure de l'implant se rapprocherait alors de l'architecture complexe de l'os.

2.2 Evaluation *in vivo* du pouvoir ostéoconducteur des scaffolds en titane

Depuis le début des années 2000, de nombreuses expérimentations *in vivo* ont été répertoriées dans la littérature afin de caractériser le pouvoir ostéoconducteur de scaffolds en titane. Les caractéristiques des scaffolds spécifiques à chaque étude (*i.e.* porosité, tailles des pores, technique de fabrication, module d'Young et application) sont répertoriées dans les Tableaux I.1, I.2 et I.3). La plupart de ces études ont utilisé les rongeurs tels que les lapins ou les rats comme modèle animal (Takemoto *et al.*, 2005; Otsuki *et al.*, 2006; Lopez-Heredia *et al.*, 2008; Willie *et al.*, 2010; Pattanayak *et al.*, 2011; de Wild *et al.*, 2013; Van der Stok *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2014). Parmi elles, seulement deux études concernent la reconstruction de defects interrupteurs (Van der Stok *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2014). Les autres portent sur la reconstruction de defects cylindriques non-interrupteurs. La Figure I.18 présente les deux types de defects répertoriés dans la littérature.

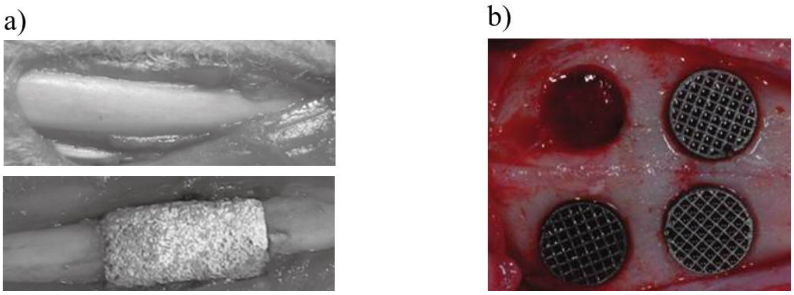


FIGURE I.18. a) Reconstruction de defects interrupteurs réalisés sur le radius de lapins (Zhang *et al.*, 2014) et b) reconstruction de defects cylindriques réalisés sur le crâne de lapins (de Wild *et al.*, 2013).

Cependant, comme nous le verrons dans le chapitre suivant (chapitre II), bien que leur coût et leur taille rendent le protocole expérimental plus aisé, leur processus de régénération osseuse est très éloigné de celui de l'humain. Il est alors difficile d'extrapoler les résultat à un cas clinique humain. Les gros animaux tels que les chiens ou les ovins sont quant à eux des modèles plus appropriés pour l'étude de la régénération au sein de scaffold en titane.

A notre connaissance, très peu d'études concernent l'implantation de scaffold en titane poreux pour la reconstruction de defects osseux chez de gros animaux (Wieding *et al.*, 2015; Faria *et al.*, 2010; Ponader *et al.*, 2010; Fan *et al.*, 2012; Palmquist *et al.*, 2013). La Figure I.19 montre les deux types de defects répertoriés dans la littérature.

FIGURE I.19. a) Reconstruction de defects interrupteurs réalisés sur le métatarse de moutons (Wieding *et al.*, 2015) et b) reconstruction de defects cylindriques réalisés sur le fémur de chiens (Fan *et al.*, 2012).

Parmi elles, seule une étude concerne la reconstruction d'un defect interrupteur réalisé sur un os mécaniquement chargé (Wieding *et al.* (2015), Figure I.19a). Au cours de cette étude, des defects interrupteurs de 2 cm ont été réalisés sur les métatarses de moutons puis reconstruits à l'aide de scaffolds en titane. Des plaques d'ostéosynthèse en titane ont été utilisées afin de fixer les scaffolds. Bien que de telles fixations soient nécessaires pour écarter le risque de fracture, il est probable qu'elles aient compromis la transmission des contraintes entre les scaffolds et l'os adjacent. Il est alors difficile de déterminer les efforts supportés par le scaffold durant l'implantation.

TABLE I.1. Etudes expérimentales sur des scaffolds en titane.

Référence	Porosité	Taille des pores (µm)	Technique de fabrication	Traitement	Module d'Young (GPa)	Application
Fujibayashi *et al.* (2004)	40-60%	2 tailles : 60-500 50-450	2 procédés : Projection plasma Fritage	Différents traitement : aucun ou traitement à la soude (NaOH)	Non renseigné	Etude *in vivo* afin de quantifier le pouvoir ostéoinducteur du titane poreux : implantation des scaffolds dans le muscle dorsal de chiens.
Takemoto *et al.* (2005)	40%	300-500	Projection plasma	Traitement thermique et chimique	4,7 (compression) 13,8 (flexion)	Etude *in vivo* : implantation de scaffolds dans les condyles fémoraux de lapins.
St-Pierre *et al.* (2005)	Non renseigné	3 tailles : 336 376 557.	Frittage	Traitement thermique	Non renseigné	Etude *in vitro* (pré-ostéoblastes de souris) de l'influence de la taille des pores sur l'activité cellulaire.
Otsuki *et al.* (2006)	2 porosités : 50% 70%	2 tailles : 250-500 500-1500	Métallurgie des poudres	Traitement à la soude (NaOH) + traitement thermique	5,3	Etude *in vivo* : implantation de scaffolds dans les condyles fémoraux de lapins.
Xue *et al.* (2007)	5 porosités : 17% 20% 27% 40% 58%	5 tailles : <100 300 450 550 800	Prototypage rapide (Laser engineered net shaping)	aucun	44 42 24,3 7,7 2,6	Etude *in vitro* afin d'évaluer l'influence de la taille des pores sur l'activité cellulaire (OPC1).
Lopez-Heredia *et al.* (2008)	50%	1000	Prototypage rapide	Hydroxyapatite	2,7	Etude *in vitro* puis *in vivo* chez le rat.
Cachinho et Correia (2008)	75%	100-600	Métallurgie des poudres (sacrificed polymeric sponge)	Traitement thermique et revêtement par la méthode "sole gel"	0,03	Etude *in vitro* afin de quantifier la bio-activité de l'implant.

TABLE I.2. Etudes expérimentales sur des scaffolds en titane.

Référence	Porosité	Taille des pores (µm)	Technique de fabrication	Traitement	Module d'Young (GPa)	Application
Warnke *et al.* (2009)	50-80%	Différentes tailles de pores entre 450 et 1200	Prototypage rapide (Selective Lazer Melting)	Aucun	Non renseigné	Etude *in vitro* afin d'évaluer l'influence de la taille des pores sur l'activité cellulaire (ostéoblastes d'humains).
Ponader *et al.* (2010)	61.3%	450	Prototypage rapide (Selective Electron Beam Melting)	Aucun	Orthotrope 12.9-3.9	Etude *in vivo* : implantation de scaffolds au sein de defects cylindriques réalisés sur le crâne de cochons (comparaison poreux et non poreux).
Willie *et al.* (2010)	3 porosités : 34.3% 74.4% 79%	3 tailles : 117 300-900 200-600	Métalurgie des poudres	aucun	10 3	Etude *in vivo* : implantation des 3 types de scaffolds au sein de defects cylindriques réalisés sur des fémurs de lapins.
Faria *et al.* (2010)	Non renseigné	200-500	Métallurgie des poudres (Ti foam fabrication)	aucun	Non renseigné	Etude *in vivo* : implantation des scaffolds au sein de defects cylindriques réalisés sur des humérus de chiens (comparaison titane et hydroxyapatite).
Pattanayak *et al.* (2011)	55-75%	2 tailles : 500-1200 400-800	Prototypage rapide (Selective Lazer Melting)	Traitement thermique + traitement à la soude (NaOH) + traitement à l'acide chlorhydrique (HCl)	Non renseigné	Etude *in vivo* : implantation de scaffolds dans les condyles fémoraux de lapins (comparaison entre 3 types de scaffold).
Fan *et al.* (2012)	70%	200-400	Métallurgie des poudres	Différents traitements : aucun, anodisé et anodisé + traitement thermique	Non renseigné	Etude *in vivo* : implantation de scaffolds au sein de defects cylindriques réalisés sur des fémurs de chiens afin de quantifier l'influence de l'anodisation et du traitement thermique sur la recolonisation osseuse.

TABLE I.3. Etudes expérimentales sur des scaffolds en titane.

Référence	Porosité	Taille des pores (µm)	Technique de fabrication	Traitement	Module d'Young (GPa)	Application
de Wild *et al.* (2013)	83.5%	500-600	Prototypage rapide (Selective Lazer Melting)	Différents traitements : aucun, avec sablage et sablage + acide chlorhydrique (HCl)	0.8	Etude *in vivo* : implantation de scaffolds au sein de defects cylindriques réalisés sur des crânes de lapin.
Palmquist *et al.* (2013)	65-70%	500-700	Métallurgie des poudres	Aucun	Non renseigné	Etude *in vivo* : implantation de scaffolds au sein de defects cylindriques réalisés sur des fémurs de moutons (comparaison implants poreux et non poreux).
Van der Stok *et al.* (2013)	2 porosités : 68% 88%	240-730	Prototypage rapide (Selective Lazer melting)	aucun	1.56 30.38	Etude *in vivo* : implantation de scaffolds pour la reconstruction de defects interrupteurs réalisés sur des fémurs de rats.
Zhang *et al.* (2014)	68.8%	100-700	Métallurgie des poudres (foam slurry method)	aucun	Non renseigné	Etude *in vivo* : implantation de scaffolds pour la reconstruction de defects interrupteurs réalisés sur des radius de lapins (comparaison scaffolds en titane et en hydroxyapatite).
Wieding *et al.* (2015)	63%	700	Prototypage rapide (Selective Lazer Melting)	aucun	8.22	Etude *in vivo* : implantation de scaffolds pour la reconstruction de defects interrupteurs réalisés sur des métatarse de moutons.

3 Conclusion

Ce chapitre a permis de mettre en évidence l'ensemble des enjeux de l'ingénierie tissulaire lors du développement d'un scaffold. Par exemple, la porosité, l'interconnexion des pores ou encore la taille des pores sont autant de facteurs influençant le pouvoir ostéoconducteur d'un scaffold.

On a également montré qu'à ce jour, aucun scaffold en titane n'a été utilisé réellement sous des conditions de chargement mécanique pour la reconstruction de defects osseux interrupteurs.

Enfin, tous les concepts d'anatomie et de biologie introduits dans ce chapitre sont nécessaires à la compréhension des différents processus biologiques qui interviennent lors de l'ostéointégration d'un scaffold et seront indispensables pour modéliser l'activité cellulaire au sein de celui-ci.

CHAPITRE II

PARTIE EXPÉRIMENTALE

La conception de scaffolds pour la reconstruction de tissus osseux est un processus complexe et long qui nécessite la collaboration de différents acteurs tels que les chirurgiens et les ingénieurs. Chaque acteur apporte les connaissances propres à sa spécialité et joue un rôle clé lors des différentes étapes de la conception comme la définition du cahier des charges, la réalisation et la fabrication du scaffold, les essais *in vitro* et *in vivo*, etc...

Le scaffold utilisé dans cette étude a était développé par OBL (Paris), une PME française spécialisée dans la fabrication d'implants pour la chirurgie maxillo-faciale, dans le cadre de la thèse d'Alexandre Barbas (Barbas, 2011). Ainsi les premières étapes de son développement, à savoir la réalisation du cahier des charges et sa fabrication, ont déjà été réalisées. Les différents procédés de fabrication capables de produire une structure poreuse en titane ayant des propriétés élasto-plastiques correctes ont été étudiées. Le procédé retenu a été le Selective Laser Melting (SLM), procédé de fabrication additive. Ensuite, à l'aide de modèles numériques combinés à des essais mécaniques, la géométrie de la maille du scaffold a été définie afin que le comportement mécanique de celui-ci soit proche de celui de l'os cortical humain.

L'objectif de ce chapitre est de présenter les essais *in vivo* qui ont été réalisés afin de quantifier et de comparer le pouvoir ostéoconducteur de ce scaffold avec celui d'un implant contrôle. Nous décrirons alors le protocole expérimental animal ainsi que les différentes analyses qui ont permis d'évaluer la recolonisation osseuse au sein des implants.

Sommaire

1 Expérimentation *in vivo* 27
1.1 Les modèles animaux dans la littérature 27
1.1.1 Les petits animaux 27
1.1.2 Les gros animaux 27
1.1.3 Modèle ovin pour la reconstruction mandibulaire 28
1.2 Notre modèle animal 32
1.3 Réalisation des implants 32
1.3.1 Procédé de fabrication 32
1.3.2 Maille de l'implant 33
1.3.3 Implants rigides 34
1.3.4 Implants fléxibles 35
1.3.5 Fixations des implants 36
1.3.6 Traitement de surface 37
1.4 Le protocole opératoire 37
1.5 Détails des opérations 38
2 Essais de flexion 40
2.1 Protocole 41
2.2 Corrélation d'images 41

2.3 Méthode de post-traitement des données 42
2.3.1 Résultats bruts de l'analyse par corrélation d'image 43
2.3.2 Recalage des courbes de déformations 43
2.3.3 Modèle poutre 44
3 Microtomographie à rayons X 47
3.1 Les paramètres d'acquisition 48
3.1.1 Résolution 49
3.1.2 Energie 49
3.1.3 Temps d'intégration et intensité 50
3.1.4 Les paramètres retenus 51
3.2 Post-traitement des µCT 52
3.2.1 Méthode simple 52
3.2.2 Prise en compte des artefacts 55
3.3 Artefacts 56
3.4 Analyse statistique des données 57
4 Histologie 58
5 Résultats 58
5.1 Etude pilote 59
5.1.1 Observations générales 59
5.1.2 Histologie 60
5.1.3 Essai de flexion 61
5.2 Implants rigides 62
5.2.1 Observations générales 62
5.2.2 Essai de flexion 62
5.2.3 Analyse microtomographique 63
5.3 Implants flexibles 65
5.3.1 Observations générales 65
5.3.2 Analyse microtomographique 65
5.4 Implants souples avec traitement de surface à la soude 67
5.4.1 Observations générales 67
5.4.2 Essai de flexion 67
5.4.3 Analyse microtomographique 68
5.5 Rigide *versus* flexible 70
5.6 Anodisé *versus* Anodisé + NaOH 73
6 Discussion 75
6.1 Le pouvoir ostéoconducteur 75
6.2 Les propriétés mécaniques 75
6.3 Le traitement de surface 76
6.4 Les limites 77
6.4.1 L'analyse microtomographique 77
6.4.2 Les fractures d'implants 77
6.4.3 L'essai de flexion 78
6.4.4 Les autres limites 78
7 Conclusion et perspectives 79

1 Expérimentation *in vivo*

Dans l'étude du processus de régénération osseuse au sein d'un scaffold, l'expérimentation *in vivo* est une étape importante. Elle permet de mieux appréhender les différentes phases du phénomène d'ostéogenèse mais permet également, en complément de modèles numériques/analytiques, de définir les propriétés optimales d'un scaffold comme la taille de ses pores, la rugosité de sa surface, etc...

Dans cette première section, après une brève revue de la littérature concernant les modèles animaux utilisés pour la reconstruction mandibulaire, le modèle animal retenu pour notre expérimentation *in vivo* sera présenté. Puis, la réalisation et les différents designs d'implants seront décrits. Enfin, le protocole opératoire réalisé par le Dr Thomas Schouman à l'hôpital Georges Pompidou sera détaillé.

1.1 Les modèles animaux dans la littérature

Le choix du modèle animal est un facteur clé lors d'une étude *in vivo*. En effet, il doit permettre de répondre à la problématique scientifique tout en étant représentatif du cas clinique humain considéré. De plus, en fonction de l'étude expérimentale considérée, chaque modèle présente des avantages et des inconvénients de part ses caractéristiques intrinsèques (Pearce *et al.*, 2007). Enfin, d'autres critères rentrent en jeu comme le prix, la taille et la disponibilité de l'animal, la faisabilité, l'éthique. Dans la littérature, différents modèles animaux relatifs à la reconstruction d'un defect mandibulaire existent. Ces modèles vont alors des petits animaux tels que les rats ou les lapins aux plus gros tels que les chiens et les ovins.

1.1.1 Les petits animaux

Lors d'expérimentations *in vivo*, les rongeurs et les lapins sont en général les modèles animaux les plus utilisés (Pearce *et al.*, 2007) puisque leur prix et leur taille rendent le protocole expérimental plus simple. Il est également plus facile d'obtenir des cohortes d'animaux plus importantes (Histing *et al.*, 2011).

Cependant, les propriétés osseuses de ces petits animaux sont clairement différentes de celles de l'humain, tant au niveau macroscopique que microscopique (Muschler *et al.*, 2010). Tout d'abord, l'anatomie osseuse des rongeurs et des lapins est très différente de celle de l'homme de part la taille de leurs os mais aussi de part leurs formes. Il en est de même du point de vue microscopique. En effet, les rongeurs ne possèdent pas de système harvésien (Pearce *et al.*, 2007) et ont un taux de régénération osseuse spontanée plus élevé que celui de l'humain (Salmon et Duncan, 1996). Par exemple, le temps caractéristique de remodelage osseux est environ quatre fois plus court chez le lapin que chez l'humain (Sanz-Herrera *et al.*, 2008b).

Les modèles animaux tels que les rongeurs ou le lapin sont donc très utiles lors d'expérimentations *in vivo* préliminaires, mais ne peuvent pas être utilisés seuls pour l'extrapolation à un cas clinique humain en raison de leur trop grande différence avec l'humain sur le plan anatomique mais aussi métabolique.

1.1.2 Les gros animaux

Contrairement aux petits animaux, les chiens, les ovins et les primates ont des propriétés osseuses assez proches de celles de l'homme (Pearce *et al.*, 2007; Muschler *et al.*, 2010). De nombreuses études basées sur le modèle animal du primate ont analysé la régénération osseuse lors d'un defect mandibulaire (Boyne, 1996, 2001; Seto *et al.*, 2006; Zhou *et al.*, 2010). Cependant, le prix et la disponibilité d'un animal, mais aussi l'éthique sont autant de facteurs qui rendent le protocole très compliqué (Muschler *et al.*, 2010). De plus, Muschler *et al.* (2010) ont

rapporté que malgré leur descendance avec l'homme, il n'existe aucune preuve directe démontrant que les modèles primates sont systématiquement plus réalistes que les autres modèles relatifs aux gros animaux.

Le modèle du chien est le modèle animal le plus utilisé pour la recherche dentaire ou musculo-squelettique (Pearce *et al.*, 2007). On recense notamment de nombreuses études *in vivo* concernant la régénération osseuse de defect mandibulaire (He *et al.*, 2007; Hussein *et al.*, 2013; Yuan *et al.*, 2010). Cependant, le taux de remodelage osseux semble être plus important chez le chien que chez l'humain et diffère en fonction de l'os considéré ou encore entre individus (Pearce *et al.*, 2007). De plus, du fait de son statut d'animal de compagnie, de nombreux problèmes d'éthique se posent quant à l'utilisation du chien en tant que modèle animal.

Enfin, le modèle ovin est considéré comme un des modèles animaux les plus adaptés pour l'étude de la régénération osseuse (Salmon et Duncan, 1996). En effet, il a largement été utilisé lors d'études relatives à la réparation de defects osseux, la distraction ostéogénique, ou encore l'ostéoporose et a été indiqué comme étant un modèle valide pour l'étude de la régénération osseuse chez l'humain (den Boer *et al.*, 1999). Enfin, contrairement aux chiens et aux primates, les ovins soulèvent moins de problèmes d'éthique.

1.1.3 Modèle ovin pour la reconstruction mandibulaire

De part la taille de sa mandibule similaire à celle de l'homme, le modèle ovin a largement été utilisé afin d'étudier la régénération osseuse lors d'un defect osseux mandibulaire (Abu-Serriah *et al.*, 2003, 2005, 2006; Ekholm *et al.*, 2006; Forriol *et al.*, 2009; Kontaxis *et al.*, 2004; Lindqvist *et al.*, 2001; Martola *et al.*, 2007; Nolff *et al.*, 2009, 2010; Salmon et Duncan, 1996; Schliephake *et al.*, 2001). Toutes ces études, sauf deux (Lindqvist *et al.*, 2001; Martola *et al.*, 2007), concernent la zone non-dentée de la mandibule (région parasymphysaire) qui se situe entre les incisives et la première pré-molaire (Figure II.1). Cette région rend le protocole expérimental plus facile puisqu'il n'est pas nécessaire d'arracher les dents avant l'opération. Le risque d'infections dues aux racines des dents est donc minimal. Enfin, c'est un os chargé puisque la mandibule de ce ruminant est soumise à des contraintes importantes dues à la mastication quotidienne, elle permet alors d'étudier les phénomènes de mécano-transduction.

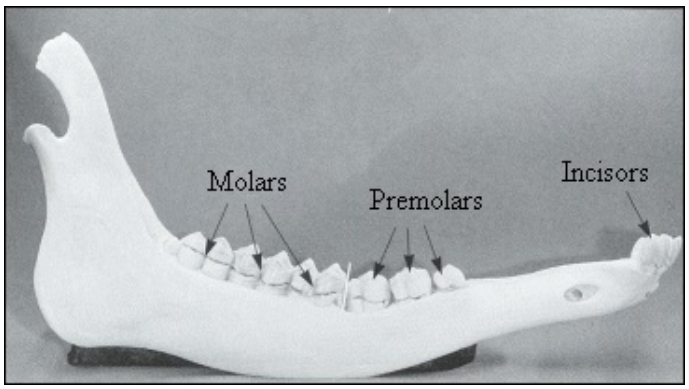


FIGURE II.1. Mandibule de mouton (http ://www.gwu.edu).

Ces études diffèrent de part la taille du defect, la durée de cicatrisation, le "spacer" utilisé (scaffold ou plaque d'ostéosynthèse), etc... mais toutes s'accordent sur le fait que la taille du defect osseux est un élément clé du modèle animal utilisé. Il est en effet essentiel de définir sa taille afin qu'il n'y ait pas de cicatrisation osseuse spontanée. On parle alors de defect critique. Cependant, il ne peut pas être généralisé puisqu'il dépend de plusieurs facteurs tels que l'âge et la race de l'animal, le temps de cicatrisation, la région de la mandibule concernée, le degré de pénétration (interrupteur ou non). Il est alors important de définir un groupe témoin afin de définir la taille minimale du defect critique dans les conditions spécifiques de chaque étude. On recense dans la littérature des defects osseux allant de 2.5 cm à 6 cm. Les caractéristiques

des différentes études citées précédemment sont reportées dans les tableaux II.1 et II.2.

Toutefois, la mandibule d'un mouton présente des différences avec celle de l'homme : i) la dentition : ses incisives poussent tout au long de leur vie, ii) la mastication des aliments mais aussi le cycle de mastication du fait qu'il rumine et iii) les muscles de sa mâchoire plus puissants. Ces différences doivent être prises en compte dans l'élaboration du modèle animal. Par exemple, on notera que dans l'étude de Lindqvist *et al.* (2001), les plaques d'ostéosynthèses pour la fixation du defect mandibulaire se sont fracturées. Martola *et al.* (2007) se sont notamment intéressés à la fracture des plaques d'ostéosynthèses en titane pour la reconstruction mandibulaire. Ils préconisent alors l'utilisation de plaques personnalisées qui épousent la courbure de la mandibule.

Enfin, l'âge des ovins est un critère important. Le remodelage osseux et la régénération osseuse évolue en fonction de l'âge de l'animal. Plus particulièrement, le taux de remodelage osseux chez les ovins diminue avec l'âge (Pearce *et al.*, 2007). On notera que les moutons utilisés dans les études mentionnées précédemment sont tous adultes.

Table II.1. Modèles ovins pour la reconstruction d'un defect mandibulaire (1).

Études	Animal	Région concernée	Taille du defect	Comblement du defect	Fixation	Temps de cicatrisation	Suivie	Analyses	Résultats
Abu-Serriah *et al.* (2003), Abu-Serriah *et al.* (2005), Abu-Serriah *et al.* (2006)	6 brebis adultes (Scottish Grey Face)	Zone non dentée	35 mm unilatéral	Scaffold réalisé à partir de collagen type-1 bovin + rhOP-1.	Plaque d'ostéosynthèse	12 semaines	Radiographie et ultrasons à 0, 2, 4, 8 et 12 semaines.	Histologie, essai de flexion et µCT	Propriété mécanique plus faible en comparaison à l'hémimandibule saine. Mauvaise restauration du contour et du volume de l'ostéotomie
Ekholm *et al.* (2006)	12 moutons adultes (Finish Landrace). 3 groupes de 4 moutons	Zone non dentée	23mm x 11mm (unicortical) bilatéral	Hémimandibule droite : Scaffold réalisé à partier d'un copolymer d'epsilon-caprolactone-lactide et de phosphate tricalcium. Hémimandibule gauche : vide.		Groupe 1 : 9 semaines Groupe 2 : 14 semaines Groupe 3 : 24 semaines Groupe 4 : 52 semaines		Histologie et radiographie	Résultats non concluants pour poursuivre des expérimentations avec ce matériau.
Forriol *et al.* (2009)	15 moutons adultes (50-60 kg). 5 groupes de 3 moutons	Zone non dentée incluant les premières molaires	60 mm unilatéral	Groupe 1 : pas de comblement. Groupe 2 : PRP. Groupe 3 : scaffold à partir de collagen type 1 bovin + rhOP-1. Groupe 4 : autogreffe (côte). Groupe 5 : autogreffe (côte) + rhOP-1.	Plaque d'ostéosynthèse	8 semaines	Radiographies à 1, 2, 4 et 7 semaines	Histologie	Les groupes 1 et 2 ne présentent aucune régénaration osseuse. Le goupe 3 présente une légère régénération osseuse (ossification endochondrale). Le groupe 4 présente une importante régénération osseuse (ossication endochondrale et intamembranaire). La combinaison autogreffe+facteur de croissance semble avoir un pouvoir ostéoconducteur mais aussi ostéoinducteur
Kontaxis *et al.* (2004)	12 brebis adultes (Scottish grey face). 2 groupes de 6 brebis	Zone non dentée	35 mm unilatéral	Scaffold réalisé à partir de collagen type-1 bovin. Groupe 1 : scaffold + rhBMP-7. Groupe 2 : scaffold seul.	Plaque d'ostéosynthèse	12 semaines		Essai de flexion	Contairement au scaffold seul, le scaffold + rhBMP-7 permet une cicatrisation osseuse complète. Cependant, la qualité de l'os nouvellement formé est variable.

TABLE II.2. Modèles ovins pour la reconstruction d'un defect mandibulaire (2).

Etudes	Animal	Région concernée	Taille du defect	Comblement du defect	Fixation	Temps de cicatrisation	Suivie	Analyses	Résulats
Lindqvist *et al.* (2001), Martola *et al.* (2007)	16 moutons adultes (Finish) (4-5 ans, 70 kg)	Zone angulaire	30-40 mm unilatéral	vide	Plaque d'ostéosynthèse	8 semaines	Radiographies et examens cliniques à 0, 4 et 8 semaines		L'ajustement des plaques d'ostéosynthèse lors de l'opération semble être la cause de leur fracture puisqu'elle induit des contraintes résiduelles. Les plaques devraient donc être personnalisée.
Nolff *et al.* (2009),Nolff *et al.* (2010)	10 brebis adultes (German black head, 70 kg). 2 goupes de 5 brebis.	Zone non dentée	25 mm unilatéral	Scaffold en céramique βTCP. Groupe 1 : Scaffold seul. Groupe 2 : Scaffold + moelle osseuse.	Plaque d'ostéosynthèse	12 semaines		CT scan, µ-radiographie	Les scaffolds du groupe 1 se sont très peu dégradés et peu de tissus osseux nouvellement formé ont été observés. Le groupe 2 présente un taux de dégradation plus élevé associé à une formation osseuse également plus importante.
Salmon et Duncan (1996)	3 moutons		9mm (unicorticale) bilatérale			6, 8 et 12 semaines			
Schliephake *et al.* (2001)	8 brebis adultes (70 kg). 2 groupes de 4 brebis.	Zone non dentée	35 mm bilatéral	Scaffold cylindrique en os bovin pyrolisé. Groupe 1 : scaffold + cellules ostéoprogenitrices. Groupe 2 : scaffold seul.	Plaque d'ostéosynthèse	20 semaines		Histologie et radiographie	Les cellules ostéoprogénetrices permettent une meilleur régénération osseuse. Le scaffold seul ne présente que 10% d'os nouvellement formé (3 fois moins que les scaffolds avec cellules).

1.2 Notre modèle animal

Pour les différentes raisons évoquées précédemment, le modèle ovin a été retenu pour notre étude *in vivo* et présente plusieurs caractéristiques :

- les brebis ont un âge moyen de 2 ans ;
- tout comme les études mentionnées précédemment, la zone non-dentée de la mandibule est la région d'intérêt. Ainsi, la taille du defect est légèrement plus petite que celle de la zone non dentée et mesure 2 cm ;
- un implant poreux en titane est utilisé pour combler le defect osseux ;
- un implant contrôle en titane est implanté en parallèle du scaffold afin de : i) vérifier que le defect est bien critique et ii) comparer le pouvoir ostéoconducteur du scaffold au regard de celui de l'implant contrôle ;
- afin que les deux implants soient exposés aux mêmes contraintes, ils sont implantés sur la même mandibule. Plus particulièrement, le scaffold est implanté sur l'hémimandibule droite et l'implant contrôle sur celle de gauche (Figure II.2) ;
- contrairement aux autres études, les deux implants comportent leur propre système de fixations (section II.1.3.5) ;
- la durée de cicatrisation est en moyenne de 12 semaines ;
- des examens histologiques et des tests mécaniques ansi que des µCT scans sont réalisés sur les hémimandibules explantées afin d'évaluer et de quantifier le tissu osseux néo-formé au sein des implants.

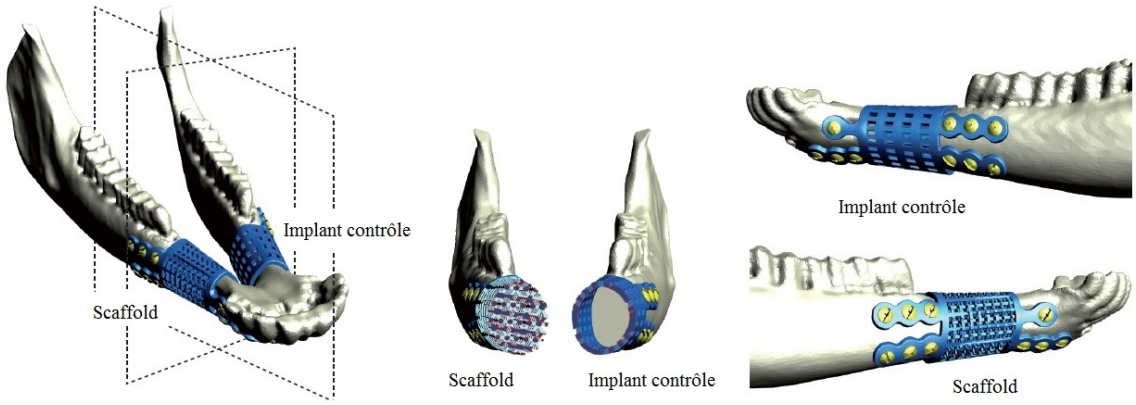


FIGURE II.2. Le scaffold et l'implant contrôle sont implantés sur la même mandibule. Le scaffold est implanté sur l'hémimandibule droite et l'implant contrôle sur celle de gauche.

1.3 Réalisation des implants

Dans cette partie, nous nous focaliserons sur la réalisation des scaffolds et des implants contrôles depuis leur design jusqu'au procédé de fabrication en passant par la conception du motif élémentaire de la structure poreuse. Le choix du procédé de fabrication et du motif élémentaire du scaffold ont fait l'objet d'une partie de la thèse d'Alexandre Barbas (Barbas, 2011). Un bref résumé de son travail de recherche sera alors présenté dans les deux premières sections. Enfin, les différents designs d'implants (rigides et flexibles) et de fixations ainsi que les différents traitements de surface utilisés seront décris.

1.3.1 Procédé de fabrication

Afin de réaliser des structures poreuses en titane, différents procédés de fabrication sont répertoriés dans la littérature. On trouve notamment, le frittage de poudres, la projection plasma, ou encore la fabrication additive. C'est cette dernière technique qui a été retenue, et

plus particulièrement le Selective Laser Melting (SLM), aussi nommée Direct Laser Forming (DLF) ou encore Selective Laser Sintering (SLS). Cette technique de fabrication s'est avérée efficace pour la fabrication de structures poreuses puisqu'elle répond aux exigences en terme de géométrie complexe et de précision.

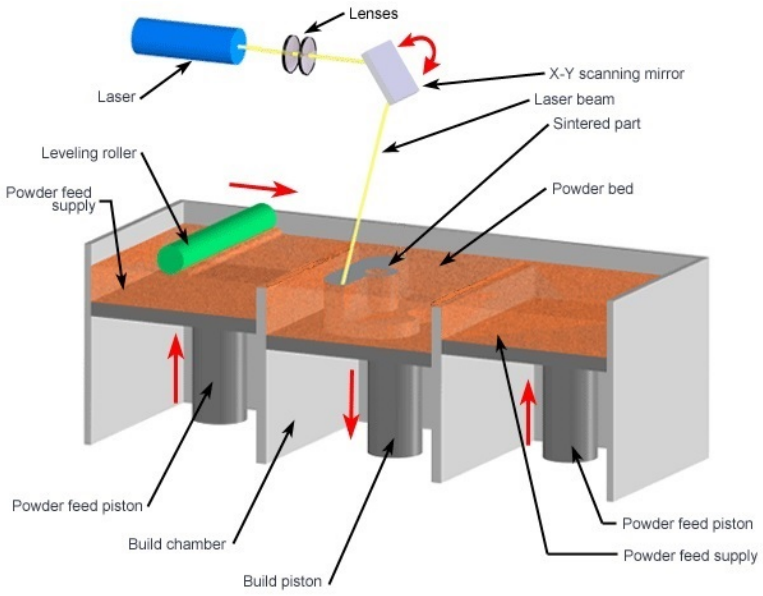


FIGURE II.3. Schéma du Selective Laser Melting (www.custompartnet.com).

Le principe du SLM est de fabriquer une pièce par tranches successives d'environ 30 µm d'épaisseur chacune. Chaque tranche est réalisée par le dépôt d'une couche de poudres suivi par sa fusion sélective (Figure II.3). Ainsi, contrairement à d'autres techniques (le frittage de poudres et la projection plasma), elle permet de contrôler la géométrie de la maille du scaffold et par conséquent la taille de ses pores.

1.3.2 Maille de l'implant

A l'aide de simulations numériques et d'essais mécaniques, un motif élémentaire a été développé et qui répété dans les trois dimensions, permet de générer une structure ayant des propriétés mécaniques, telles que le module d'Young, la contrainte admissible maximale ou encore l'allongement à la rupture, proches de celles de l'os cortical humain (Barbas (2011), Figure II.4).

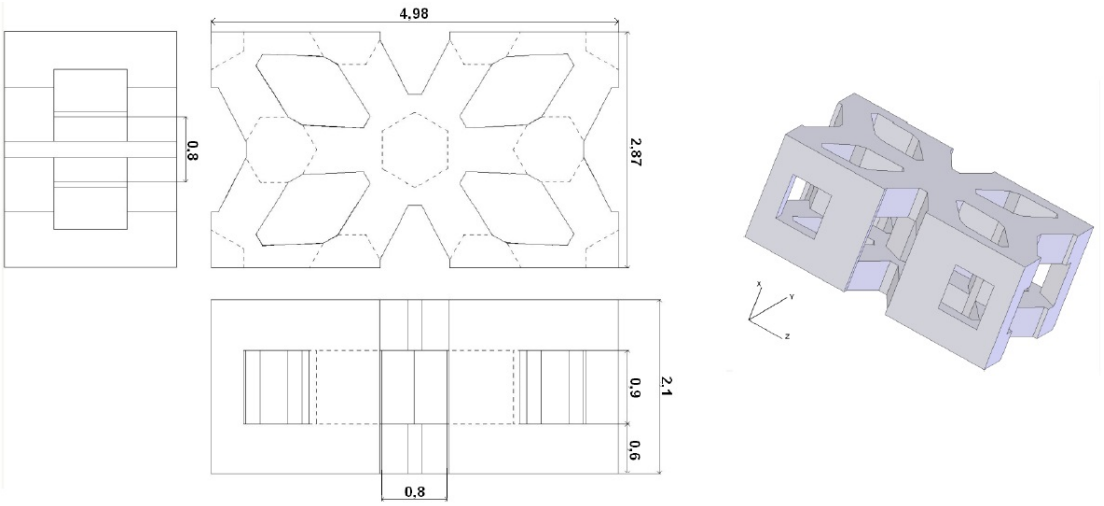


FIGURE II.4. Schéma du motif élémentaire (en cm), vue de face, de côté et de dessus et représentation en 3 Dimensions (3D) (Barbas, 2011).

Cette structure répond a différents critères :

— des propriétés mécaniques proches de celles de l'os cortical humain (Tableau II.3) ;
— un caractère anisotrope (Tableau II.3) ;
— l'interconnexion des pores ;
— une taille de pore comprise entre 800 µm et 1500 µm ;
— une porosité de 53%.

TABLE II.3. Propriétés élasto-plastiques des éprouvettes poreuses déterminées théoriquement et expérimentalement et comparées à celles de l'os cortical, d'après Barbas (2011).

	SLM CPPTi			Os cortical			
				Tension		Compression	
	X (Long.)	Y (Trans.)	Z (Trans.)	Long.	Trans.	Long.	Trans.
E théorique (MPa)	28615	16399	16402	17400	9600	17400	9600
E (MPa)	37887±1388	17987±1227	15824±566	17400	9600	17400	9600
$Rp_{0.2}$ (MPa)	133.3±1.9	96.2±5.3	110.5±4.1	115	-	182	121
Rm (MPa)	143.6±3.6	129.8±2.5	141.7±4.1	133	51	195	133
A%	3.0±0.5	7.8±1.4	7.7±2.7	2.93	3.24	2.2	4.62

1.3.3 Implants rigides

Comme mentionné précédemment, deux implants ont été réalisés : un scaffold et un implant contrôle.

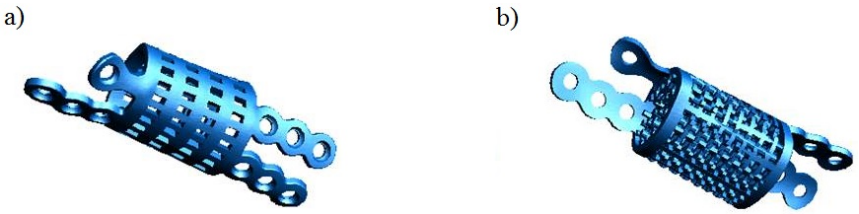


FIGURE II.5. a) Implant contrôle et b) scaffold.

Le scaffold (Figure II.5b) est composé du motif élémentaire présenté précédemment. De plus, cet implant est personnalisé puisqu'il a été réalisé à partir de la reconstruction en 3D d'une hémimandibule de brebis. Pour ce faire, l'hémimandibule a été segmentée à partir de CT-scans à l'aide du logiciel de segmentation Mimics (Materialise, Leuven, Belgique). Ensuite, à partir de la reconstruction 3D, une ostéotomie de la partie non dentée de l'hémimandibule a été réalisée sous le logiciel de Conception Assistée par Ordinateur (CAO) 3-Matic (Materialise, Leuven Belgique). La résection de la partie non dentée a alors permis de définir la forme extérieure de l'implant. Ensuite, afin d'obtenir le corps du scaffold, une opération booléenne d'intersection a été réalisée entre la résection et un cube de titane poreux. Enfin, des pattes de fixation ont été ajoutées pour fixer le scaffold sur l'hémimandibule.

Tout comme le scaffold, l'implant contrôle (Figure II.5a) est personnalisé et a été réalisé à partir de la même reconstruction 3D que le scaffold. Il a donc la même forme extérieure et les mêmes pattes de fixation que le scaffold. Cependant, l'implant contrôle est vide. De plus, afin que les deux implants aient la même rigidité, des encoches ont été réalisées sur le corps cylindrique de ce dernier. La loi des mélanges a été utilisée afin de déterminer le nombre et la taille de ces encoches (Annexe A2).

1.3.4 Implants fléxibles

Les premiers essais expérimentaux réalisés avec les implants rigides nous ont incité à développer un implant plus flexible. En effet, de part le design du motif élémentaire, les premiers implants ont un module en flexion proche de celui de l'os cortical humain à savoir 38 GPa. Or, l'os cortical de la mandibule de brebis est de l'ordre de 20 GPa et ne représente que 40 % du volume osseux. Plus particulièrement, l'épaisseur de cortical de la résection est de 2 mm pour une épaisseur totale de 10 mm. Ainsi les premiers implants sont beaucoup plus rigides que l'hémimandibule de brebis.

Une rigité 10 fois inférieure à celle de l'hémimandibule implantée a été choisie afin d'autoriser de plus grandes déformations et ainsi favoriser la recolonisation osseuse (Spoerke *et al.*, 2008; Van der Stok *et al.*, 2013). Étant limités par le procédé de fabrication SLM, nous avons opté pour un implant composé d'une poutre en titane à section carrée sur laquelle sont fixées soit des tranches de titane poreux pour le scaffold, soit des tranches cylindriques creuses pour l'implant contrôle (Figure II.6).

FIGURE II.6. Implants flexibles : à gauche le scaffold et à droite l'implant contrôle.

On notera que les fixations ne sont pas les mêmes que pour les implants rigides, cette thématique sera abordée dans la section suivante. De plus, d'autres designs sont présentés en Annexe A3 mais n'étaient pas réalisables par SLM.

- **Dimensionnement des implants flexibles**

Selon le principe de la Résistance Des Matériaux (RDM) la poutre à section carrée soutenant toute la charge a été dimensionnée afin que l'implant soit 10 fois plus souple que la portion équivalente de l'hémimandibule.

On considère le problème plan, la portion de la mandibule peut être approximée par une section elliptique creuse d'os cortical de grand axe h égale à 15 mm, de petit axe a égale à 10 mm et d'épaisseur e égale à 2 mm (Figure II.7). L'os cortical est considéré comme un matériau élastique linéaire ayant un module d'Young E_c égale à 20 GPa. Enfin, les sollicitations mécaniques sont reprises sur l'implant par une poutre à section carrée de coté b en titane dont le module d'Young est E_t égale à 100 GPa (Figure II.7).

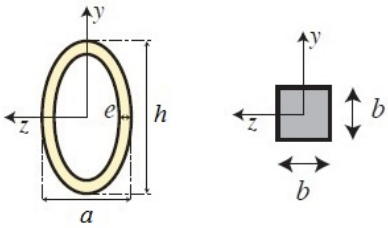


FIGURE II.7. Section droite de l'os et de la partie de l'implant supportant la charge.

En flexion, la relation de comportement liant le moment fléchissant M_f à la flèche ν suivant y est donnée par

$$M_f = EI\nu'' \tag{II.1}$$

où E est le module d'Young et I l'inertie. Afin que l'implant soit 10 fois plus souple que la portion d'hémimandibule, il faut que

$$E_t I_t = \frac{E_c I_c}{10} \tag{II.2}$$

où I_c est l'inertie par rapport à l'axe z de l'os et I_t est l'inertie par rapport à l'axe z de l'implant.

L'inertie I_c de l'os est donnée par

$$I_c = \frac{\pi a h^3}{64} - \frac{\pi(a-2e)(h-2e)^3}{64} = 1.26e^{-9}\ \mathrm{m}^4 \tag{II.3}$$

L'inertie I_t de l'implant est donné par

$$I_t = \frac{b^4}{12} \tag{II.4}$$

On obtient alors

$$b = \left[\frac{12 E_c I_c}{10 E_t}\right]^{(1/4)} = 4,2\ \mathrm{mm} \tag{II.5}$$

Finalement, la valeur de coté b choisie est de 4 mm.

Une étude relative à la vérification de la tenue en service et de la déformation maximale a également été réalisée (Annexe A3).

1.3.5 Fixations des implants

Au cours de cette étude, différentes fixations ont été développées. Elle ne seront présentées ici que succinctement car elles font l'objet d'une partie de la thèse du Dr Thomas Schouman. Au total, 3 versions de fixations ont été développées (Figure II.8).

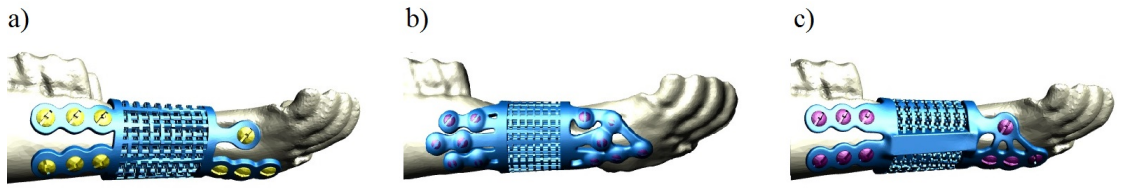


FIGURE II.8. Les fixations : a) première version, b) deuxième version et c) troisième version.

La première version de fixations est composée de quatre pattes de fixation (Figure II.8a) : 2 en partie proximale comportant chacune 3 vis et 2 en partie distale dont la patte supérieure comporte 1 vis et celle inférieure 3 vis.

Au cours des opérations, ces fixations se sont avérées trop fragiles. Plusieurs brebis ont notamment cassé les pattes de leurs implants. De plus, la partie distale de la mandibule est essentiellement constituée d'os spongieux. Nous avons alors développé une deuxième version de fixations plus rigide avec un nombre plus important de vis.

Cette version plus rigide comporte 3 pattes de fixations en partie proximale contre 2 auparavant (Figure II.8b). Quant aux pattes de fixation en partie distale, elles sont maintenant reliées entre elles. Ainsi, l'implant est fixé via 12 vis contre 10 pour la première version : 6 vis en partie proximale et 6 vis en partie distale. Cette version de fixation s'est avérée trop rigide. On pouvait voir une nette résorption osseuse autour des vis due aux concentrations de contraintes. Une troisième version, compromis entre les deux premières versions, a alors été développée.

Cette dernière version comporte 2 pattes de fixation similaires à la version 1 en partie proximale et les pattes en partie distale sont quant à elles fusionnées comme dans la version

2 (Figure II.8c). Enfin, tout comme la première version, le nombre total de vis est de 10 : 6 vis en partie proximale et 4 vis en partie distale.

1.3.6 Traitement de surface

Tous les implants ont été anodisés. De plus, 6 paires d'implants flexibles ont subi au préalable un traitement de surface à la soude (NaOH) développé au cours de la thèse d'Alexandre Barbas (Barbas, 2011).

L'anodisation ou oxidation anodique du titane est une technique de traitement de surface permettant de protéger le titane de la corrosion par l'apposition d'une couche d'oxyde de titane (TiO_2) à la surface du matériau. En outre, il a été observé (Vanzillotta *et al.*, 2006) que ce procédé permettait d'améliorer la biocompatibilité d'implants en titane.

Quant au traitement au NaOH, il permet la création d'une couche contenant des oxydes de titane hydratés ($HTiO^3$) facilitant la formation d'apatite à la surface du titane et donc l'ostéointégration de l'implant (Jonášová *et al.*, 2004; Takemoto *et al.*, 2005). Au cours de sa thèse, Alexandre Barbas (Barbas, 2011) a élaboré à l'aide d'un plan d'expérience, un traitement au NaOH optimisé et industrialisable. Les paramètres retenus et utilisés pour le traitement des implants étaient alors une immersion dans une solution d'hydroxyde de sodium à 10 mol/litre à 80° pendant 3h suivi d'un séchage à 110°C. Les implants ont ensuite été anodisés afin de stabiliser la couche d'oxydes formée par le traitement à la soude.

Finalement, tous les implants ont été stérilisés par autoclave.

1.4 Le protocole opératoire

Pour les différentes versions d'implants, le protocole opératoire est resté le même et peut se décomposer en 5 étapes :

— **l'anesthésie** : avant d'être intubé, l'animal est anesthésié avec une injection intraveineuse de 210 mg de propofol. L'anesthésie est ensuite maintenue par inhalation d'isoflurane. L'analgésie est, quant à elle, obtenue par l'injection intraveineuse de chlorydrate de morphine ;

— **l'opération** : après rasage et désinfection, deux incisions de 5 cm sont réalisées sous chaque hémimandibule. Une résection de la taille de l'implant est ensuite réalisée sur la partie non-dentée de chaque hémimandibule à l'aide d'une scie oscillante sous irrigation constante. Enfin, le scaffold et la tente périostée sont fixés à l'aide de vis bicorticales sur les hémimandibules droite et gauche, respectivement. En outre, certaines vis sont monocorticales afin de ne pas perforer les racines des dents ;

— **le suivi** : après l'opération, plusieurs radiographies sont réalisées afin de vérifier la bonne fixation des implants. L'animal est ensuite entretenu et alimenté durant 12 semaines ;

— **le sacrifice** : après avoir été anesthésié à l'aide de propofol, l'animal est sacrifié avec l'injection de 70 mL de dolethal. La mandibule est ensuite explantée et séparée en deux hémimandibules ;

— **la conservation** : les hémimandibules sont conservées dans du formol.

FIGURE II.9. Opération d'un mouton (implant rigide).

1.5 Détails des opérations

Au cours des expérimentations *in vivo*, 29 brebis ont été implantées (Tableau II.4 et II.5). Ces 29 brebis sont réparties en 5 groupes :

— Groupe 1 : 6 brebis équipées avec des implants rigides (Version 1 des fixations) ;
— Groupe 2 : 3 brebis équipées avec des implants rigides (Version 2 des fixations) ;
— Groupe 3 : 6 brebis équipées avec des implants rigides (Version 3 des fixations) ;
— Groupe 4 : 8 brebis équipées avec des implants flexibles (Version 3 des fixations) ;
— Groupe 5 : 6 brebis équipées avec des implants flexibles (Version 3 des fixations) ayant subis un traitement de surface à la soude.

Cependant, 5 brebis ont été sacrifiées avant le terme des 12 semaines à cause d'infections (2 dans le groupe 1 et 3 dans le groupe 4, notées avec une astérisque * dans les Tableaux II.4 et II.5).

TABLE II.4. Récapitulatif des brebis équipées avec des implants rigides : références, poids (kg), âge (mois), temps de cicatrisation (semaine), version de l'implant, version des fixations, traitement de surface au NaOH.

Références brebis	Poids (kg)	Âge (mois)	Temps de cicatrisation (semaine)	Version implant	Version fixations	Traitement de surface au NaOH
10203		14	18	Rigide	Version 1	Non
10314	50	12	15			
10300	48	12	12			
60258*	70	14	5			
80001*	75	12	3			
90085	70	40,5	12			
80058	>80	51			Version 2	
00103	>80	42				
00042	>80	31				
20018	64	13,5			Version 3	
20260	72	12				
20059		13,5				
20017	62	14				
20138	60	14				
20053	40	14				

TABLE II.5. Récapitulatif des brebis équipées avec des implants flexibles : références, poids (kg), âge (mois), temps de cicatrisation (semaine), version de l'implant, version des fixations, traitement de surface au NaOH.

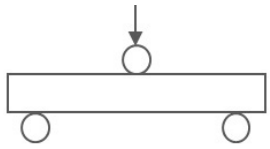
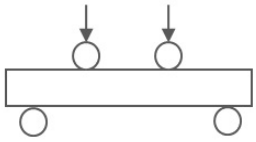
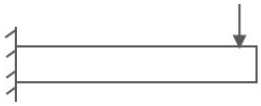
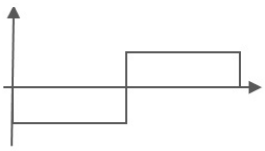
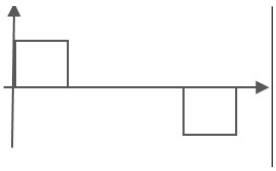
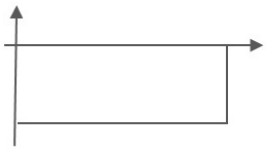
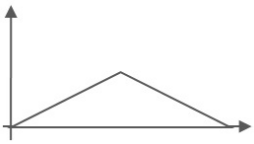
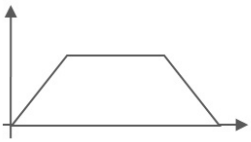
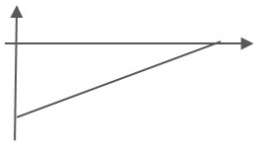
Références brebis	Poids (kg)	Âge (mois)	Temps de cicatrisation (semaine)	Veriosn implant	Version fixation	Traitement de surface au NaOH
90043*	>80	43	-	Flexible	Version 3	Non
90046*	>80	43,5	-			
10133	>80	44	12			
00187	80	44				
00049	78	45				
00095	72	44,5				
90040*	>80	57,5	2			
00007	>80	45,5	12			
90034	>80	58				Oui
70047	>80	82				
10051	>80	34				
00083	>80	45				
80025	>80	70				
00014	75	46				

2 Essais de flexion

Plusieurs études expérimentales utilisent des essais mécaniques en complément d'analyses histologiques afin d'évaluer et de quantifier la qualité du tissu osseux nouvellement formé lors de la guérison d'une fracture (Lind *et al.*, 1993; Walsh *et al.*, 1997) ou encore lors de la distraction ostéogénique (Uglow *et al.*, 2003; Perrott *et al.*, 2003; Jiang *et al.*, 2010). Au contraire, très peu d'études relatives à la régénération osseuse au sein de scaffolds évalue la qualité de l'os néo-formé. Or, il nous semble nécessaire dans notre étude d'évaluer et de quantifier ce tissu osseux néo-formé afin de déterminer lequel des deux implants, scaffold ou implant contrôle, induit la meilleure recolonisation osseuse.

Trois principaux essais de flexion sont reportés dans la littérature, à savoir l'essai de flexion 3 points, 4 points et de flexion simple. Ils présentent tous des avantages et des inconvénients à prendre en compte lors de la réalisation du protocole expérimental.

TABLE II.6. Principaux essais de flexions avec l'effort de cisaillement et le moment de flexion associés.

	Flexion 3 points	Flexion 4 points	Flexion simple
Poutre			
Effort de cisaillement			
Moment de flexion			

L'essai de flexion 3 points est le plus utilisé pour sa facilité de mise en place. Cependant, il induit une concentration de contraintes au niveau de l'application de l'effort et la fracture a principalement lieu à cet endroit (Tableau II.6). Il est alors difficile de différencier les contraintes responsables de la fracture de celles au niveau de l'effort appliqué. De plus, la flexion 3 points induit des contraintes de cisaillement au sein de l'échantillon testé (Griffin *et al.*, 1999).

A l'inverse, l'essai de flexion 4 points induit une répartition uniforme des contraintes entre les deux points d'application de l'effort (Tableau II.6). Ainsi, la fracture de l'échantillon peut se produire n'importe où entre ces deux points (Griffin *et al.*, 1999). Cet essai est utile lorsqu'on ne sait pas où la fracture va avoir lieu. Cependant, ces deux tests nécessitent que l'échantillon testé ait une forme uniforme.

Dans notre étude, l'essai de flexion simple semble le plus approprié puisqu'il est représentatif de la charge physiologique durant la mastication et est associé à des contraintes minimales. Des essais de flexion simple ont alors été réalisés sur chaque hémimandibule explantée afin d'évaluer et de comparer les interfaces os/implant créées respectivement par le scaffold et l'implant contrôle.

Ainsi, dans un premier temps, le montage relatif à l'essai de flexion sera présenté. Puis, la technique de corrélation d'images permettant d'obtenir la déflexion de la fibre neutre de chaque hémimandibule sera introduite. Enfin, la méthode de post-traitement des données issues de la corrélation d'images sera décrite.

2.1 Protocole

Un mouchetis de peinture noire est appliqué sur une des deux faces de l'hémimandibule afin de réaliser lors de l'essai une analyse des déformations par corrélation d'images. Plus particulièrement, un mouchetis est réalisé sur la face externe de l'hémimandibule droite et interne de l'hémimandibule gauche. Ensuite, l'hémimandibule est moulée dans un support d'aluminium à l'aide d'une résine PolyMethyl Metacrilat (PMMA). Ce support d'aluminium est monté sur une liaison glissière à billes autorisant les déplacements le long de l'axe principal de l'hémimandibule afin que celle-ci ne soit pas chargée en compression (Figure II.10). La charge est appliquée *via* le déplacement de la traverse d'une machine de traction Instron (France) et l'effort de compression est mesuré *via* une cellule d'effort de 1000 N placée en série sur la traverse. Le déplacement est appliqué au niveau de l'extrémité de l'hémimandibule jusqu'à fracture de l'échantillon.

Les caractéristiques de l'essai de flexion sont les suivantes : i) une vitesse constante de chargement de 2 mm/min et ii) un bras de levier entre l'encastrement et le point d'application de l'effort compris entre 9 et 10 cm.

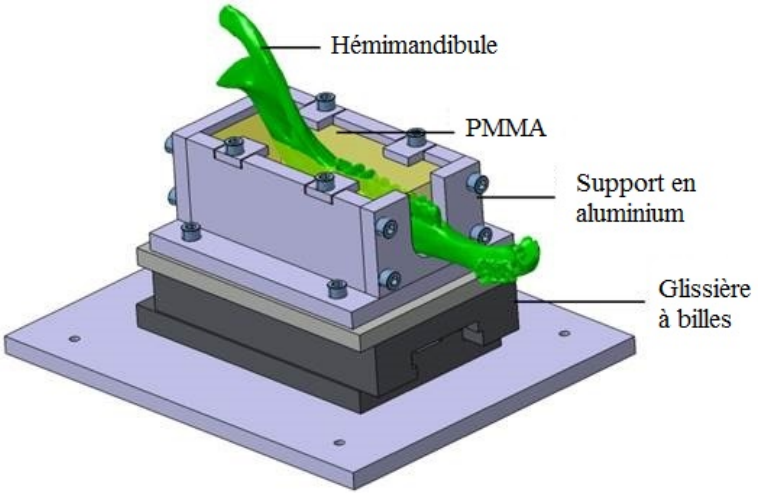


FIGURE II.10. Montage de flexion.

Tout au long de l'essai, l'hémimandibule est humidifiée afin d'éviter son dessèchement, ce qui pourrait influencer ses propriétés mécaniques (Evans et Lebow, 1952; Blackburn *et al.*, 1992). Enfin, pour réaliser la corrélation d'images, des images frontales sont capturées toutes les deux secondes à l'aide d'un appareil photo numérique. Un protocole plus détaillé est présenté en Annexe A4.

2.2 Corrélation d'images

Puisque nous pouvons rencontrer de fortes déformations au niveau du point d'application de l'effort, il n'est pas possible d'utiliser en l'état la mesure du déplacement de la traverse de la machine. Le déplacement est donc calculé *a posteriori* à l'aide d'une analyse par corrélation d'images. De plus, la corrélation d'images permet d'obtenir la déflexion de la fibre neutre de chaque hémimandibule. Ainsi, il est possible de caractériser les interfaces os/implant proximale et distale.

Pour ce faire, une grille de 100 points équi-répartis est positionnée au même endroit sur les deux hémimandibules provenant de la même mandibule (Figure II.11). Elle est positionnée suffisamment loin de la zone de chargement pour ne pas être affectée par les déformations locales qui peuvent être importantes.

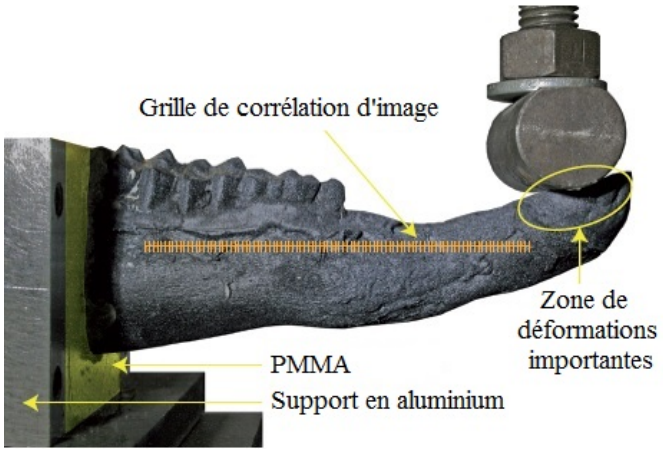


FIGURE II.11. Position de la grille de corrélation d'images.

2.3 Méthode de post-traitement des données

Afin de comparer les déflexions des deux hémimandibules implantées (scaffold *vs* implant contrôle), il est nécessaire de post-traiter ces courbes. Pour une meilleure compréhension et afin d'illustrer cette méthode de post-traitement, nous nous appuierons sur les essais de deux hémimandibules provenant de la même brebis.

Tout d'abord, l'analyse différentielle des deux hémimandibules est réalisée dans la phase linéaire du comportement pour un même moment de flexion calculé au niveau de l'encastrement dans le support d'aluminium. La valeur utilisée dans l'exemple présenté ici est de 4 Nm (Figure II.12). Elle est atteinte au bout de 60 s pour l'implant poreux et 90 s pour l'implant contrôle.

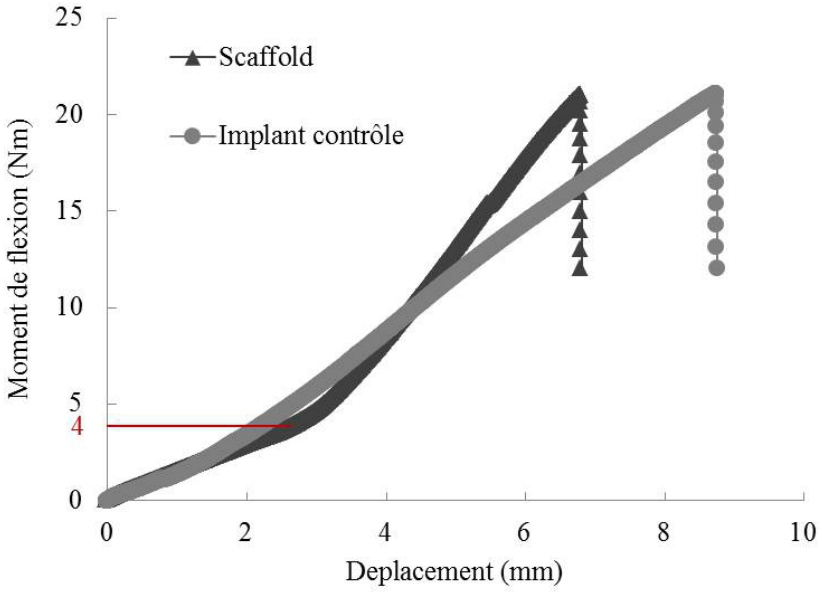


FIGURE II.12. Choix du moment commun pour l'analyse comparative.

L'analyse par corrélation d'images est donc menée pour l'exemple présenté sur 36 photos pour l'implant poreux et 43 photos pour l'implant contrôle. Elle permet d'obtenir les déformations en pourcent ainsi que les déplacements en nombre de pixel. Les photos initiales de chaque séquence ayant été calibrées, il est possible d'obtenir les déplacements en mètre *via* une simple règle de trois.

2.3.1 Résultats bruts de l'analyse par corrélation d'image

La Figure II.13 présente les résultats bruts obtenus grâce à la corrélation d'images et plus particulièrement la déflexion de la fibre neutre des deux hémimandibules. On remarque un léger décalage à l'origine tant sur la position que sur la pente des courbes, c'est le signe que les blocs de PMMA dans lesquels étaient encastrées les hémimandibules n'ont pas eu les mêmes rigidités ou ont légèrement pivoté dans le support en aluminium.

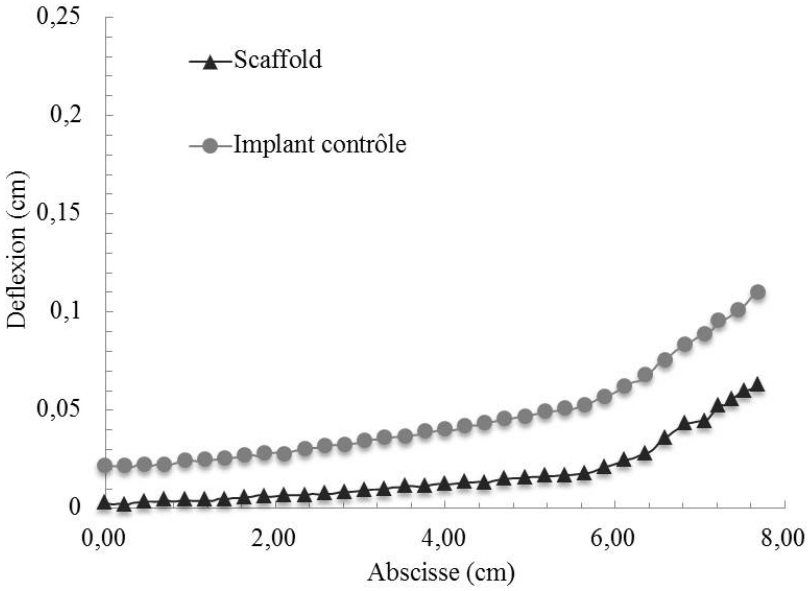


FIGURE II.13. Résultats bruts de l'analyse par corrélation d'image.

Afin de supprimer cet artefact, on réalise un recalage des courbes en faisant l'hypothèse que les deux parties saines proximales des hémimandibules ont la même rigidité.

2.3.2 Recalage des courbes de déformations

Le but du recalage est de soustraire au déplacement vertical brut la contribution du déplacement et de la rotation de l'encastrement (bloc de PMMA).

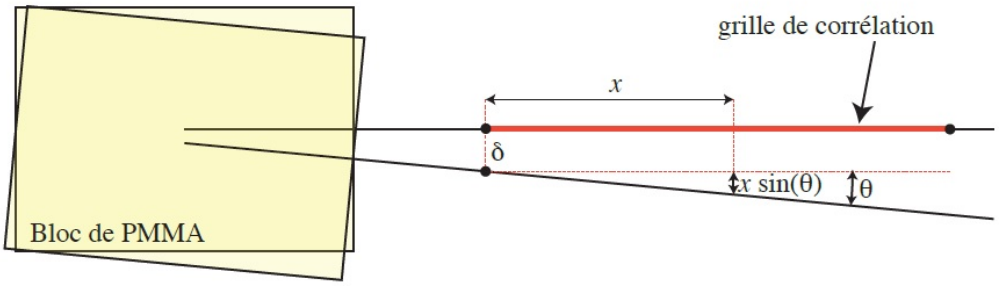


FIGURE II.14. Prise en compte du déplacement lié au pseudo-encastrement.

Il est alors possible de calculer le déplacement vertical recalé $v_r(x)$ à partir du déplacement vertical brut $v_b(x)$, du décalage vertical initial de la grille d et de l'angle de rotation θ

$$v_r(x) = v_b(x) - [\delta + xsin(\theta)] \tag{II.6}$$

Le décalage vertical initial de la grille δ et l'angle de rotation θ sont calculés de manière à ce que les parties saines proximales des hémimandibules coïncident. Dans l'exemple présenté ici, on trouve un décalage vertical initial de la grille de $\delta = 0.021$ cm et un angle de rotation $\theta = 8.9e^{-4}$ rad.

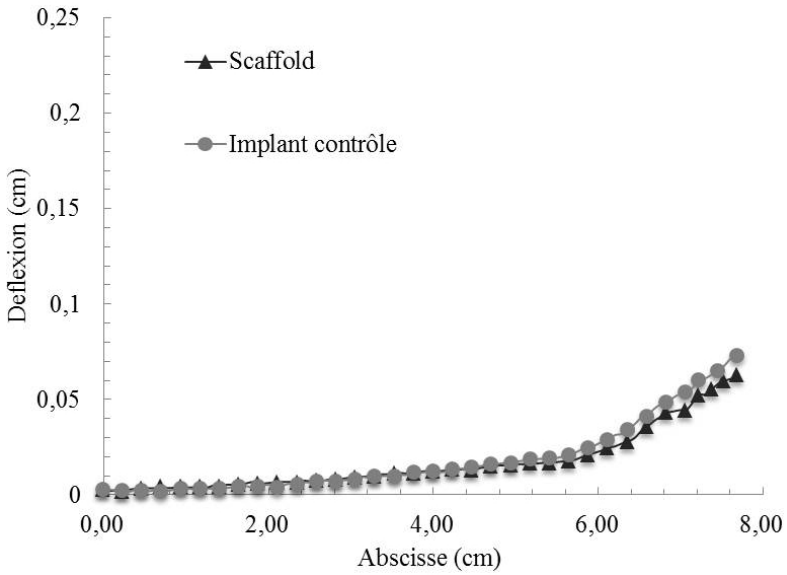


FIGURE II.15. Résultats recalés de l'analyse par corrélation d'images.

L'analyse de la Figure II.15 montre que le recalage fonctionne très bien et que l'hypothèse d'une géométrie et d'une rigidité équivalente sur les deux hémimandibules pour les parties proximales est validée.

2.3.3 Modèle poutre

Comme nous pouvons l'observer sur la Figure II.15, les courbes relative au scaffold et à l'implant contrôle diverge toutes les deux aux alentours de 6 cm. Des radiographies de chaque hémimandibule ont été effectuées afin de corréler les zones de divergence avec ou non les interfaces os/implants (Figure II.16). Dans le cas présenté ici, les points de divergence correspondent aux interfaces os/implants distale.

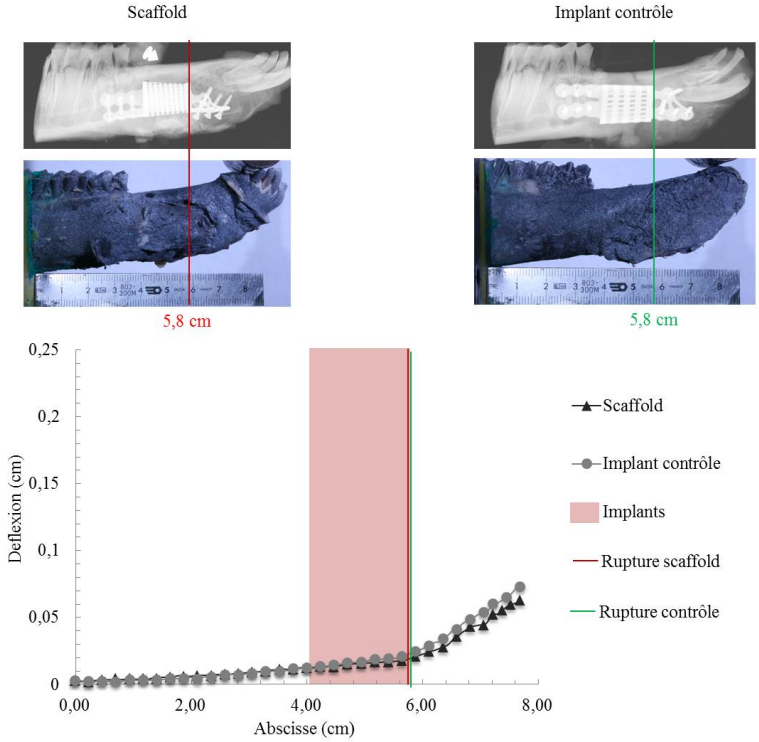


FIGURE II.16. Courbe de déflexion des hémimandibules provenant de la brebis 20018.

Dans cet exemple, il semblerait que ces interfaces ne soient pas entièrement recolonisées puisqu'elles induisent un changement local de pente. Il est donc nécessaire de caractériser ces interfaces afin de pouvoir comparer celles du scaffold avec celles de l'implant contrôle.

Pour ce faire, les rigidités des différentes sous-parties ainsi que des interfaces os/implant sont déterminées pour chaque hémimandibule par un modèle poutre représenté sur la Figure II.17.

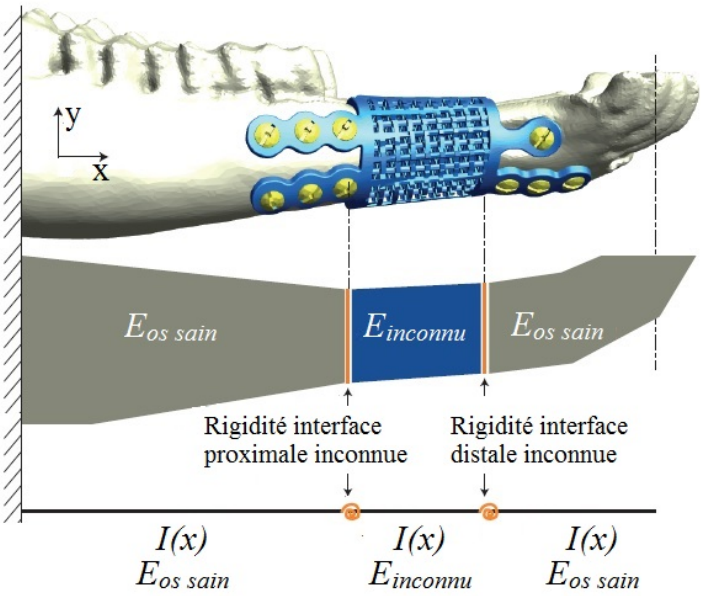


FIGURE II.17. Modèle poutre de l'hémimandibule.

Les inerties $I(x)$ sont déterminées à partir de la géométrie locale des sections droites approximées par des ellipses. Au final, le modèle poutre contient 4 inconnues : le module d'Young de l'os sain E_{ossain}, le module d'Young de l'implant recolonisé $E_{inconnu}$, la rigidité (de type ressort de flexion) de l'interface proximale k_{prox} et la rigidité de l'interface distale k_{dist}.

Afin de déterminer le déplacement des points de la fibre neutre de la poutre, il nous faut déterminer le moment de flexion du torseur des efforts intérieurs. Celui-ci est indépendant du découpage présenté sur la Figure II.17 et peut être calculé sur la géométrie simplifiée présentée sur la Figure II.18.

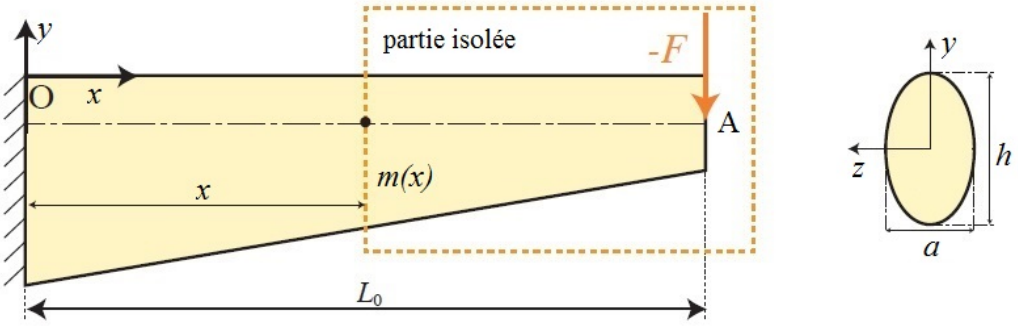


FIGURE II.18. Modèle poutre à section elliptique de l'hémimandibule.

En isolant la partie droite de la section considérée, on obtient

$$\{T_{int}\} = \{T_{ext}\}_{]x,L]} = \left\{ \begin{array}{c} -F \\ -F(L_0 - x) \end{array} \right\}_{m(x)} \tag{II.7}$$

où L_0 représente la distance entre le point d'application de la charge et l'encastrement. La relation de comportement en flexion est donné par

$$M_{fz}(x) = EI(x)v''(x) \tag{II.8}$$

où $v(x)$ représente le déplacement vertical suivant y. On obtient donc une équation différentielle à coefficients variables étant donné que l'inertie n'est pas constante

$$v''(x) = -\frac{F}{EI(x)}(L_0 - x) \tag{II.9}$$

Cette équation différentielle du second ordre n'admet pas de solution analytique mais il est possible de la résoudre numériquement à partir de $I(x)$. Si on fait l'hypothèse que les hémimandibules ont une section droite elliptique pleine de grand axe h et de petit axe a (Figure II.18), l'inertie est donnée par :

$$I(x) = \frac{\pi a h^3(x)}{64} \tag{II.10}$$

La largeur de l'hémimandibule a est supposée constante et égale à 10 mm et la valeur de $h(x)$ est obtenue à partir des photos calibrées.

Ensuite, le module d'Young de l'os sain est identifié en faisant en sorte que le modèle poutre et la courbe expérimentale coïncident pour les parties proximales saines, c'est à dire dans l'exemple présenté ici, pour x variant de 0 à 4 cm. L'identification donne E_{ossain} = 8 GPa.

Une fois la valeur du module d'Young de l'os sain évalué, il est possible de comparer les résultats expérimentaux au modèle poutre en supposant que le mouton n'ait pas eu d'opération (Figure II.19).

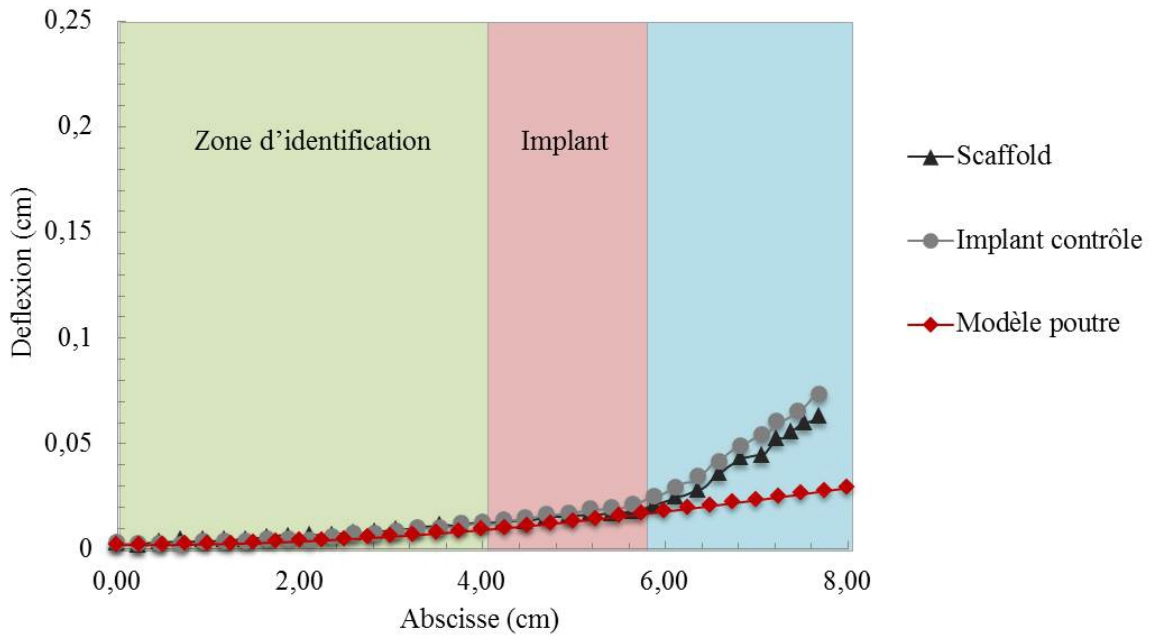


FIGURE II.19. Déflexions expérimentales des fibres neutres des hémimandibules implantées et déflexion numérique de la fibre neutre de l'hémimandibule saine.

Alors que le modèle n'a été identifié que sur la zone verte (Figure II.19), il est encore valable pour décrire la déformation de la zone rouge correspondante à l'implant contrôle et au scaffold : on en déduit que les interfaces os/implant proximales sont parfaites.

Cependant, les deux courbes correspondant au scaffold et à l'implant contrôle divergent à partir de la zone bleu (partie distale). On en déduit que les interfaces distales os/implants ne sont pas parfaites et induisent un changement local de pente.

Si on reprend le modèle poutre de la Figure II.17, il est nécessaire d'introduire les rigidités des interfaces distales de l'implant contrôle et du scaffold. Cela revient à introduire une discontinuité de dérivée de flêche au niveau des interfaces concernées. Ces rigidités doivent être identifiées sur les deux courbes expérimentales et seront différentes pour l'implant poreux et pour l'implant contrôle puisque les pentes sont différentes (Figure II.20).

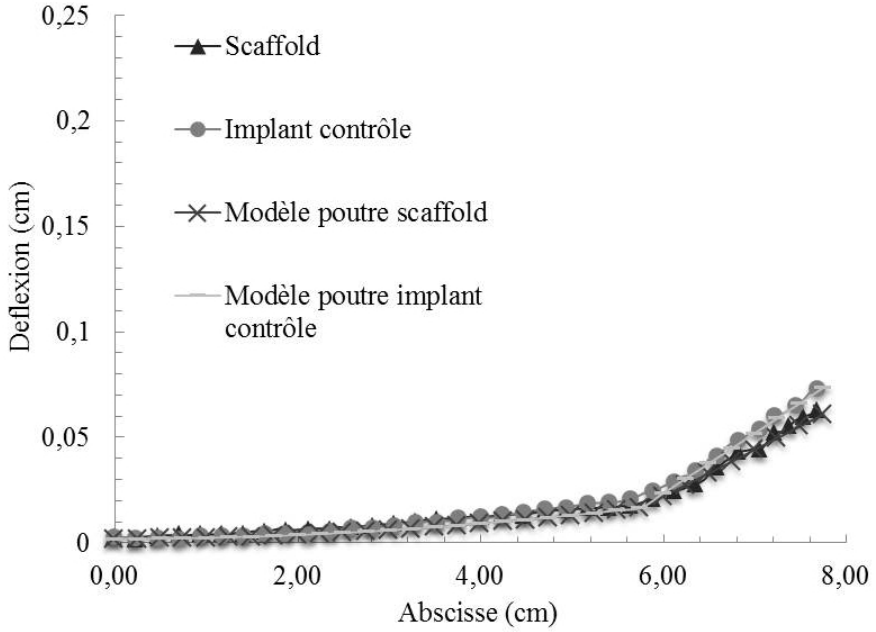


FIGURE II.20. Déflexions expérimentales et numériques des fibres neutres des hémimandibules implantées après prise en compte des rigidités des interfaces distales.

Comme on peut le constater sur les courbes de déflexion, les modèles poutre avec les interfaces distales donnent une très bonne représentation des deux comportements expérimentaux. Les discontinuités recalées de tangence sont les suivantes :

$$\begin{aligned} \delta v'_{poreux} &= 0.017 \text{ rad} \\ \delta v'_{prioste} &= 0.023 \text{ rad} \end{aligned} \tag{II.11}$$

Il est ensuite possible d'obtenir les raideurs respectives à partir du moment flechissant M_{fz} apliqué aux interfaces.

$$k_i = \frac{M_{fz}}{\delta v'_i} \tag{II.12}$$

Dans l'exemple présenté ici, les raideurs des interfaces distales du scaffold et de l'implant contrôle sont respectivement de 95.4 Nm/rad et de 70.4 Nm/rad.

Enfin, des pré-essais de flexion ont été réalisés sur une hémimandibule implantée et une hémimandibule saine provenant d'une même brebis sacrifiée juste après l'opération afin de : i) valider la méthode de post-traitement et ii) caractériser le comportement mécanique de l'hémimandibule implantée au regard de celui de l'hémimandibule saine (*i.e.* évaluer les interfaces os/implant à l'instant initial sans recolonisation osseuse). Les détails de ces pré-essais sont présentés en Annexe A5.

3 Microtomographie à rayons X

Afin de quantifier le taux de minéralisation osseuse au sein et autour des implants, des µCT scans ont été réalisés. Le µCT utilisé dans cette étude est le modèle µCT100 Scanco

(Brüttisellen, Suisse).

La microtomographie à rayon X est une technique d'imagerie à haute résolution non destructive permettant la reconstruction d'images "en coupe" d'un objet en 3D. Plus particulièrement, elle permet d'obtenir la géométrie 3D (externe et interne) d'un objet à partir d'une série de projections radiographiques en 2 Dimensions (2D) de celui-ci sous différents angles de vues (Figure II.21).

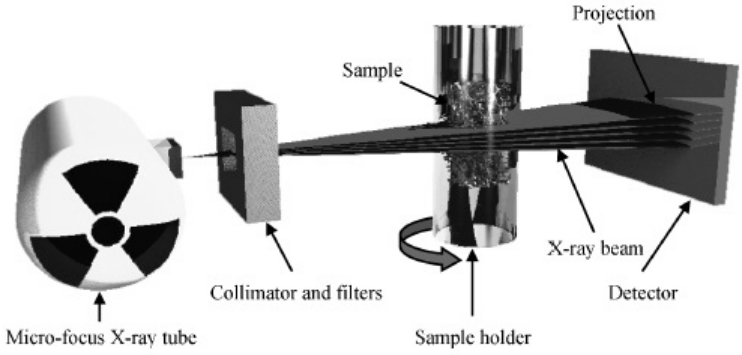


FIGURE II.21. Principe de la microtomographie à rayon X (Bouxsein *et al.*, 2010).

Cette technique d'imagerie est utilisée dans différents domaines tels que l'agroalimentaire, la géologie, la paléontologie, la médecine, la biomécanique, etc... Elle est notamment utilisée en biomécanique afin d'évaluer les microarchitectures de l'os cortical et spongieux (Bouxsein *et al.*, 2010), l'interface os/implant (Bernhardt *et al.*, 2004), ou encore l'os néo-formé au sein de scaffolds en céramique et polymère (Ho et Hutmacher, 2006; Renghini *et al.*, 2009).

Cependant, très peu d'études l'utilisent afin d'évaluer et de quantifier la régénération osseuse au sein d'implants poreux en métal. En effet, la présence d'artefacts dus au métal et à la méthode de reconstruction rend la distinction entre le métal et l'os néo-formé au sein des pores difficile. Toutefois, l'étude de Baril *et al.* (2011) a démontré qu'avec des paramètres d'acquisition adaptés et un post-traitement des artefacts, la microtomographie à rayon X est une technique rapide et efficace pour l'analyse de la régénération osseuse au sein d'implants poreux dont la taille des pores était de l'ordre de 500 µm. Pour ce faire, ils ont vérifié que les données et les images issues du µCT étaient cohérentes avec celles obtenues par une analyse histologique conventionnelle (Light microscopy et backscattered scanning electron microscopy). Concernant l'évaluation de l'os néo-formé, la microtomographie à rayon X est alors avantageuse au regard de l'analyse histologique classique puisqu'elle est non destructive et n'exige pas de préparations manuelles spécifiques de l'échantillon. Cependant, elle ne permet pas de différencier les tissus autres que osseux tels que les tissus fibreux, le cartilage, la moelle osseuse, etc...

Tout comme Baril *et al.* (2011) la difficulté dans cette analyse a été d'éviter et de diminuer les artefacts dûs à la présence de titane grâce aux paramètres d'acquisition mais également au post-traiment des µCT scan. Ainsi, cette partie s'articule autour de trois axes qui vont être abordés dans l'ordre suivant : les paramètres d'acquisition, la méthode de post-traitement des µCT scan permettant d'obtenir la quantité d'os minéralisé au sein et autour des implants et l'étude de sensibilité relative à la position angulaire des implants au moment de l'acquisition permettant de quantifier les artefacts dûs au titane.

3.1 Les paramètres d'acquisition

Différents paramètres d'acquisition peuvent être ajustés en fonction de l'échantillon scanné à savoir, la résolution, l'énergie du faisceau de rayons X, le temps d'intégration et l'intensité. Plusieurs combinaisons de ces paramètres ont été effectuées afin de déterminer celle qui permettait de différencier au mieux l'os néo-formé au sein des pores du titane et des autres tissus tout en limitant les artefacts liés au titane.

3.1.1 Résolution

La résolution correspond à la taille du voxel utilisé lors de la reconstruction 3D de l'échantillon. De plus, les voxels issus d'images µCT sont isotropes, c'est à dire que leur hauteur, largeur et épaisseur sont égales. Ainsi plus la taille du voxel diminue plus la résolution augmente. Par exemple, entre la moyenne et la haute résolution la taille du voxel est divisée par deux suivant les trois dimensions. En effet, en haute résolution il y a deux fois plus de coupe et quatre fois plus de pixels par coupe qu'en moyenne résolution.

De plus, la résolution dépend de la taille de l'échantillon. En effet, plus la taille de l'échantillon est importante, plus celui-ci doit être éloigné de la source de rayon X (Figure II.22) et plus la taille du voxel augmente.

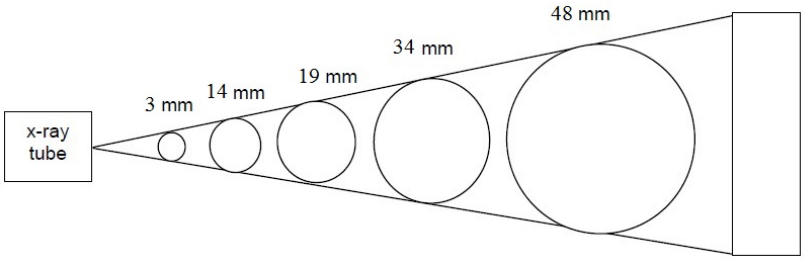


FIGURE II.22. Écartement du specimen de la source de rayons X en fonction de sa taille (Scanco, Brüttisellen, Suisse).

Ainsi de part les dimensions de nos échantillons la taille d'un voxel sera de 147,2 µm en basse résolution, de 73,6 µm en moyenne résolution et de 36,8 µm en haute résolution. Or la taille des pores est comprise entre 800 µm et 1500 µm et n'étant pas limités par le temps d'acquisition, la haute résolution nous semble la plus appropriée avec à peu près une vingtaine de voxel pour 800 µm.

Sur la Figure II.23, il est possible de noter la différence de rendu entre la moyenne et la haute résolution.

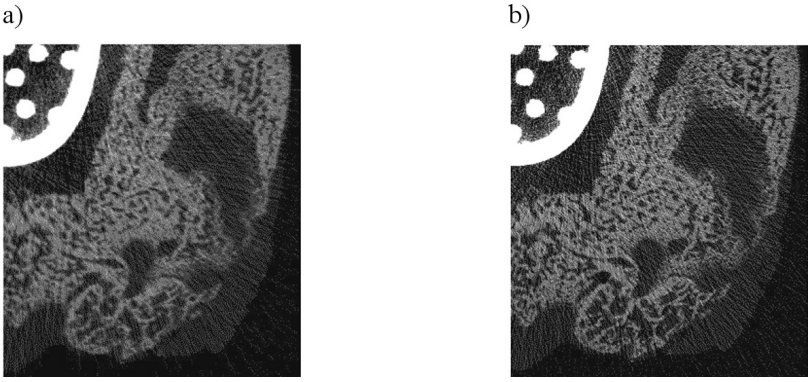


FIGURE II.23. Coupes issues d'un µCT : a) moyenne résolution et b) haute résolution.

3.1.2 Energie

Le µCT scan utilise l'énergie du rayonnement X pour observer l'intérieur de l'échantillon. En effet, les photons des rayons X sont détectés par leur interaction avec la matière, plus particulièrement le faisceau de photons des rayons X est atténué lors de son passage dans la matière. Cette atténuation dépend alors de l'énergie des photons et de la matière traversée et défini ainsi le contraste des µCT. Par exemple, pour une énergie de 45 keV, le coefficient d'atténuation de l'os est 3 fois supérieur à celui des tissus mous, il sera alors facile de les différencier. Au contraire, pour une énergie de 70 keV, il sera plus difficile de les différencier puisque leurs coefficients sont proches (Figure II.24).

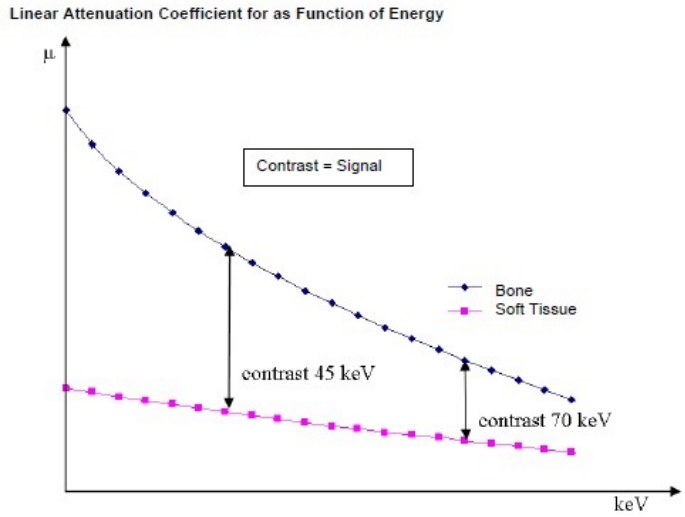


FIGURE II.24. Courbe représentant l'évolution des coefficients d'atténuation de l'os et des tissus mous en fonction de l'énergie du rayonnement X (Scanco, Brüttisellen, Suisse).

Dans notre étude, du fait de la présence du titane, l'énergie du rayonnement de rayon doit être ajustée afin de pouvoir distinguer l'os du titane. En effet, le coefficient d'atténuation du titane est bien supérieur à celui de l'os.

Le μCT utilisé ici propose des énergies de rayons X comprises entre 45 keV et 90 keV. Sur la Figure II.25, on peut observer différentes coupes pour des puissances de 45 keV, 55 keV, 70 keV et 90 keV.

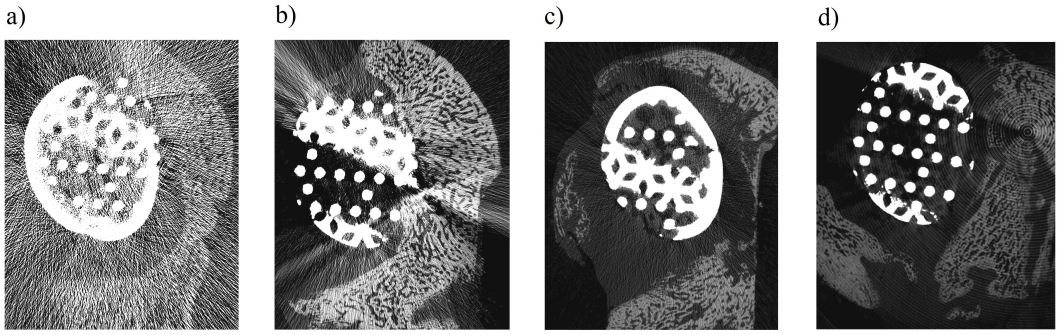


FIGURE II.25. Coupes issues d'un μCT. Énergie : a) 45 keV, b) 55 keV, c) 70 keV et d) 90 keV.

On remarque alors que plus l'énergie augmente, plus le contraste diminue. Les énergies de 45 keV et 55 keV induisent d'importants artefacts, alors qu'une énergie de 90 keV, ne permet pas de distinguer facilement le tissu osseux néo-formé au sein des pores. Une énergie de rayons X de 70 keV est alors optimale afin de bien différencier l'os du titane tout en limitant les artefacts.

3.1.3 Temps d'intégration et intensité

Le courant du tube à rayons X influence le nombre de photons dans le faisceau de rayons X émis et est mesuré en μA. Le temps d'intégration correspond au temps mis pour chaque projection et est exprimé en ms. Le nombre total de photons pour chaque projection durant un μCT scan dépend alors de ces deux variables. Ainsi, la qualité des μCT est fortement corrélée à ces deux variables. Si la dose d'irradiation reçue n'est pas un problème, il est préconisé d'utiliser le temps d'acquisition le plus long ainsi que le courant le plus élevé.

Le μCT scan utilisé ici propose un temps d'intégration variant de 150 à 1500 ms et une intensité variant de 114 à 200 μA pour une énergie de 70 keV.

Sur la Figure II.26, on peut observer des coupes pour différents temps d'intégration : 150, 800 et 1500 ms. Il est alors clair que plus le temps d'intégration est important, meilleure est la qualité de l'image.

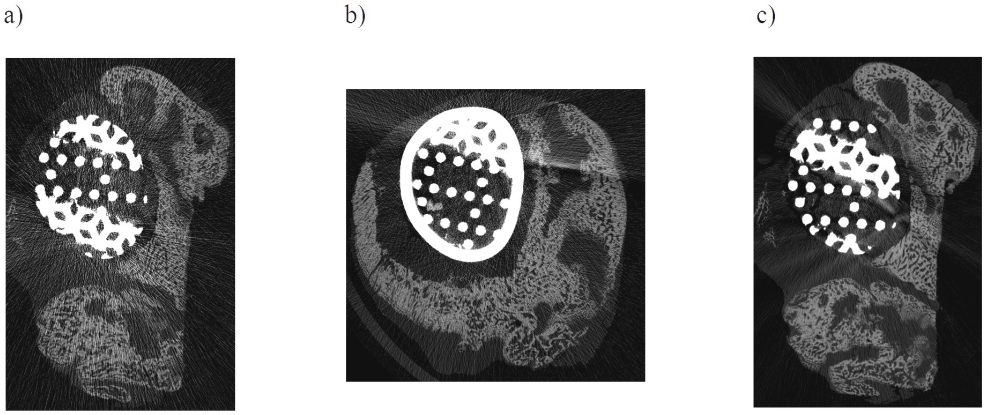


FIGURE II.26. Coupes issues d'un µCT : temps d'intégration de a) 150 ms, b) 800 ms et c) 1500 ms.

Sur la figure II.27, on peut observer des coupes pour les deux valeurs d'intensité disponibles. Cependant, pour l'intensité maximale de 200 µA, on peut remarquer la présence d'un artefact en forme d'anneau au centre du champs d'acquisition. Cet artefact est commun et semble être une anomalie venant du détecteur ou du scintillateur du µCT scan (Bouxsein *et al.*, 2010).

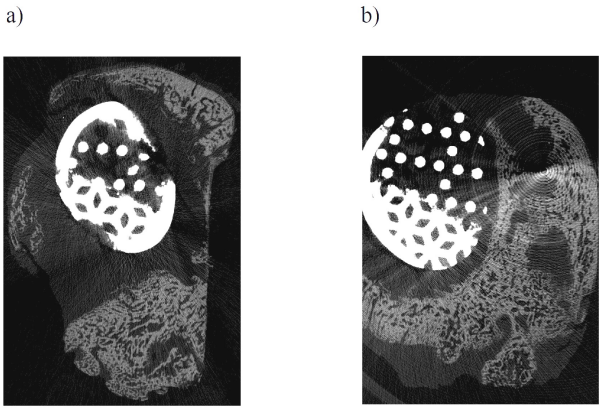


FIGURE II.27. Coupes issues d'un µCT : intensité de a) 114 µA et b) 200 µA.

3.1.4 Les paramètres retenus

Afin de comparer les données issues des µCT des différents implants, les paramètres d'acquisitions sont restés identiques quel que soit l'implant scanné (scaffold ou implant contrôle). Les paramètres retenus sont reportés dans le Tableau II.7.

TABLE II.7. Paramètres d'aquisition du µCT scan retenus.

Variable	Valeur	Unité
Taille du voxel	36,8	µm
Energie des rayons X	70	keV
Temps d'intégration	1500	ms
Intensité	114	mA

La durée moyenne d'acquisition d'un échantillon est de 6h.

3.2 Post-traitement des µCT

Afin d'identifier et de quantifier le tissu osseux au sein et autour des implants, il est nécessaire de post-traiter les µCT des hémimandibules. Les logiciels utilisés pour ce post-traiment sont les logiciels de segmentation Mimics 15.01 (Materialise, Leuven, Belgique) et de CAO 3-Matic 7.01 (Materialise, Leuven, Belgique).

Dans cette sous section, une première méthode globale est présentée. Elle est ensuite améliorée afin de prendre en compte les artefacts dûs au titane. Tout comme les paramètres d'acquisition, afin de pouvoir comparer les résultats des différents implants la méthode est restée identique pour tous les post-traitements.

3.2.1 Méthode simple

Pour obtenir le volume d'os néo-formé au sein et autour des implants une première méthode de pots-traitement des µCT a été développée (Figure II.28).

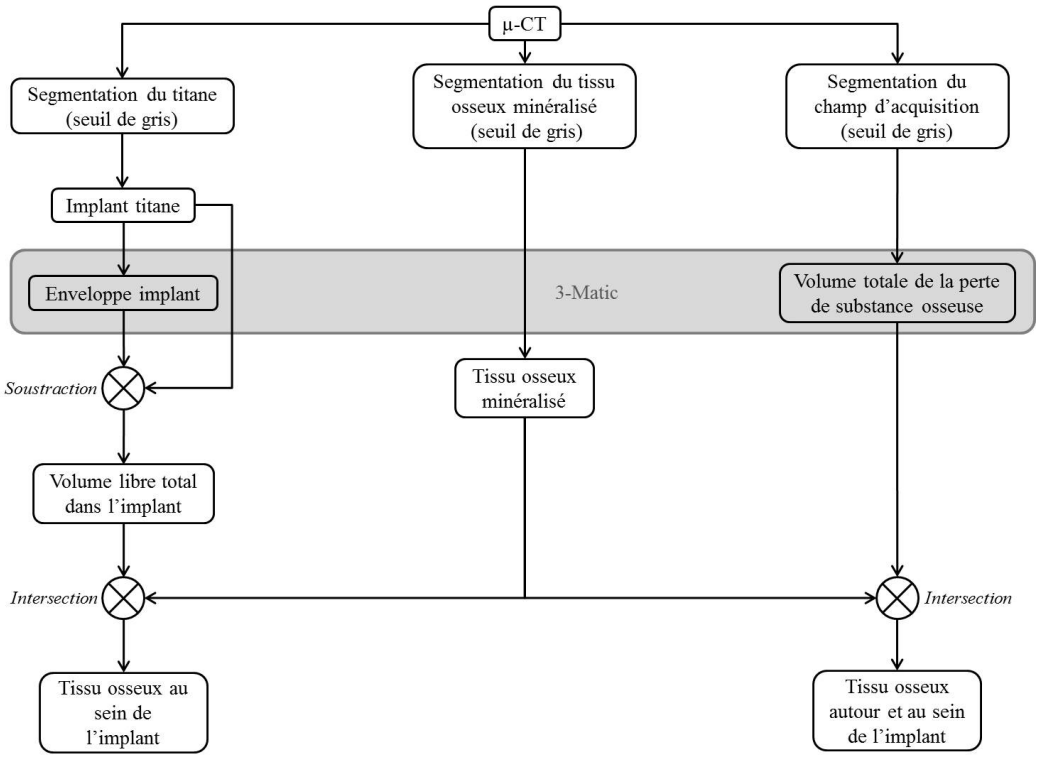


FIGURE II.28. Méthode de post-traitment des µCT scan.

Cette méthode est composée de 3 étapes clés : la segmentation, l'obtention des volumes d'intérêt et l'obtention du volume du tissu osseux créé au sein et autour de l'implant.

- **La segmentation**

Dans un premier temps, afin d'identifier le tissu osseux, le titane, et le champ global d'acquisition une segmentation des µCT est réalisée (Figure II.29). Ainsi, l'os et le titane sont segmentés en sélectionnant les pixels de niveau de gris allant respectivement de 3870 à 24300 et de 22490 à 32760. Quant aux seuils du champ d'acquisition, ils correspondent aux extrêmes de gris afin d'inclure toute la fenêtre d'acquisition.

Les seuils relatifs à l'os ont été déterminés par analyses visuelles sur une partie saine d'os cortical à proximité de l'implant. Quant aux seuils relatifs à l'implant, ils ont été déterminés par analyses visuelles sur un implant vide. Trois masques correspondant au tissu osseux, au titane et au champ d'acquisition sont alors obtenus.

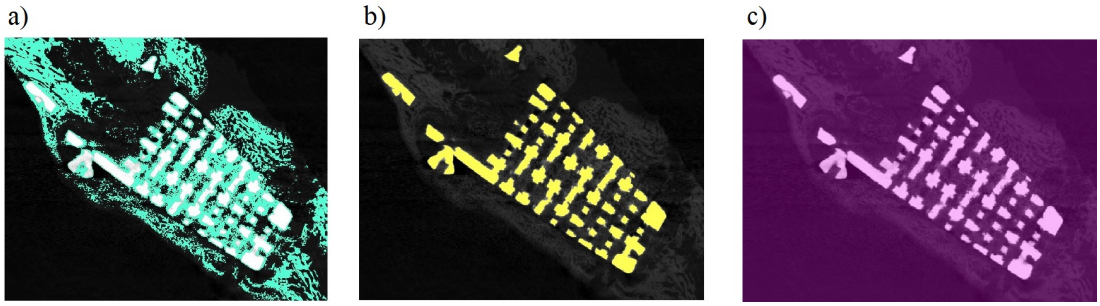


FIGURE II.29. Segmentation des µCT : a) tissu osseux, b) titane et c) fenêtre d'acquisition.

- **L'obtention des volumes d'intérêts**

Cette étape permet de définir 6 volumes d'intérêts : i) le volume de l'implant divisé en 3 sous-volumes, ii) un volume au centre de l'implant et iii) le volume total de la perte de substance osseuse.

L'implant et la fenêtre d'acquisition sont reconstruits en 3D à partir de leur masque, puis importés dans le logiciel 3-Matic. Les pattes de l'implant et la fenêtre sont coupées par deux plans passant par les interfaces distale et proximale de l'implant (Figure II.30a). Puis, les parties coupées en amont et en aval de ces deux plans sont supprimées. Il en est de même pour la poutre des implants flexibles. En effet, la partie de la poutre extérieure au corps de l'implant est coupée par un plan tangent au corps cylindrique de l'implant puis supprimée (Figure II.30c).

L'enveloppe externe de l'implant est ensuite créée. On obtient alors le volume de l'implant délimité par son enveloppe externe et le volume total de la perte de substance osseuse (Figure II.30b et d).

Enfin, l'enveloppe de l'implant est divisée en 3 parties suivant sa longueur par 2 plans parallèles espacés de 6 mm (Figure II.30e). Un cylindre de rayon 3 mm suivant l'axe d'inertie de l'enveloppe de l'implant est également créé (Figure II.30f).

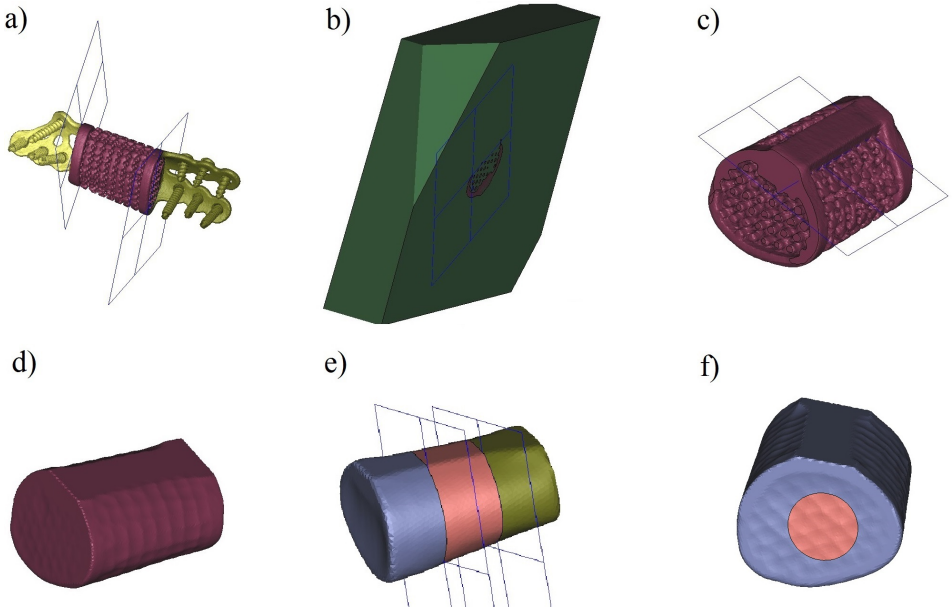


FIGURE II.30. Obtention des volumes d'intérêt sous 3-Matic : a) le scaffold et les deux plans passant par ses interfaces distale et proximale, b) le scaffold et la fenêtre d'acquisition sectionnées par les deux plans, c) le scaffold avec un plan tangeant au corps de l'implant, d) l'enveloppe externe de l'implant, e) l'enveloppe externe de l'implant divisée en 3 sous volumes et f) le cylindre de rayon 3 mm au centre le l'implant.

- **L'obtention du volume du tissu osseux créé au sein et autour de l'implant**

Les 6 objets correspondant au volume de l'implant divisé en 3 sous volumes, au cylindre central et au volume total de la perte de substance osseuse sont importés dans le logiciel Mimics et 6 masques sont créés à partir de ces objets (Figure II.31).

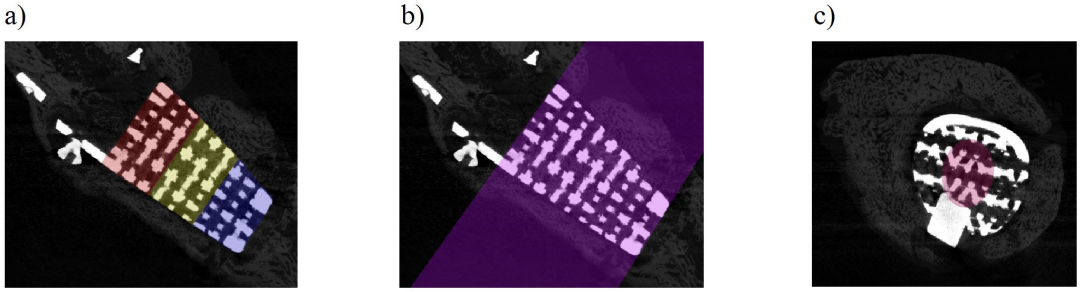


FIGURE II.31. Masques correspondant au volume de l'implant divisé en 3 (a), au volume total de la perte de substance osseuse (b) et au volume au centre de l'implant (c).

Ensuite, une opération booléenne de soustraction est effectuée entre le volume de l'implant et l'implant lui même afin d'obtenir le volume libre dans l'implant (le volume des pores pour le scaffold, Figure II.32a). Puis, des opérations booléennes d'intersection sont effectuées entre le masque du tissu osseux et celui qui vient d'être créé correspondant au volume libre de l'implant et entre le masque du tissu osseux et celui du volume total de la perte de substance osseuse. A partir de ces intersections, il est alors possible d'évaluer le volume du tissu osseux créé au sein de l'implant contrôle et au sein des pores du scaffold (Figure II.32b) mais aussi le volume total du tissu osseux créé au sein de la perte de substance osseuse (Figure II.32c).

Les mêmes types d'opérations sont effectuées afin d'obtenir le volume de tissu osseux au centre de l'implant (délimité par le cylindre) et les volumes de tissu osseux créé dans la partie proximale, centrale et distale de l'implant. Ces différents volumes permettront de mieux comprendre la répartition du tissu osseux dans l'implant.

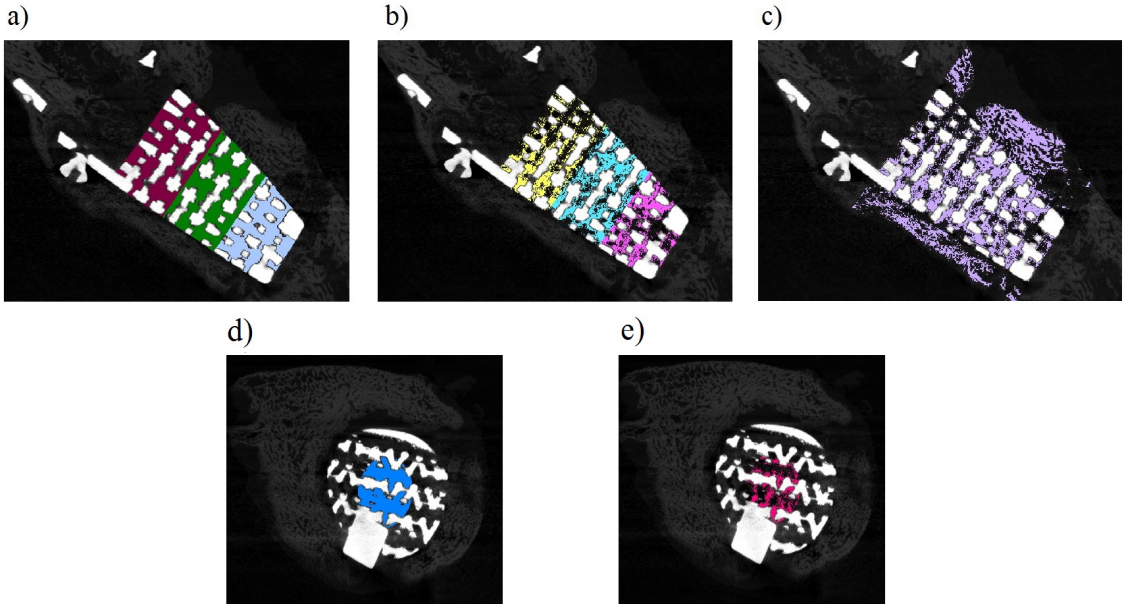


FIGURE II.32. a) Volume libre dans l'implant divisé en 3 sous volumes, b) volume du tissu osseux au sein de l'implant divisé en 3 volumes, c) volume total du tissu osseux créé au sein de la perte de substance osseuse, d) volume libre au centre de l'implant et e) volume du tissu osseux au centre de l'implant.

Pour la suite, nous noterons le volume du tissu osseux créé au sein de l'implant BV (pour Bone Volume), le volume du tissu osseux créé au sein de la perte de substance TBV (pour Total Bone Volume) et le volume libre dans l'implant TV (pour Total Volume). Pour les BV

et TV, les indices p, c, d correspondront aux régions proximale, centrale et distale de l'implant et l'indice m à la région cylindrique au milieu de l'implant.

3.2.2 Prise en compte des artefacts

La méthode qui vient d'être décrite ne prend pas en compte les artefacts liés au titane. En effet, on peut observer tout autour du titane un halo lumineux et de part les seuils de gris imposés, cet halo peut être considéré comme du tissu osseux minéralisé (Figure II.33a). Ainsi, lorsque l'on scanne un scaffold vide, le ratio BV/TV est de 29% (Tableau II.8).

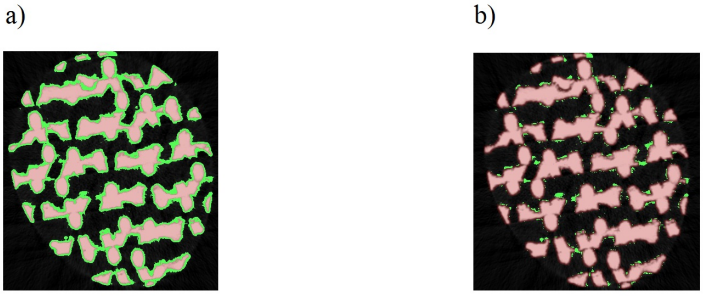


FIGURE II.33. a) Halo considéré comme du tissu osseux minéralisé (vert), b) masque du titane (rose) dilaté de 3 pixels.

Une étape intermédiaire permettant de supprimer cet artefact a alors été introduite (Figure II.34). Cette étape consiste à dilater le masque du titane à l'aide d'une opération morphologique afin de supprimer et d'éviter de confondre le halo lumineux avec de l'os minéralisé. Suite à l'analyse de plusieurs coupes de différents implants, nous avons pu définir la dilatation nécessaire afin que le masque du titane dilaté inclut le halo sans toutefois le dépasser (Figure II.33b).

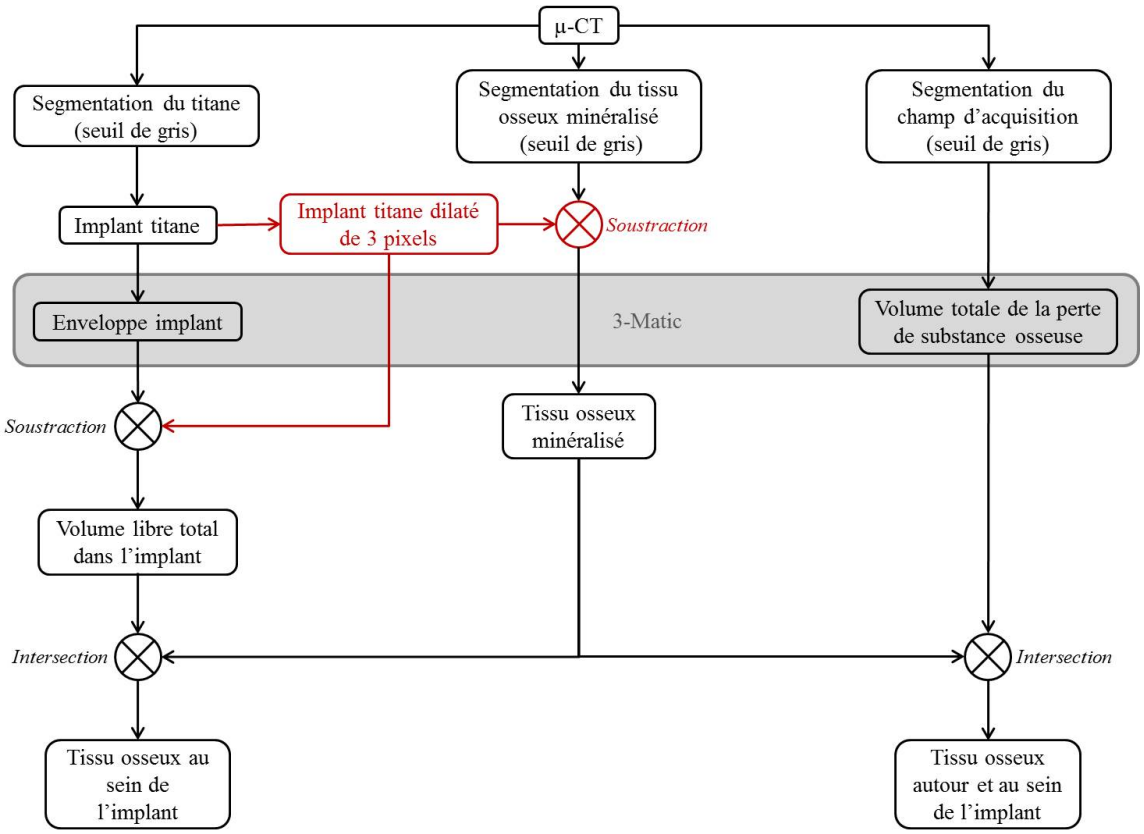


FIGURE II.34. Méthode de post-traitment des µCT scan prenant en compte les artefacts dûs au titane.

A partir de ces observations, la dilatation optimale a été fixée à 3 pixels. Pour cette valeur,

le pourcentage de tissus minéralisés au sein d'un scaffold vide chute à 7% (Tableau II.8).

TABLE II.8. Valeur de BV, TV et BV/TV au sein d'un scaffold et d'un implant contrôle vide pour des dilatations du masque du titane allant de 1 à 4 pixels.

	Scaffold			Implant contrôle		
Dilatation de l'implant (pixel)	BV (mm^3)	TV (mm^3)	$\frac{BV}{TV}$	BV (mm^3)	TV (mm^3)	$\frac{BV}{TV}$
0	390.7	1321.6	0.29	141.1	1550.3	0.091
1	263.9	1194.9	0.22	88.9	1498.2	0.059
2	142.8	1070.3	0.13	39.6	1446.5	0.28
3 (Figure II.35a)	66.6	952.8	0.07	14.1	1404.5	0.01
4 (Figure II.35b)	44.8	843.9	0.053	5	1371.5	0.0036

On remarque d'ailleurs que le BV/TV au sein du scaffold entre 2 et 3 pixels de dilatation diminue de 6.3% alors qu'il ne diminue que de 1.7 % entre 3 et 4 pixels. Cela nous conforte dans l'idée que le halo a une épaisseur de près de 3 pixels et que pour une dilatation au delà on risquerait de rogner le tissu osseux minéralisé (Figure II.35).

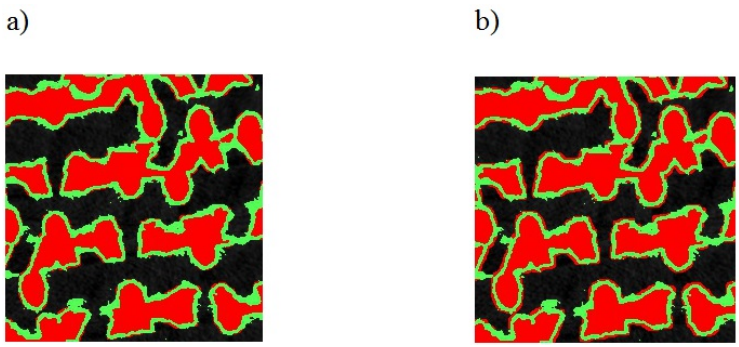


FIGURE II.35. Dilatation du masque du titane (rouge) : a) 3 pixels et b) 4 pixels. Le masque du tissu osseux est en vert.

Finalement, la méthode de post-traitement reste quasiment identique. Seule une opération booléenne de soustraction entre le masque du tissu osseux et celui du titane dilaté (Figure II.34) est effectuée afin de supprimer le halo lumineux du masque du tissu osseux. Les étapes suivantes sont les mêmes que pour la première méthode.

3.3 Artefacts

L'artefact relatif au halo lumineux à l'interface os/titane est supprimé à l'aide de la méthode présentée précédemment. Cependant, il persiste d'autres artefacts qu'il n'est pas possible de supprimer par post-traitement. Il nous semble alors nécessaire de les quantifier.

Nous avons vu que les artefacts étaient principalement dûs au titane et plus particulièrement à l'épaisseur de titane que les rayons X doivent traverser. Ainsi, étant donné que le scaffold comporte plus de titane que l'implant contrôle, les µCT relatifs aux scaffolds présentent plus d'artefacts que ceux relatifs aux implants contrôles. De plus, de part les seuils de gris imposés lors de la méthode de post-traitement des µCT, les artefacts sont considérés comme étant du tissu osseux minéralisé. Une différence entre le BV/TV initial d'un scaffold vide et celui d'un implant contrôle vide est alors notable et évolue en fonction de l'inclinaison des implants puisqu'en fonction de celui-ci, les rayons X doivent traverser plus ou moins de titane. Il est alors impératif de quantifier cette différence afin de pouvoir comparer les données

issus des différents implants.

Afin de déterminer l'influence de l'inclinaison de l'implant sur le BV/TV initial, une étude de sensibilité a été réalisée. Les différents implants utilisés lors de l'étude expérimentale *in vivo* ont été scannés pour différentes inclinaisons par rapport à l'axe vertical. Pour ce faire, des supports en polystyrène ont été réalisés avec des angulations variant de 30° à 60° par pas de 10°. Les µCT ont ensuite été post-traités à l'aide de la méthode présentée précédemment. Dans les Tableaux II.9 et II.10 les valeurs de BV, TV, TBV et BV/TV pour les implants rigide et flexible (scaffold et implant contrôle) inclinés de 30 à 60 degrés sont reportés.

TABLE II.9. Valeur de BV, TV, BV/TV et TBV au sein d'un scaffold et d'un implant contrôle vides rigides inclinés entre 30 et 60 degré.

Scaffold rigide					Implant contrôle rigide				
Inclinaison (°)	BV (mm^3)	TV (mm^3)	$\frac{BV}{TV}$	TBV (mm^3)	Inclinaison (°)	BV (mm^3)	TV (mm^3)	$\frac{BV}{TV}$	TBV (mm^3)
31.8	952.3	76.2	0.08	77	30	1400.5	17.7	0.01	18.7
37.1	957.6	89.3	0.09	90.6	33.6	1395.1	10.3	0.0007	11
47.6	952.8	66.6	0.07	67.4	48.2	1404	14.5	0.01	15
58.2	952	70.4	0.07	72.2	57.8	1413.3	23.4	0.02	24.9

TABLE II.10. Valeur de BV, TV, BV/TV et TBV au sein d'un scaffold et d'un implant contrôle vide flexibles inclinés entre 30 et 60 degré.

Scaffold flexible					Implant contrôle flexible				
Inclinaison (°)	BV (mm^3)	TV (mm^3)	$\frac{BV}{TV}$	TBV (mm^3)	Inclinaison (°)	BV (mm^3)	TV (mm^3)	$\frac{BV}{TV}$	TBV (mm^3)
26.5	79.5	956.4	0.083	82.7	33.7	26.9	1299.1	0.021	28.9
41.1	55	948	0.058	57.4	40	18.9	1304.8	0.014	20.2
51.5	61.9	951.8	0.065	65.6	54.5	16.1	1302.6	0.012	19.1
63.7	73.4	945.5	0.078	78.9	63.1	24.9	1314.5	0.019	31.5

Du fait de la fixation des implants sur le socle en polystyrène, les variation d'angle ne sont pas exactement de 10°. Les angles entre 30° et 60° sont toutefois balayés. De plus, on peut noter que quel que soit l'implant, l'évolution des artefacts et donc le BV/TV n'évolue pas linéairement avec l'inclinaison. Il est alors difficile de déterminer l'inclinaison optimale de l'implant afin de limiter les artefacts. De plus, pour les implants contrôles le BV/TV est de l'ordre de 1 à 2% alors qu'il varie entre 6 et 10% pour les scaffolds. Enfin, le BV/TV n'est pas impacté par la version de l'implant, qu'il soit souple ou flexible. Ces différences de BV/TV seront à prendre en compte lors de l'interprétation des résultats expérimentaux et seront abordées lors de la discussion.

3.4 Analyse statistique des données

Afin d'évaluer les différences de BV/TV et TBV entre les 3 groupes de brebis, des tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel XLSTAT. Chaque groupe ne contenant que 5 brebis, il n'a pas été possible de déterminer si les données suivaient une loi normale. Le test non paramétrique de Mann Whithney a alors été choisi.

4 Histologie

Des examens d'histologie ont été réalisés sur 7 mandibules afin d'évaluer la régénération osseuse au sein des différents implants. Ces analyses ont été réalisées en collaboration avec l'équipe de recherche de l'Institut de Recherche de Biomécanique des Armées (IRBA). Le protocole d'histologie se décompose en 5 étapes comme il suit :

— radiographie des mandibules ;
— les deux implants y compris un bord de 5 mm d'os natif en partie proximale et distale de chaque implant sont excisés des deux hémimandibules ;
— chaque segment non-décalcifié est sectionné en deux dans la direction longitudinale de l'implant à l'aide d'une scie à diamant (Secotom, Struers, Figure II.36) puis déshydraté avec du methanol, et enfin noyé dans une résine à base de méthacrylate de méthyle ;
— les blocs d'échantillons durcis sont découpés en tranches dans le sens longitudinal de l'implant. Chaque tranche est alors polie avec un micro-dispositif de broyage Buelher pour atteindre une épaisseur de 150 microns ;
— les sections sont colorées avec de la teinture trichrome modifiée de Masson-Goldner pour être examinées à l'aide d'un microscope optique (DMRB Leica, Caméra DXC930 Sony), ce qui permet d'évaluer la guérison osseuse par histomorphométrie.

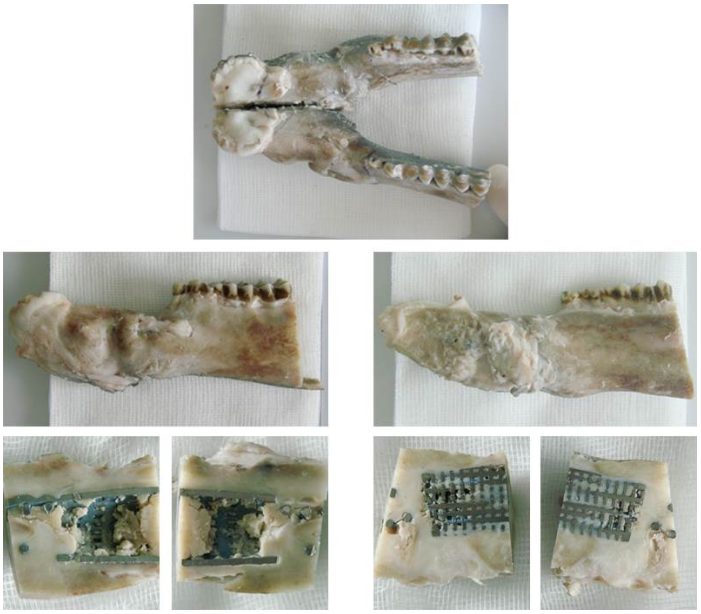


FIGURE II.36. Découpe des explants dans le sens longitudinal (Brebis 10314).

5 Résultats

Dans cette section, les résultats généraux relatifs aux différentes analyses effectuées sur les hémimandibules explantées seront présentés. Pour plus de détails, nous renvoyons le lecteur à l'annexe A6 où deux tableaux récapitulatifs des essais (A.2 et A.3) ainsi que le détail des résultats expérimentaux pour chaque brebis sont présentés.

Pour rappel les brebis ont été classées en 5 groupes :

— groupe 1 : 4 brebis équipées d'implants rigides (Version 1 des fixations) ;
— groupe 2 : 3 brebis équipées d'implants rigides (Version 2 des fixations) ;
— groupe 3 : 6 brebis équipées d'implants rigides (Version 3 des fixations) ;
— groupe 4 : 5 brebis équipées d'implants flexibles (Version 3 des fixations) ;

— groupe 5 : 5 brebis équipées d'implants flexibles (Version 3 des fixations) ayant subis un traitement de surface à la soude.

Ainsi les résultats seront présentés en 5 parties. Dans un premier temps, nous décrirons les résultats relatifs aux groupes 1 et 2 correspondant à notre étude pilote. Puis, les résultats du groupe 3 correspondant aux implants rigides, ceux du groupe 4 relatifs aux implants flexibles et ceux du groupe 5 correspondant aux implants flexibles avec traitement de surface à la soude seront exposés. Enfin, nous comparerons les résultats des implants rigides (groupe 3) à ceux des implants flexibles (groupe 4) et les résultats des implants flexibles avec ou sans traitement de surface à la soude (groupe 4 et 5).

5.1 Etude pilote

5.1.1 Observations générales

Parmi les 4 premières brebis, 2 ont cassé les pattes de fixation d'au moins un de leurs implants, en particulier les pattes arrières (Figure II.37a). De plus, de nombreuses vis se sont débricolées en partie distale majoritairement composée d'os spongieux (Figure II.37b). Enfin, les implants sont recouverts de tissus osseux.

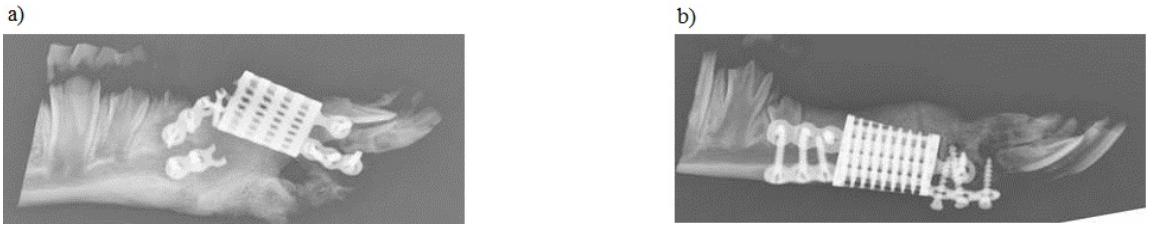


FIGURE II.37. Radiographies des hémimandibules explantées gauche (a) et droite (b) de la brebis 10203. Les fixations de l'implant contrôle se sont fracturés.

Les 3 brebis suivantes étaient équipées d'implants ayant des pattes de fixation plus rigides afin d'éviter leur fracture. Après 12 semaines, aucune fracture d'implant n'a été observée. En revanche, aucun implant n'était recouvert de tissus osseux (Figure II.38a et b). De plus, tous les implants étaient remplis de tissus mous (Figure II.38c :e). Il n'a alors pas été possible de réaliser des coupes histologiques puisque les tissus se décollaient lors de la coupe à la scie diamantée.

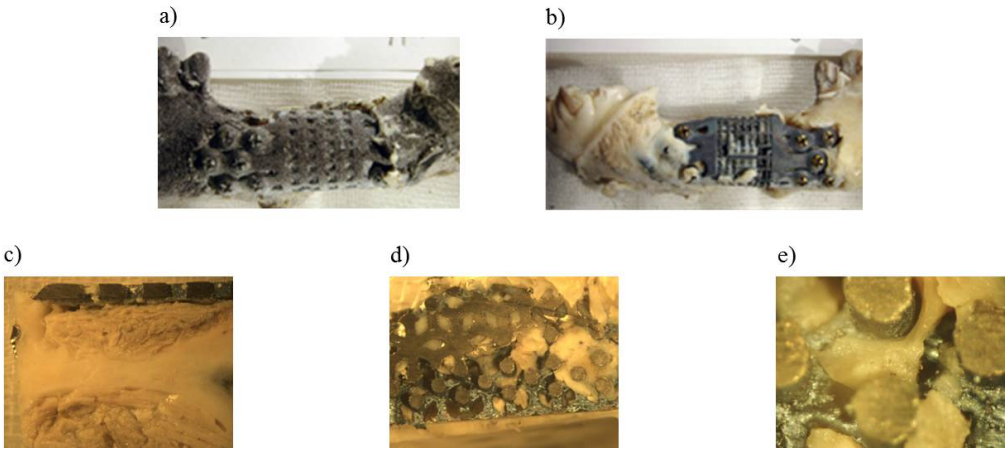


FIGURE II.38. Hémimandibules droite (a) et gauche (b) provenant de la brebis 10300. Tissus mous : c) au sein de l'implant contrôle, d) du scaffold et e) au sein des pores du scaffold de la brebis 80058.

5.1.2 Histologie

Des examens histologiques ont été effectués sur les 4 premières mandibules explantées puisqu'il n'était pas possible de découper les 3 autres. Pour plus de clarté, nous présenterons les résultats globaux pour l'ensemble des analyses histologiques (les analyses histologiques spécifiques à chaque brebis sont présentées en Annexe A6).

Pour chaque implant, plusieurs coupes histologiques ont été réalisées dans le sens longitudinal des implants depuis leur région interne vers leur région externe (Figure II.39). Les coupes ont été teintes au trichrome modifié de Masson-Goldner, on peut alors observer le tissu osseux minéralisé en bleu et les tissus fibreux en violet.

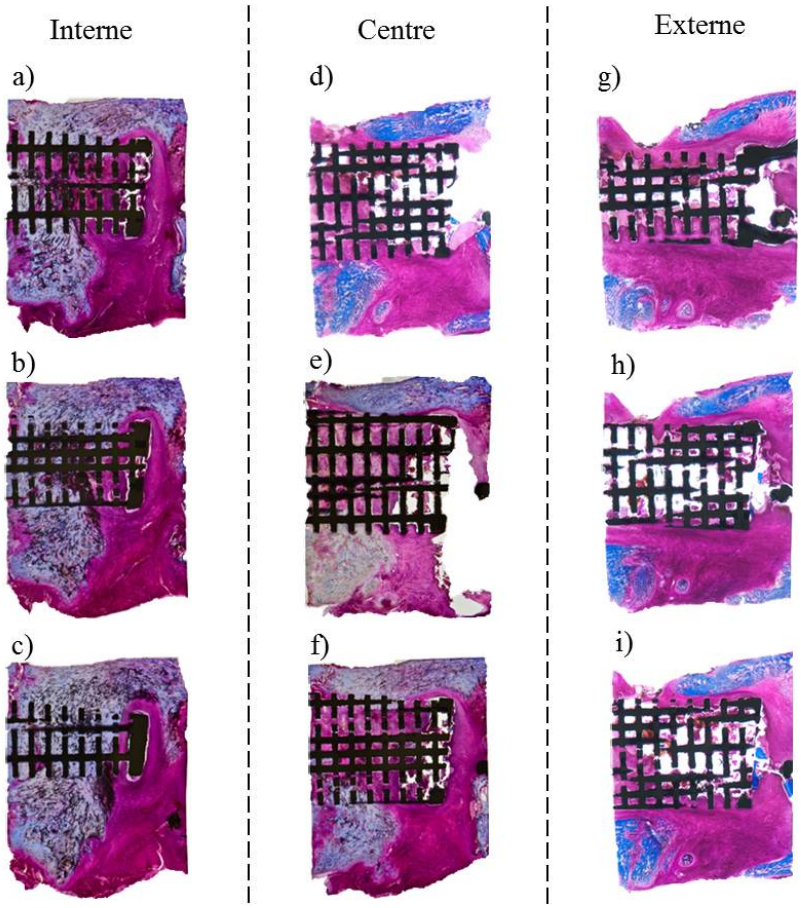


FIGURE II.39. Coupes histologiques teintes au trichrome modifié de Masson-Goldner du scaffold provenant de la brebis 10314. Le tissu osseux apparait en bleu et le tissu fibreux en violet.

Généralement, tous les implants sont entourés d'un tissu osseux minéralisé non-structuré qui semble progresser de l'extérieur vers l'intérieur de l'implant. De plus, la minéralisation est plus importante sur la région interne que sur la région externe des implants.

Sur certaines coupes, on peut observer une organisation corticale partielle à la surface de l'os, traduisant un remodelage osseux plus avancé (Figure II.40a) et, contrairement aux implants contrôles, le tissu osseux est souvent en contact direct avec le titane des scaffolds (Figure II.40c).

Lorsqu'il y a minéralisation au sein des implants, celle-ci est très active et la vascularisation très développée (Figure II.41c).

Enfin, bien que quelques chondrocytes soient présents sur une zone réduite d'un implant (Figure II.41b), les tissus osseux semblent s'être formés *via* le processus d'ossification intramembranaire.

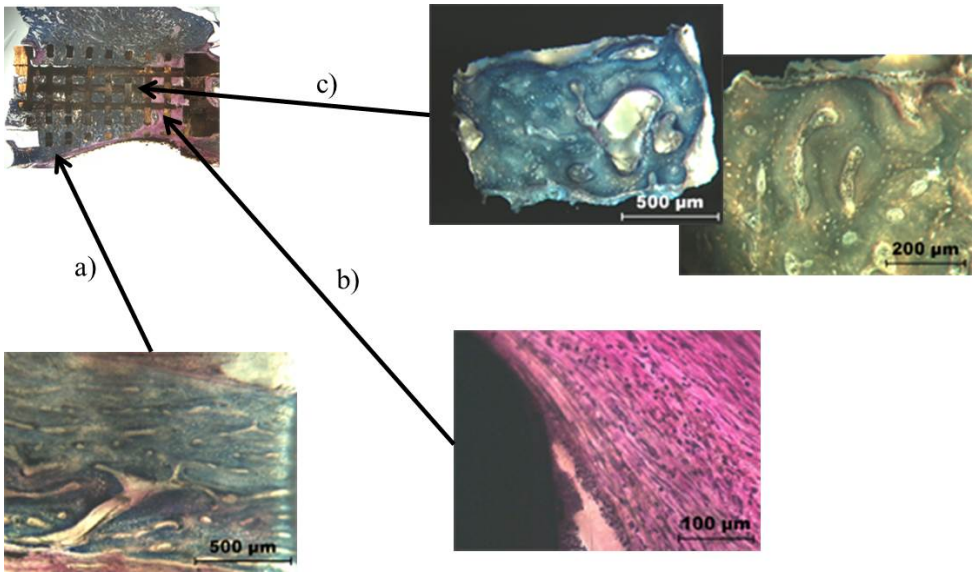


FIGURE II.40. Coupes histologiques provenant de la brebis 10300 : a) organisation longitudinale corticale partielle, b) tissu fibreux et c) pores remplis de tissu osseux en remodelage actif.

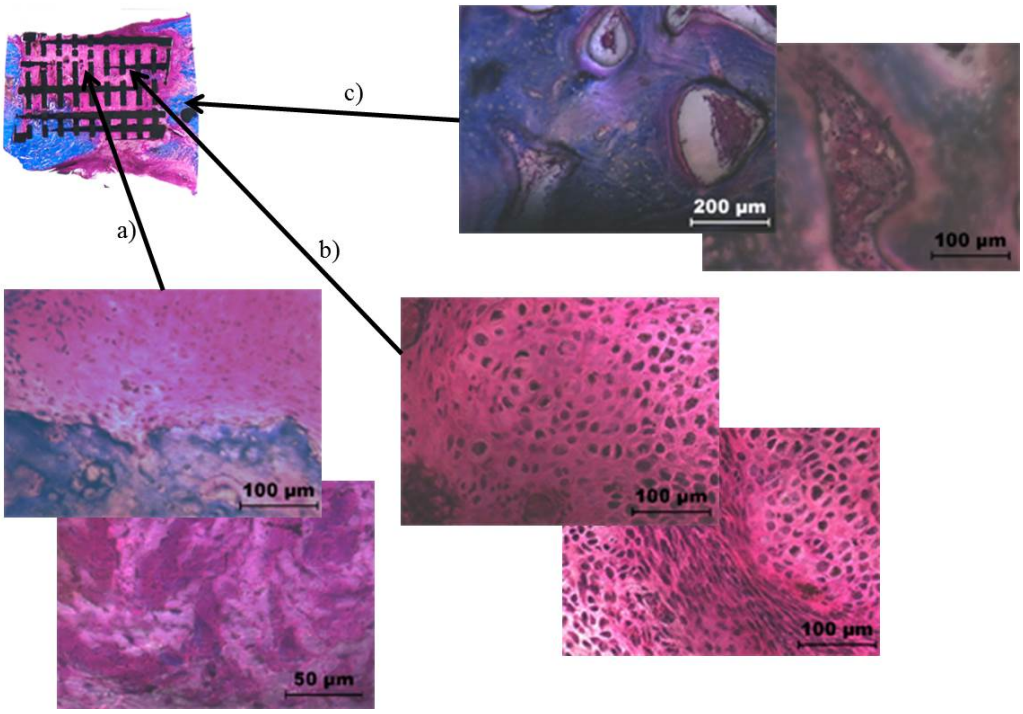


FIGURE II.41. Coupes histologiques provenant de la brebis 90085 : a) tissu fibreux, b) chondrocytes hypertrophiés (zone réduite) et c) tissu osseux vascularisé (minéralisation active).

5.1.3 Essai de flexion

Pour toutes les hémimandibules testées, les zones de faiblesse sont les interfaces os/implant proximale et distale. Ces rigidités sont répertoriées dans les tableaux II.11 et II.12. La croix indique que l'hémimandibule ne présentait pas de zone de faiblesse à l'interface (*i.e.* une interface parfaite).

Au total, 2 scaffolds et 3 implants contrôles présentent des interfaces proximales parfaites et 3 scaffolds et 5 implants contrôles présentent des interfaces distales parfaites. De plus, lorsque les interfaces ne sont pas parfaites, bien que les différences de rigidités ne soient pas significatives, celles induites par le scaffold semblent plus rigides que celles induites par les implants contrôles.

TABLE II.11. Rigidités des interfaces proximale et distale des scaffolds et des implants contrôles rigides provenant des brebis du groupe 1. La croix indique que l'hémimandibule ne présentait pas de zone de faiblesse à l'interface considérée.

	Scaffold rigide		Implant contrôle rigide	
Brebis	Interface proximale (Nm/rad)	Interface distale (Nm/rad)	Interface proximale (Nm/rad)	Interface distale (Nm/rad)
10203	X	84.7	X	X
10314	108	X	X	21.6
10300	X	150	X	48
90085	X	45.9	26,4	X
Moyenne	-	93.5	-	34.8
Ecart type	-	52.6	-	18.7

TABLE II.12. Rigidités des interfaces proximales et distales des scaffolds et des implants contrôles rigides provenant des brebis du groupe 2. La croix indique que l'hémimandibule ne présentait pas de zone de faiblesse à l'interface considérée.

	Scaffold rigide		Implant contrôle rigide	
Brebis	Interface proximale (Nm/rad)	Interface distale (Nm/rad)	Interface proximale (Nm/rad)	Interface distale (Nm/rad)
80058	75	X	57.1	X
00103	286.7	51.7	73.7	X
00042	85	85	141.7	X
Moyenne	148.9	68.4	90.8	-
Ecart type	119.4	23.5	44.8	-

5.2 Implants rigides

5.2.1 Observations générales

Sur l'ensemble des brebis, seul un scaffold présente une fracture au niveau des pattes de fixation arrières (brebis 20138, Figure II.42b). Cependant, tout comme pour l'étude pilote et malgré un design différent des pattes de fixation avant, de nombreuses vis en partie distale se sont débricolées (Figure II.42a). Une seule brebis (20260) présente des ancrages postérieures et antérieures parfaits. Enfin, l'ensemble des implants sont recouverts de tissus osseux.

FIGURE II.42. Radiographies des hémimandibules droites des brebis 20017 (a) et 20138 (b).

5.2.2 Essai de flexion

Pour toutes les hémimandibules testées les zones de faiblesse sont les interfaces os/implant proximale et distale. En effet, après comparaison avec les radiographies, l'ensemble des courbes

de déflexion présente des changements de pentes aux interfaces (Figure II.16). Les rigidités des interfaces obtenues avec le modèle poutre sont répertoriées dans le Tableau II.13.

TABLE II.13. Rigidités des interfaces proximale et distale des scaffolds et des implants contrôles rigides. La croix indique que l'hémimandibule ne présentait pas de zone de faiblesse à l'interface considérée.

	Scaffold rigide		Implant contrôle rigide	
Brebis	Interface proximale (Nm/rad)	Interface distale (Nm/rad)	Interface proximale (Nm/rad)	Interface distale (Nm/rad)
20018	X	95.4	X	70.4
20260	180	X	X	24.8
20059	X	14.7	240	26.4
20017	X	115.4	X	X
20138	X	214.3	X	150
20053	X	171.4	X	171.4
Moyenne	-	122.2	-	88.6
Ecart type	-	76.2	-	68.7

Au total, quasiment tous les implants présentent des interfaces proximales parfaites (5 scaffolds et 5 contrôles). Au contraire, seulement 1 scaffold et 1 implant contrôle présentent des interfaces distales parfaites. De plus, tout comme l'étude pilote, lorsque les interfaces ne sont pas parfaites, bien que les différences de rigidité ne soient pas significatives, celles induites par le scaffold semblent plus rigides que celles induites par les implants contrôles.

5.2.3 Analyse microtomographique

L'ensemble des BV/TV relatifs aux scaffolds et aux implants contrôles rigides est répertorié dans le Tableau II.14. Pour rappel, les indices p, c, d correspondent aux régions proximale, centrale et distale des implants et l'indice m à la région cylindrique située au milieu des implants.

TABLE II.14. Valeur des $\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$, $\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$, $\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$, $\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$, $\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$ et TBV au sein des scaffolds et implants contrôle rigides.

	Scaffold rigide						Implant contrôle rigide					
Brebis	$\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$	$\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$	$\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$	$\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$	$\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$	TBV (mm^3)	$\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$	$\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$	$\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$	$\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$	$\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$	TBV (mm^3)
20018	0.26	0.25	0.25	0.29	0.28	2099.9	0.046	0.052	0.039	0.047	0	1367.5
20260	0.19	0.27	0.16	0.15	0.19	1269.7	0.048	0.071	0.031	0.039	0.019	1273.9
20059	0.18	0.22	0.18	0.15	0.20	1221.2	0.18	0.31	0.15	0.077	0.054	963.3
20017	0.17	0.19	0.19	0.10	0.16	1698.7	0.041	0.46	0.030	0.049	0.0031	1955.2
20138	0.21	0.27	0.19	0.15	0.22	1554.8	0.30	0.47	0.18	0.24	0.28	873.1
20053	0.38	0.52	0.39	0.21	0.33	803.4	0.40	0.35	0.030	0.058	0.0025	1138.6

La Figure II.43 présente les statistiques descriptives relatives au BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles rigides.

On peut noter une différence entre les BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles qui n'est cependant pas statistiquement significative (p=0.142). Les BV/TV au

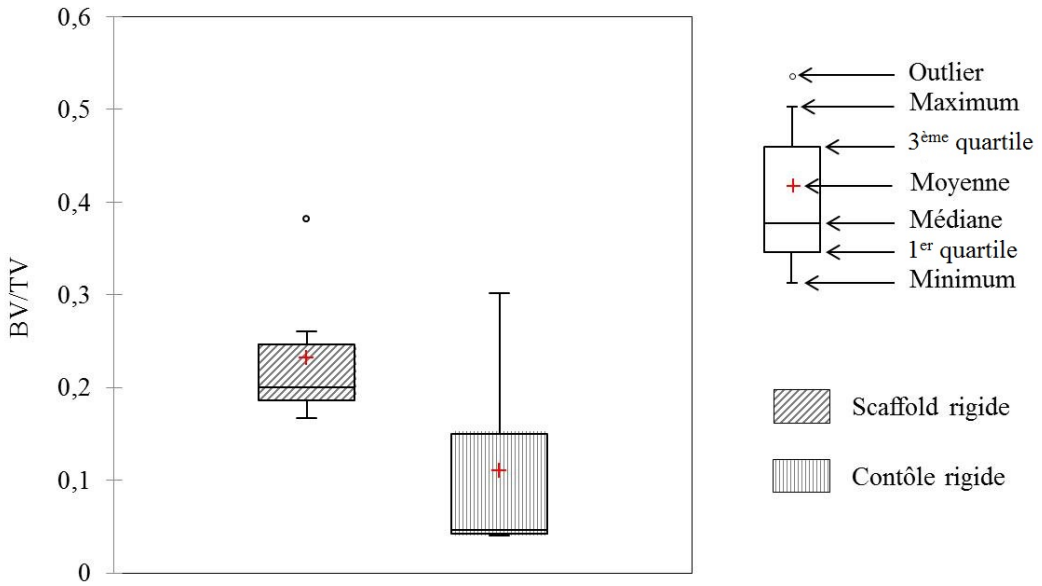


FIGURE II.43. Statistiques descriptives des BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles rigides.

sein des scaffolds semblent plus importants que les BV/TV au sein des implants contrôles.

Sur la Figure II.44, les statistiques descriptives des BV/TV au sein des parties proximale, centrale et distale des implants sont présentées. Elles permettent de mettre en évidence la répartition des BV/TV au sein des implants.

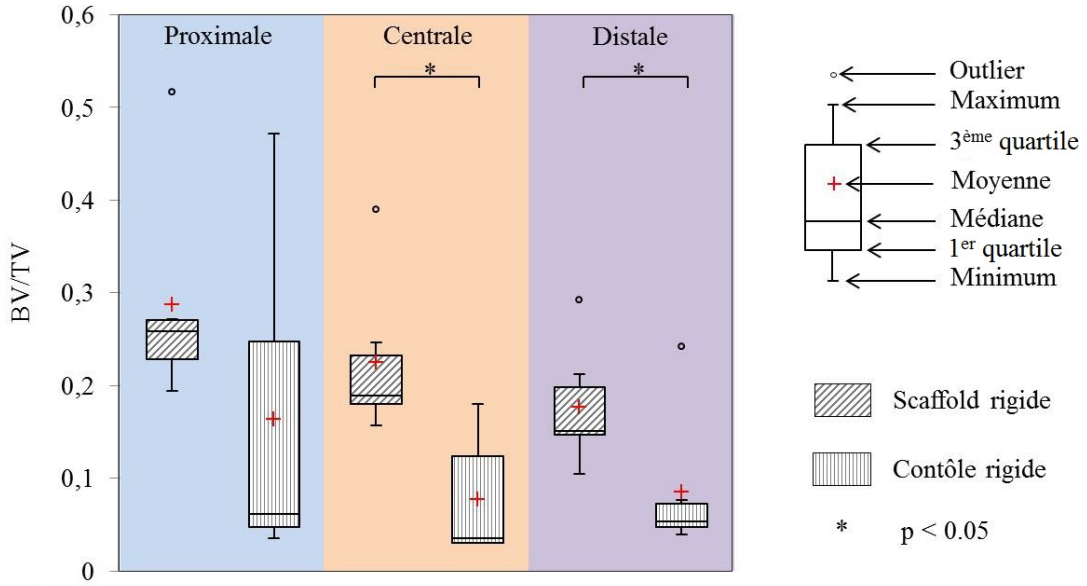


FIGURE II.44. Statistiques descriptives des BV/TV au sein des parties proximale, centrale et distale des scaffolds et des implants contrôles rigides.

On remarque que, aussi bien pour les scaffolds que pour les implants contrôles, plus on s'approche de la partie distale de l'implant plus la quantité d'os néo-formé diminue. De plus, quelle que soit la région des implants, les BV/TV au sein des scaffolds sont plus élevés qu'au sein des implants contrôles avec des différences significatives pour les régions centrale et distale ($p=0.013$ et $p=0.045$ respectivement).

La Figure II.45 présente les statistiques descriptives relatives aux BV/TV au centre et en périphérie des scaffolds et des implants contrôles rigides.

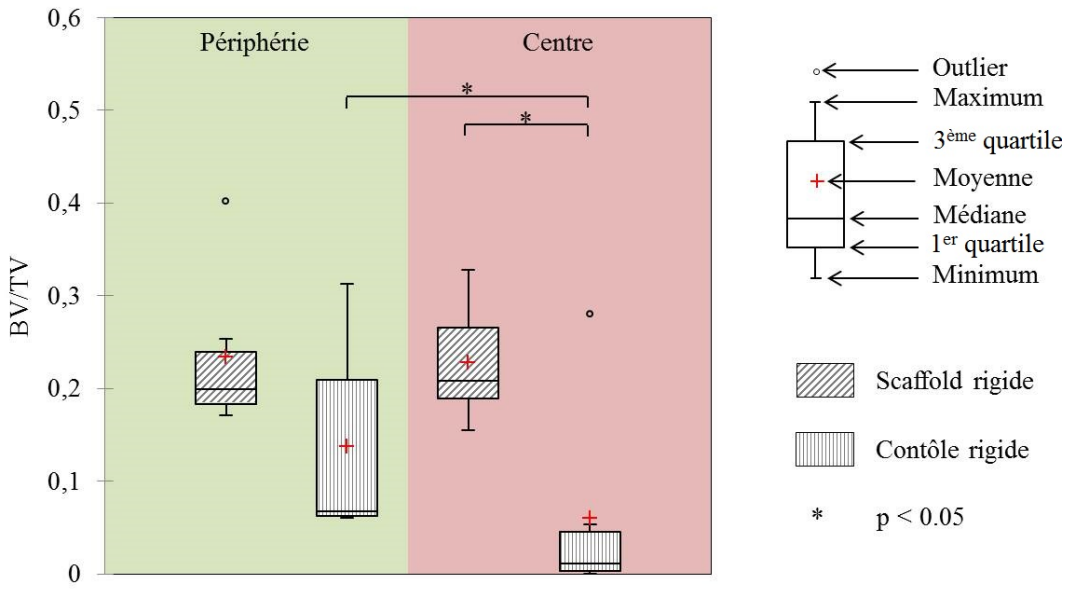


FIGURE II.45. Statistiques descriptives des BV/TV au centre et en périphérie des scaffolds et des implants contrôles rigides.

Tout d'abord, contrairement aux scaffolds, la répartition du tissu osseux n'est pas uniforme au sein des implants contrôles. En effet, le tissu osseux se situe majoritairement en périphérie de ces derniers alors qu'il est équitablement réparti au sein des scaffolds. On note d'ailleurs une différence significative entre les BV/TV de la périphérie et du centre des implants contrôles (p=0.045). Enfin, dans les deux régions, les BV/TV relatifs aux scaffolds sont plus élevés que ceux relatifs aux implants contrôles avec une différence significative au centre (p=0.031).

5.3 Implants flexibles

5.3.1 Observations générales

Toutes les brebis présentent au moins une fracture au niveau des pattes de fixation d'un des deux implants (II.46). Cependant, contrairement aux groupes précédents, les vis en parties distales sont restées bien ancrées. De plus, tous les implants sont recouverts de tissus osseux.

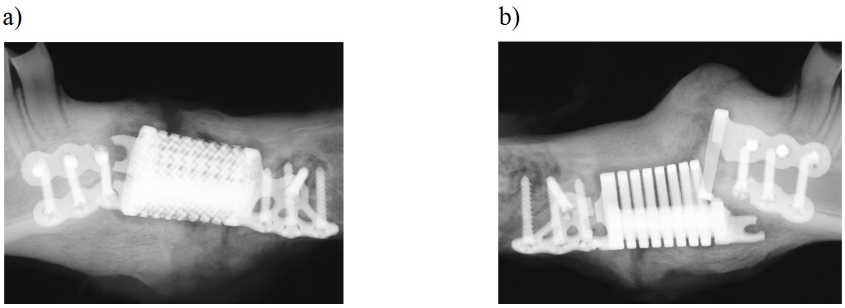


FIGURE II.46. Radiographie des hémimandibules provenant de la brebis 00007.

5.3.2 Analyse microtomographique

L'ensemble des BV/TV relatifs aux scaffolds et aux implants contrôles flexibles sont répertoriés dans le Tableau II.15.

TABLE II.15. Valeur des $\frac{BV}{TV}$, $\frac{BV_p}{TV_p}$, $\frac{BV_c}{TV_c}$, $\frac{BV_d}{TV_d}$, $\frac{BV_m}{TV_m}$ et TBV au sein des scaffolds et implants contrôle flexibles.

	Scaffold flexible						Implant contrôle flexible					
Brebis	$\frac{BV}{TV}$	$\frac{BV_p}{TV_p}$	$\frac{BV_c}{TV_c}$	$\frac{BV_d}{TV_d}$	$\frac{BV_m}{TV_m}$	TBV (mm^3)	$\frac{BV}{TV}$	$\frac{BV_p}{TV_p}$	$\frac{BV_c}{TV_c}$	$\frac{BV_d}{TV_d}$	$\frac{BV_m}{TV_m}$	TBV (mm^3)
10133	0.39	0.41	0.38	0.37	0.39	2643.69	0.16	0.21	0.11	0.15	0.07	2313.59
00187	0.45	0.40	0.48	0.49	0.44	2032.20	0.15	0.19	0.12	0.13	0.07	2255.10
00049	0.46	0.39	0.51	0.48	0.43	1721.09	0.20	0.13	0.15	0.34	0.22	1829.80
00095	0.52	0.55	0.65	0.33	0.50	1256.03	0.35	0.39	0.37	0.28	0.33	1856.50
00007	0.42	0.39	0.45	0.43	0.46	2170.28	0.15	0.24	0.082	0.10	0.10	2380.21

La Figure II.47, présente les statistiques descriptives relatives aux BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles flexibles.

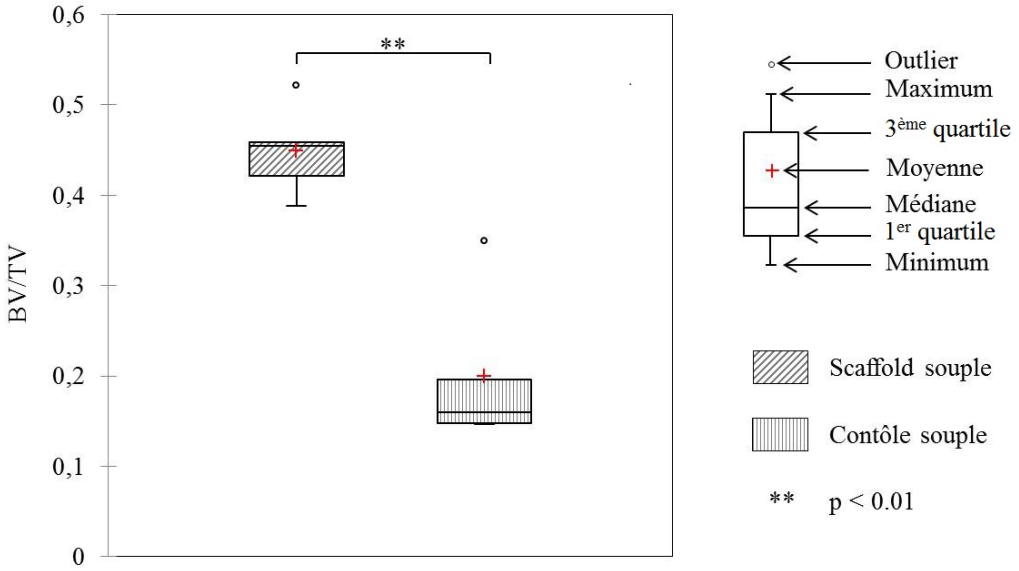


FIGURE II.47. Statistiques descriptives des BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles flexibles.

On peut observer une différence significative (p=0.008) entre les BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles. En effet, les BV/TV au sein des scaffolds sont largement supérieurs aux BV/TV au sein des implants contrôles.

La Figure II.48 présente les statistiques descriptives des BV/TV au sein des parties proximale, centrale et distale des implants. Tout comme pour les implants rigides, elles permettent de mettre en évidence la répartition des BV/TV au sein des implants.

Pour les 3 régions, on peut observer des différences significatives entre les BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles (p=0.022, p=0.008 et p=0.022 respectivement). De plus, aussi bien pour les scaffolds que pour les implants contrôles, on constate que la répartition des BV/TV est uniforme entre les régions.

La Figure II.49 montre les statistiques descriptives relatives aux BV/TV au centre et en périphérie des scaffolds et des implants contrôles.

Quelque soit l'implant (scaffold ou implant contrôle), le tissu osseux est réparti uniformément entre leur périphérie et leur centre. De plus, pour les 2 régions (*i.e.* périphérie et centre), on peut observer des différences significatives entre les BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles (p = 0.008 pour les deux).

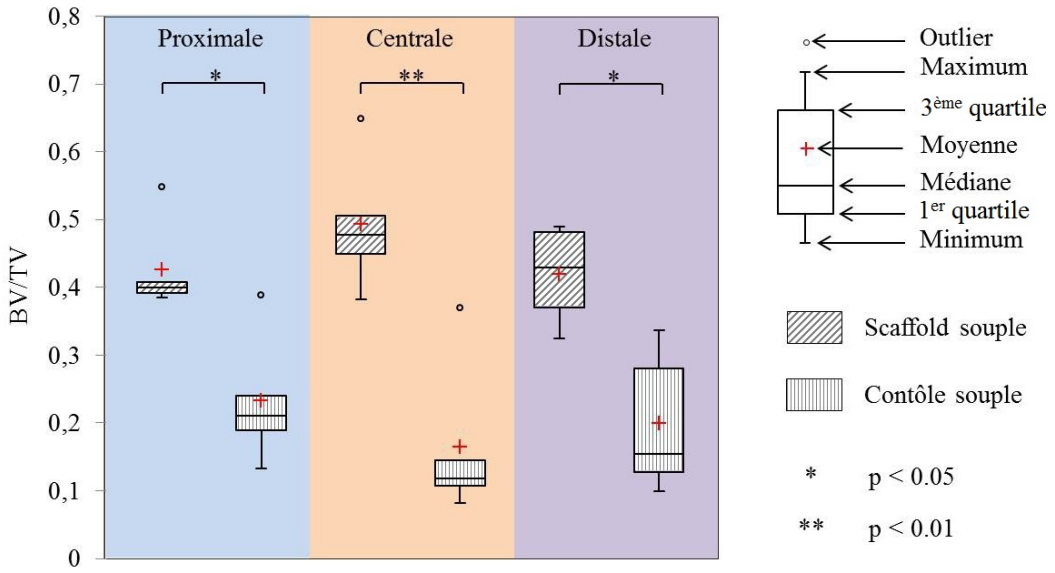


FIGURE II.48. Statistiques descriptives des BV/TV au sein des parties proximale, centrale et distale des scaffolds et des implants contrôles flexibles.

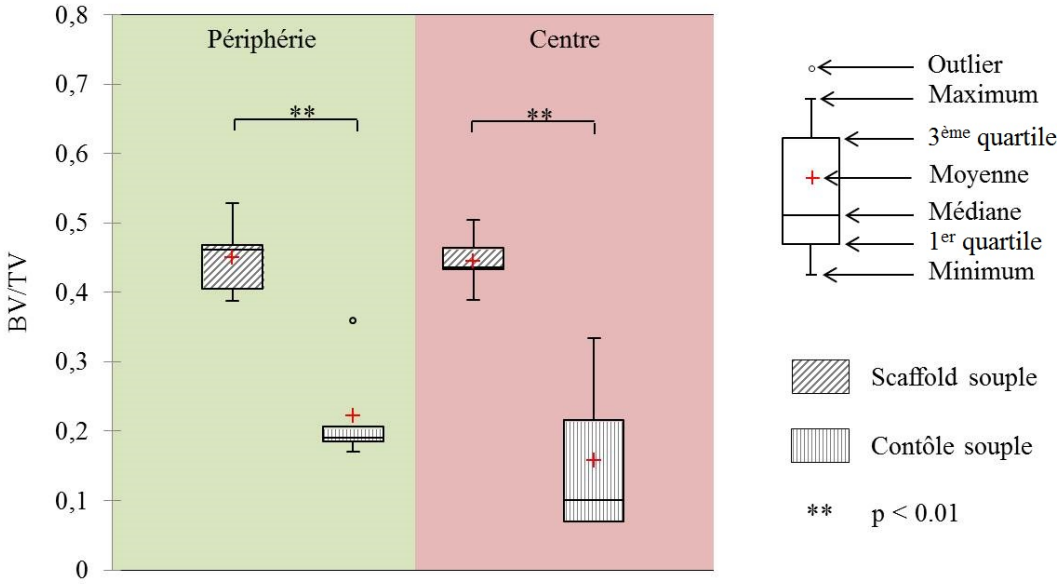


FIGURE II.49. Statistiques descriptives des BV/TV au centre et en périphérie des scaffolds et des implants contrôles flexibles.

5.4 Implants souples avec traitement de surface à la soude

5.4.1 Observations générales

Deux brebis présentent au moins une fracture au niveau des pattes de fixation d'un des deux implants (les brebis 10051 et 90034), les 3 autres ont des implants intacts des deux côtés. De plus, pour toutes les brebis, les vis en parties distale et proximale sont restées bien ancrées. Enfin, tous les implants sont recouverts de tissus osseux.

5.4.2 Essai de flexion

Contrairement aux implants rigides et quel que soit l'implant (scaffold ou implant contrôle), quasiment toutes les interfaces proximale et distale sont parfaites. Cependant, les hémimandibules implantées présentent toujours des zones de faiblesse. Elles sont généralement localisées

à la soudure entre les deux fronts osseux proximale et distale qu'il est possible de distinguer clairement sur les radiographies (Figure A.52).

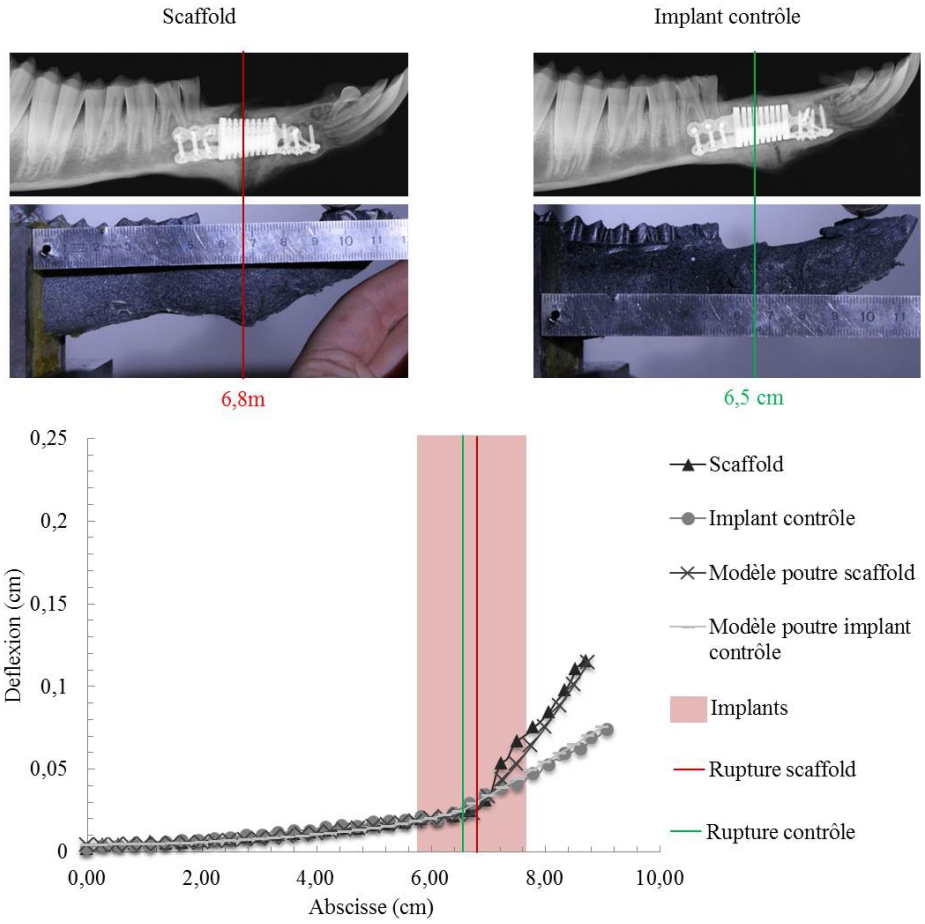


FIGURE II.50. Courbe de déflexion des hémimandibules provenant de la brebis 00014.

5.4.3 Analyse microtomographique

L'ensemble des BV/TV relatifs aux scaffolds et aux implants contrôles flexibles avec traitement de surface à la soude sont répertoriés dans le Tableau II.16.

TABLE II.16. Valeur des $\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$, $\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$, $\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$, $\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$, $\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$ et TBV au sein des scaffolds et implants contrôles flexibles.

	Scaffold flexible						Implant contrôle flexible					
Brebis	$\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$	$\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$	$\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$	$\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$	$\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$	TBV (mm^3)	$\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$	$\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$	$\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$	$\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$	$\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$	TBV (mm^3)
90034	0.32	0.34	0.28	0.34	0.31	2643.69	0.21	0.35	0.16	0.11	0.32	2313.59
10051	0.41	0.38	0.43	0.41	0.37	2032.20	0.056	0.045	0.057	0.068	0.013	2255.10
00083	0.46	0.41	0.59	0.33	0.44	1721.09	0.31	0.43	0.29	0.18	0.36	1829.80
80025	0.31	0.31	0.30	0.32	0.32	1256.30	0.40	0.49	0.43	0.27	0.41	1856.50
00014	0.27	0.30	0.24	0.28	0.29	2170.28	0.37	0.40	0.39	0.31	0.37	2380.21

La Figure II.51 présente les statistiques descriptives relatives aux BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles flexibles avec traitement de surface à la soude. Bien que les BV/TV au sein des scaffolds semblent légèrement supérieurs à ceux des implants contrôles, la différence n'est pas significative (p=0.40).

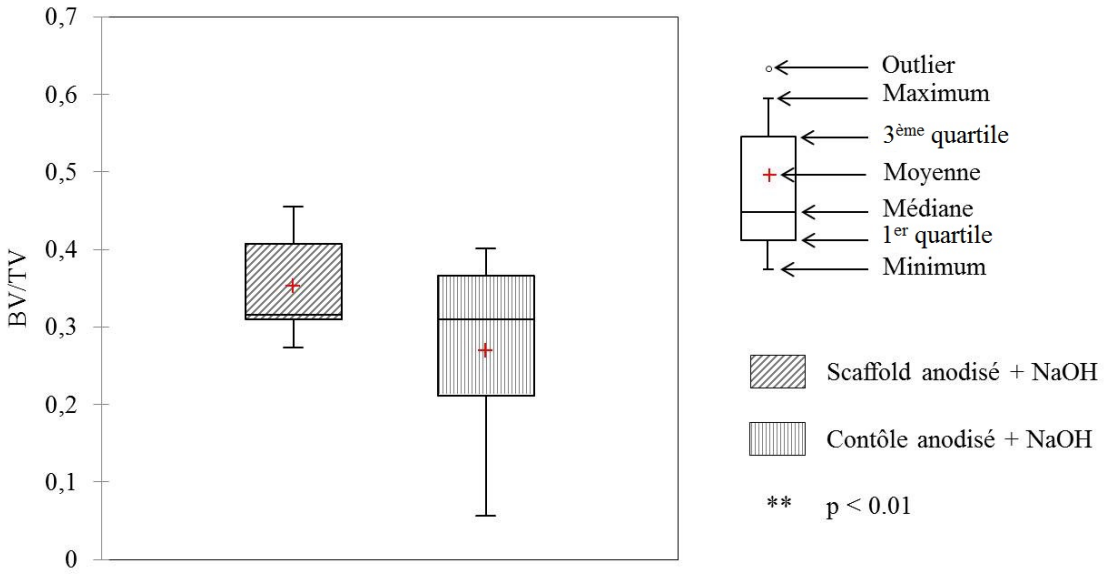


FIGURE II.51. Statistiques descriptives des BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles flexibles avec traitement de surface à la soude.

La Figure II.52 montre les statistiques descriptives des BV/TV au sein des régions proximale, centrale et distale des implants.

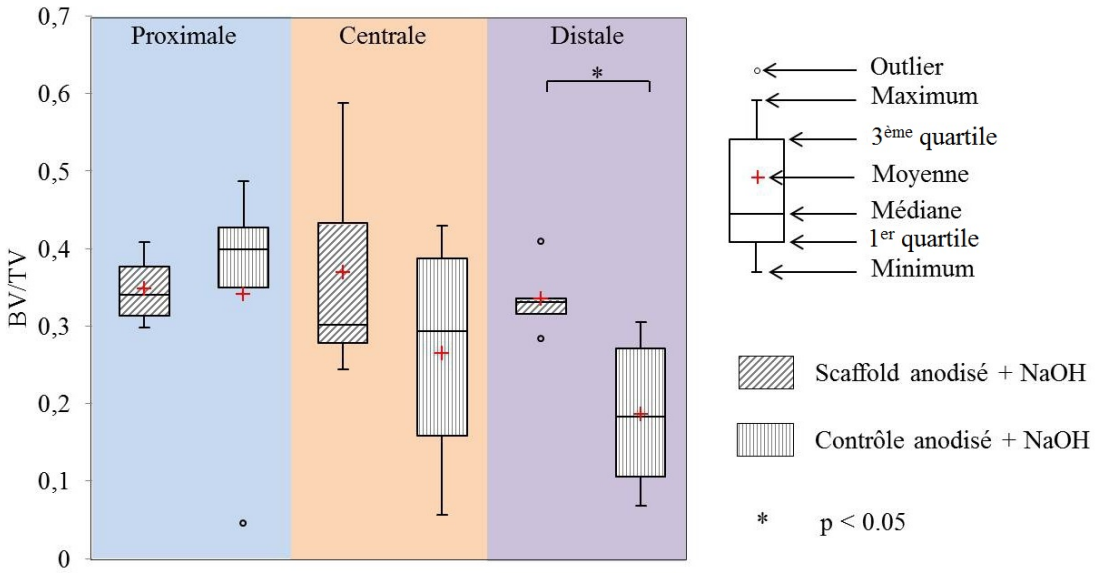


FIGURE II.52. Statistiques descriptives du BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles flexibles avec traitement de surface à la soude.

Pour les régions proximale et centrale, nous n'observons pas de différence significative entre les BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles. Plus particulièrement, pour la région proximale, il semble que les BV/TV au sein des implants contrôles soient plus élevés qu'au sein des scaffolds, et inversement pour la partie centrale. Cependant, pour la région distale, les BV/TV au sein des scaffolds sont significativement plus élevés qu'au sein des implants contrôles (p=0.022).

Enfin, contrairement aux scaffolds, la répartition des BV/TV n'est pas uniforme au sein des implants contrôles. En effet, bien que les différences ne soient pas significatives, il semblerait que plus on se rapproche de la région distale moins il y ait de tissus osseux dans les implants contrôles.

La Figure II.53 présente les statistiques descriptives relatives aux BV/TV au centre et en

périphérie des scaffolds et des implants contrôles avec traitement de surface à la soude.

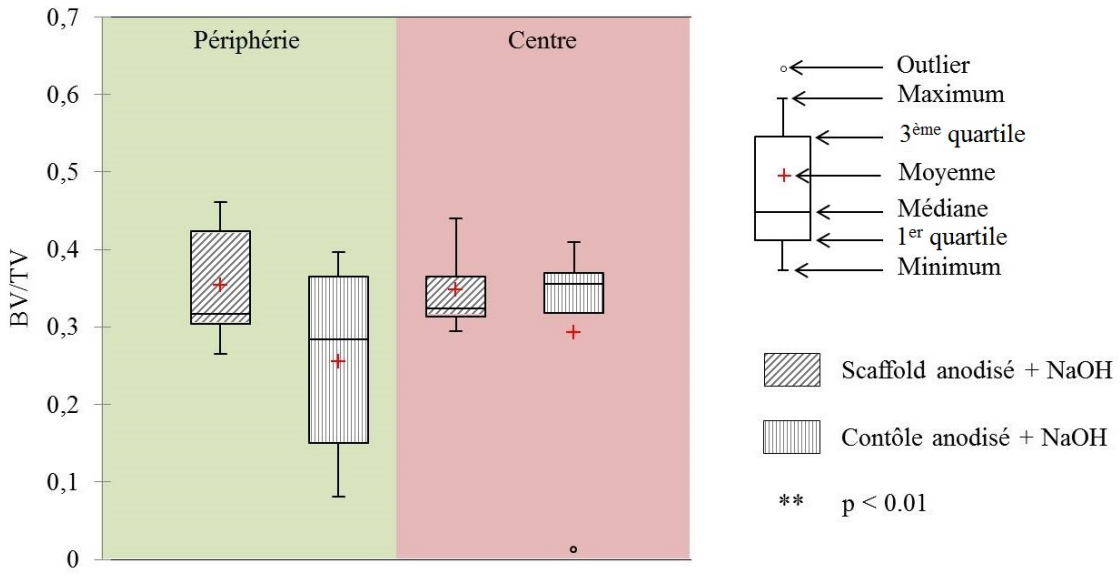


FIGURE II.53. Statistiques descriptives du BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles flexibles avec traitement de surface à la soude.

Le tissu osseux est réparti uniformément entre la périphérie et le centre des scaffolds et des implants contrôles. Cependant, pour les 2 régions, il n'y a pas de différence significative entre les BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles.

5.5 Rigide *versus* flexible

Les BV/TV au sein des implants flexibles et rigides vont être maintenant comparés. Tout d'abord, si l'on compare les scaffolds aux implants contrôles, on remarque que les différences de BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles flexibles sont plus marquées que pour les implants rigides (Figure II.54). Ces différences sont également notables pour les différentes régions des implants (Figure II.44 *vs* Figure II.48 et Figure II.45 *vs* Figure II.49).

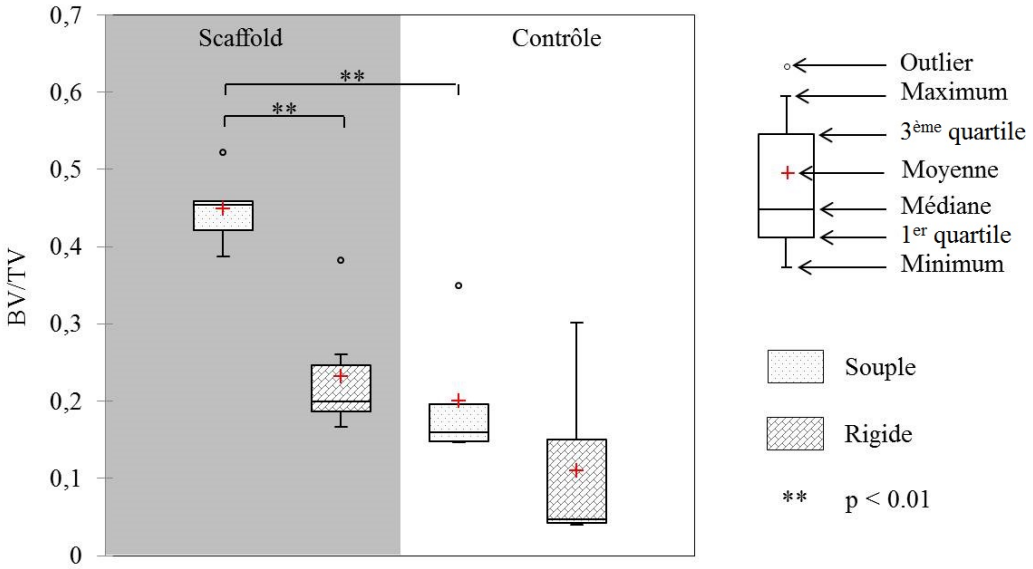


FIGURE II.54. Statistiques descriptives du BV/TV au sein des scaffolds rigides et souples et des implants contrôles rigides et souples.

Ensuite, si l'on compare les implants flexibles aux implants contrôles, on remarque que les BV/TV sont plus élevés dans les implants flexibles que dans leurs homologues rigides. Cette

différence est significative entre les scaffolds rigides et flexibles (p=0.004) et non significative entre les implants contrôles rigides et flexibles (p=0.171). Ces tendances sont vérifiées pour les différentes régions des implant (Figure II.55).

Ainsi, pour les 5 régions d'intérêts (*i.e.* proximale, centrale, distale, périphérie et centre) et quel que soit l'implant (scaffold ou contrôle), les BV/TV sont plus élevés au sein des implants flexibles qu'au sein des implants rigides. Ces différences sont uniquement significatives pour les scaffolds (4 fois sur 5). Concernant l'implant contrôle la seule différence significative concerne la région distale.

De plus, concernant les régions proximale, distale et centrale et contrairement aux implants rigides, la répartition des BV/TV au sein des implants flexibles est uniforme. En effet, quel que soit l'implant (scaffold ou contrôle), les BV/TV ne diminuent pas au fur et à mesure que l'on se rapproche de la partie distale.

Enfin, concernant les implants contrôles flexibles, la répartition des BV/TV entre leur périphérie et leur centre est plus uniforme que pour leurs homologues rigides. En effet, contrairement au centre des implants contrôles rigides qui est quasiment vide, ceux des implants flexibles comportent du tissu osseux néo-formé.

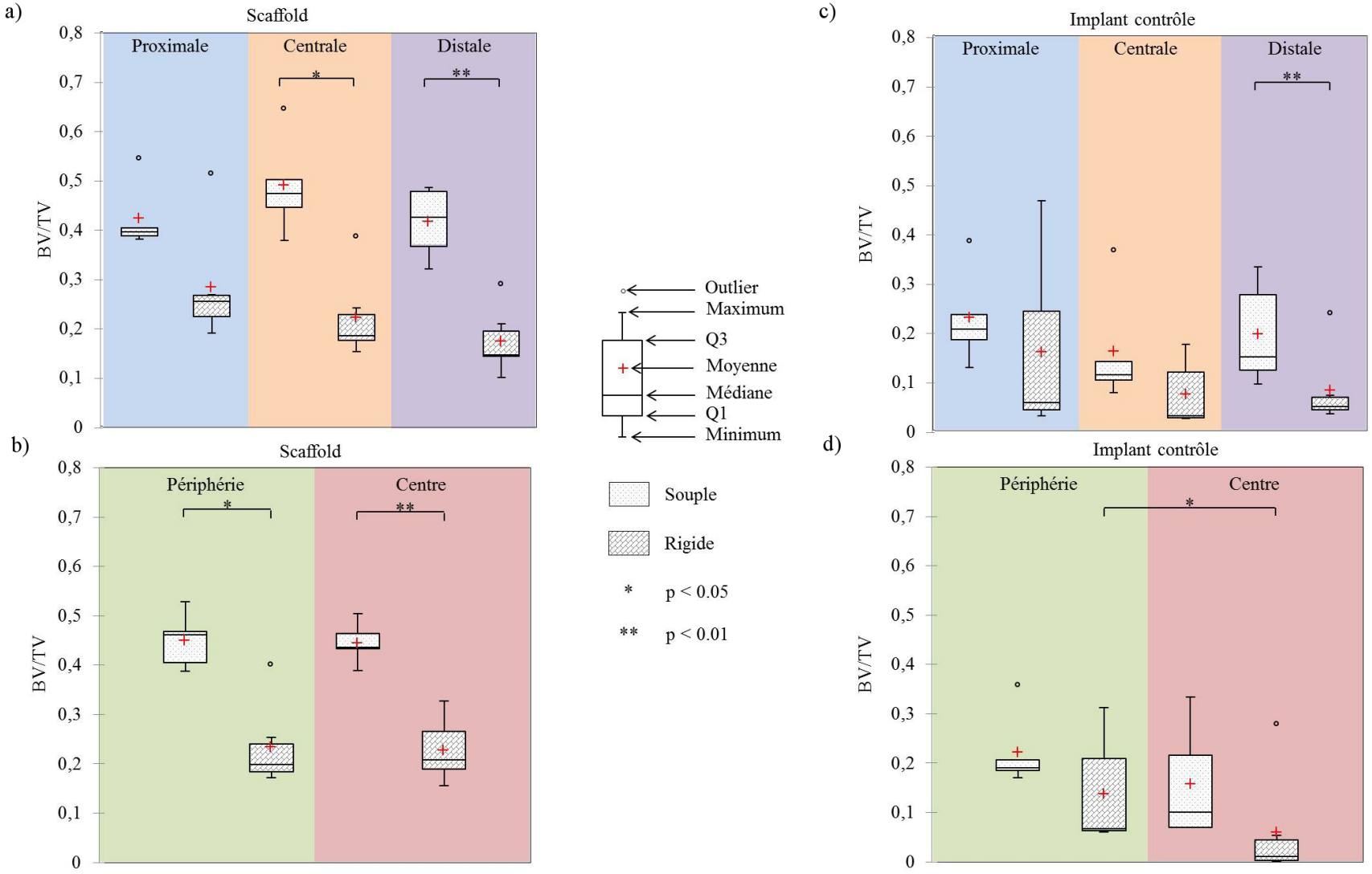


FIGURE II.55. Statistiques descriptives du BV/TV au sein des scaffolds rigides et souples (a et b) et des implants contrôles rigides et souples (c et d).

5.6 Anodisé *versus* Anodisé + NaOH

Dans cette section, nous allons comparer les BV/TV entre les implants flexibles avec et sans traitement de surface à la soude.

La Figure II.56 présente les statistiques descriptives relatives aux BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles avec et sans traitement de surface.

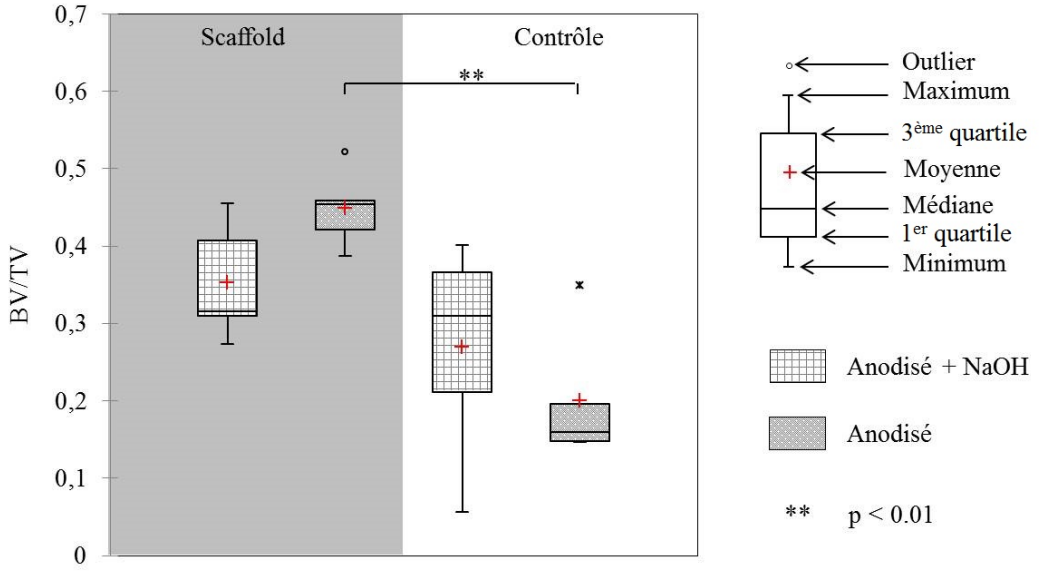


FIGURE II.56. Statistiques descriptives du BV/TV au sein des scaffolds rigides et souples et des implants contrôles rigides et souples.

On remarque alors que contrairement aux implants flexibles sans traitement de surface, la différence entre les BV/TV des scaffolds et des implants contrôles avec traitement de surface à la soude n'est pas significative (p=0.144). Cette observation est également valable pour les différentes régions de l'implant (Figure II.48 *vs* Figure II.52 et Figure II.49 *vs* Figure II.53).

De plus, il semblerait que le traitement de surface ait un effet inverse sur les BV/TV au sein des scaffolds qu'au sein des implants contrôles. Plus particulièrement, les BV/TV au sein des scaffolds avec traitement de surface sont inférieurs à ceux sans traitement de surface alors qu'on observe l'inverse pour les implants contrôles. Cela pourrait alors expliquer la diminution des BV/TV observée entre les implants avec et sans traitement de surface. Enfin, les BV/TV au sein des implants sans traitement de surface sont plus dispersés que ceux sans traitement. Ces tendances sont vérifiées pour les différentes régions de l'implant(Figure II.57).

Pour les 5 régions (proximale, centrale, distale, périphérie et centre), la quantité d'os néo-formé est plus faible au sein des scaffolds lorsqu'ils ont subi un traitement de surface. Ces différences ne sont toutefois pas significatives. Au contraire, le traitement de surface semble accroitre le volume de tissu osseux néo-formé au sein des implants contrôles.

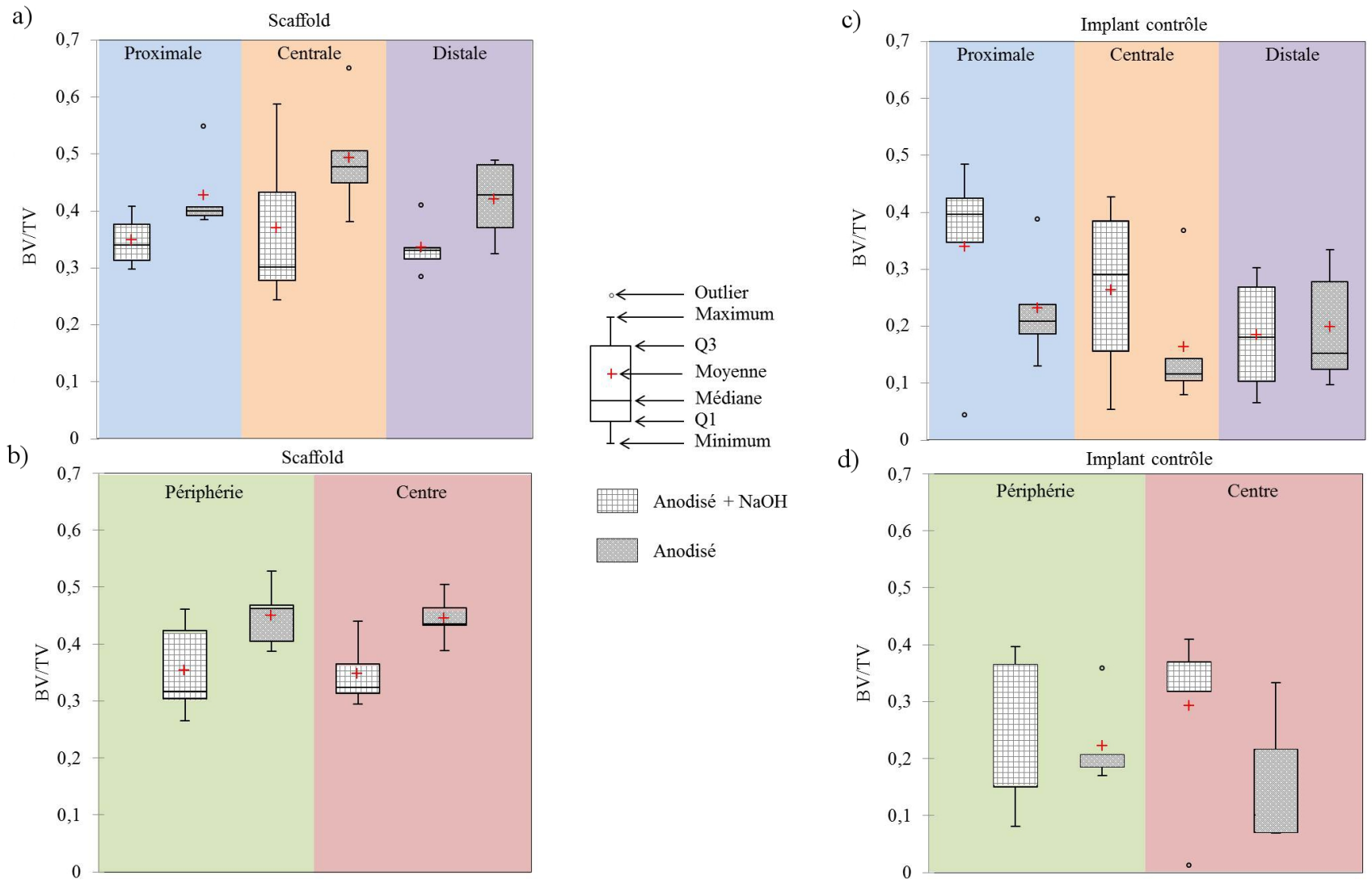


FIGURE II.57. Statistiques descriptives du BV/TV au sein des scaffolds souples avec et sans traitement de surface (a et b) et des implants contrôles souples avec et sans traitement de surface (c et d).

6 Discussion

6.1 Le pouvoir ostéoconducteur

Ce travail de recherche, comme de nombreuses études (Karageorgiou et Kaplan, 2005; Otsuki *et al.*, 2006; St-Pierre *et al.*, 2005; Van der Stok *et al.*, 2013; Otsuki *et al.*, 2006; Lopez-Heredia *et al.*, 2008; Wieding *et al.*, 2015), démontre le pouvoir ostéoconducteur des scaffolds et plus particulièrement des scaffolds en titane. En effet, quel que soit le design des implants (rigide ou flexible), les BV/TV sont à la fois plus élevés et répartis plus uniformément au sein des scaffolds qu'au sein des implants contrôles où l'on retrouve du tissu osseux majoritairement en périphérie. Une répartition des contraintes plus uniforme au sein du scaffold semble être le facteur déterminant pour favoriser le régénération osseuse. En effet, contrairement à l'implant contrôle où les contraintes sont maximales en périphérie, la maille complexe du scaffold permet de solliciter l'ensemble des cellules situées à l'intérieur des pores et semble alors favoriser la différenciation cellulaire.

La plupart des études citées précédemment ont été réalisées sur de petits animaux (*i.e.* des lapins ou des rats) puisque leur taille et leur coût rendent le protocole expérimental plus facile. Cependant, comme expliqué dans la section II.1.1 relative au choix de notre modèle animal, les propriétés de leurs os et plus particulièrement leur processus de régénération osseuse diffèrent de ceux de l'humain (Pearce *et al.*, 2007). En revanche, le modèle ovin a été largement utilisé lors d'études sur la réparation de defect, la distraction ostéogénique ou encore sur l'ostéoporose et est indiqué comme un modèle valide pour l'étude de la régénération et du remodelage osseux chez l'humain (den Boer *et al.*, 1999).

A notre connaissance, une seule étude basée sur un modèle de gros animal et relative à l'implantation de scaffolds en titane poreux pour la reconstruction d'un defect osseux chargé mécaniquement est répertoriée dans la littérature (Wieding *et al.*, 2015). Lors de cette étude, des scaffolds ayant des pores de 700 µm ont été implantés chez des brebis au sein de defects tibiaux (20 mm) et fixés par des plaques d'ostéogenèse. Après 12 et 24 semaines, la régénération osseuse a été évaluée à l'aide de CT scan et d'essais mécaniques de torsion. Les auteurs ont conclu que les implants permettaient une stabilisation mécanique du tibia suffisante pour permettre la guérison osseuse. Les autres études relatives à l'utilisation de scaffolds en titane pour la reconstruction des tissus osseux concernent uniquement le comblement de defect non interrupteur (Faria *et al.*, 2010; Ponader *et al.*, 2010).

Toutefois, concernant les scaffolds en céramiques ou en polymères, plusieurs études sont répertoriées dans la littérature (Petite *et al.*, 2000; Hoshino *et al.*, 2006; Liu *et al.*, 2007; Yuan *et al.*, 2007; Schneiders *et al.*, 2009). Ce type de scaffolds est également très prometteur mais implique généralement l'utilisation de cellules souches ou encore de facteurs de croissance en complément. Notamment, Petite *et al.* (2000) ont étudié la régénération osseuse au sein d'un scaffold en corail pour la reconstruction de defects interrupteurs du métatarse chez des brebis. Différentes configurations ont été testées : i) le scaffold seul, ii) le scaffold combiné à des facteurs de croissance et iii) le scaffold combiné avec des cellules souches. Seule la dernière combinaison a permis une régénération osseuse correcte au sein du defect. La difficulté liée à l'utilisation de ce types d'implants est de contrôler leur vitesse de résorption au regard du temps nécessaire pour la formation osseuse (Viateau *et al.*, 2007). Dans ce cas, les cellules souches permettent d'accélérer le processus d'ostéogenèse.

6.2 Les propriétés mécaniques

Outre le pouvoir ostéoconducteur des scaffolds en titane, d'autres conclusions peuvent être tirées de cette étude. Tout d'abord, de part l'utilisation d'implants ayant différentes rigidités, ce travail a permis de mettre en évidence l'influence des propriétés mécaniques de l'implant sur son pouvoir ostéoconducteur. Quelque soit l'implant (scaffold ou implant contrôle) la quantité de tissu néo-formé au sein des versions flexibles est plus élevée qu'au sein des rigides (45% *vs*

25% pour les scaffolds). Ces différences sont d'autant plus marquées dans les régions centrale et distale des scaffolds. Concernant les implants contrôles, les différences entre flexibles et rigides ne sont pas aussi évidentes, mais on observe tout de même cette tendance. Wieding *et al.* (2015) ont également observé plus de tissu osseux néo-formé au sein des implants les plus souples. Ces écarts significatifs de BV/TV peuvent être expliqués par la différence de déformation des deux implants lors de la mastication des brebis. En effet, l'implant flexible subit de plus grandes déformations et donc une meilleure recolonisation osseuse (Spoerke *et al.*, 2008). L'implant flexible est 10 fois plus souple que l'hémimandibule, la minéralisation osseuse a donc été plus importante afin d'assurer une rigidité équivalente entre l'implant flexible et l'hémimandibule après cicatrisation.

De plus, on remarque que les différences entre les BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles sont plus marqués pour la version flexible que rigide. Un tel écart peut être expliqué par la géométrie complexe du scaffold qui permet une meilleure répartition des contraintes au sein du scaffold. En effet, cette flexibilité est plus avantageuse pour le scaffold que pour l'implant contrôle puisqu'elle permet de solliciter d'avantage le tissu au sein des pores.

On remarque que, aussi bien pour les scaffolds que pour les implants contrôles, la répartition du tissu osseux est plus homogène au sein des versions flexibles qu'au sein des versions rigides. Les BV/TV au sein de ces derniers diminuent au fur et à mesure qu'on se rapproche de la partie distale alors qu'ils restent homogènes au sein des versions flexibles (Figure II.54). La rigidité des implants est sûrement encore la cause d'une telle répartition du tissu osseux car la partie distale est essentiellement composée d'os spongieux. On peut donc conclure que la première version d'implant est bien trop rigide au regard de cette région. On remarque d'ailleurs que la majorité des vis distales des implants rigides ne sont pas restées ancrées signe que les contraintes étaient trop importantes pour permettre la régénération osseuse induisant un phénomène de "stress-shielding" (Niinomi et Nakai, 2011). L'étude pilote présentée en section II.5.1 corrobore ces résultats. On remarque que le groupe 2 composé de brebis équipées d'implants avec des fixations très rigides n'a pas permis la régénération osseuse. Les implants étaient à nu et remplis de tissus fibreux.

Enfin, les essais mécaniques confirment ces résultats puisque quels que soient les implants (scaffold ou implant contrôle), la quasi totalité des implants flexibles présente des interfaces proximale et distale parfaites, signe qu'elles sont bien recolonisées. Au contraire, concernant les implants rigides, les hémimandibules présentent des zones de faiblesse au niveau des interfaces proximale et distale. Cependant quel que soit la version des implants (rigide ou flexible) et bien qu'il y ait des différences entre les BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles, on note peu de différence entre les comportements mécaniques des hémimandibules équipées avec les scaffolds et les implants contrôles.

6.3 Le traitement de surface

Cette étude a également permis d'évaluer l'influence du traitement de surface à la soude, développé lors de la thèse d'Alexandre Barbas (Barbas, 2011), sur le pouvoir ostéoconducteur des implants. Tout d'abord, le traitement de surface semble avoir un impact positif sur la quantité d'os néo-formé au sein des implants contrôles. Cependant, concernant les scaffolds, très peu de différences peuvent être notées entre les BV/TV au sein des scaffolds avec et sans traitement de surface. Il semblerait même qu'il ait un impact négatif sur la recolonisation osseuse des scaffolds. Afin de mieux comprendre son rôle et en parallèle avec les expérimentations sur les hémimandibules, des scaffolds en forme de macarons ont été vissés sur les tibias des brebis. Plus particulièrement, le scaffold du tibia de gauche était uniquement anodisé alors que celui de droite avait subi un traitement de surface à la soude. Lors du sacrifice des brebis, les macarons sur les tibias ont été retirés puis des analyses microtomographiques suivant le même protocole que les implants mandibulaires ont été effectuées. Aucune différence entre les BV/TV au sein des macarons avec et sans traitement de surface n'a été trouvée. Contraire-

ment à des études précédentes (Jonášová *et al.*, 2004; Takemoto *et al.*, 2005), il semblerait que le traitement de surface à la soude n'ait pas d'impact sur l'ostéointégration des implants. Les détails relatifs à cette étude seront explicités dans la thèse du Dr. Thomas Schouman.

6.4 Les limites

Malgré ces résultats concluants, l'étude présente quelques limites.

6.4.1 L'analyse microtomographique

Tout d'abord concernant l'analyse microtomographique, bien qu'un post-traitement des µCT ait été effectué, des artefacts persistent. Ainsi le BV/TV au sein d'un scaffold vide est de 8% alors qu'il est de l'ordre de 1 % au sein des implants contrôles vides. Cette différence de BV/TV créé une incertitude sur la quantité d'os réellement formée au sein des implants et plus spécifiquement des scaffolds. Il est alors nécessaire de la considérer lorsque l'on veut comparer les BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles. En effet, on peut se poser la question de savoir si la différence de BV/TV entre les scaffolds et les implants contrôles rigides n'est pas due uniquement aux artefacts. De même pour la répartition du tissu osseux, une répartition non uniforme du tissu osseux entre la périphérie et le centre des scaffolds (comme on peut l'observer au sein des implants contrôles) est peut être floutée par les artefacts. On pourrait imaginer que la périphérie des scaffolds est effectivement remplie d'environ 25% alors que le centre ne peut être rempli que de 25-8=17%. On observerait alors une non-uniformité des BV/TV entre les régions. Toutefois, cette incertitude ne remet pas en cause les résultats concernant les implants flexibles puisque : i) la différence entre les BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles est très significatives (avec une différence entre les BV/TV de plus de 20%) et ii) la différence de BV/TV au sein des scaffolds rigides et flexibles (ayant le même taux d'artefacts) est bien significative.

Ensuite, bien que le µCT soit un outil puissant permettant de quantifier le volume du tissu osseux au sein de chaque implant, il ne permet pas, pour les énergies utilisées, de différencier le cartilage des tissus osseux. Il n'est alors pas possible de connaître la composition exacte du tissu formé au sein des implants. Ainsi, en complément de l'analyse microtomographique, il aurait été intéressant d'effectuer des examens histologiques sur l'ensemble des explants. Comme nous avons pu le voir pour l'étude pilote, elle permet une observation plus fine du tissu formé. Elle nous renseigne notamment sur la présence de tissu osseux et fibreux, sur l'avancement de la régénération osseuse (présence d'organisation longitudinale corticale ou non), sur la présence ou non de cartilage (chondrocytes), etc... De plus, il serait envisageable de marquer les fronts de minéralisation à différentes périodes (par exemple 4, 8 et 12 semaines) à l'aide de marqueur fluorescent (tetracyclin, calcein et xylenol) afin d'observer la progression de la minéralisation au cours des 12 semaines (Van der Stok *et al.*, 2013).

6.4.2 Les fractures d'implants

Ensuite, concernant les implants flexibles, la plupart des brebis présentent des implants fracturés au niveau des pattes de fixation arrières. Il est alors difficile de comprendre quels efforts ont été transmis aux implants lors de la mastication. Si seul un implant sur les deux est fracturé, il est évident que les contraintes et les déformations au sein des deux implants étaient différentes, ce qui aurait pu potentiellement influencer le mécanisme de guérison et donc la recolonisation de l'implant fracturé au regard de l'implant intact. Toutefois, il est rapporté dans la littérature (Claes *et al.*, 1997) qu'une fracture non suffisamment stabilisée ne permet pas une bonne cicatrisation osseuse, mais favorise la formation d'un cal fibreux. Les implants se sont donc sûrement fracturés après que la recolonisation osseuse avait suffisamment progressé pour stabiliser les implants sinon nous aurions observé un cal fibreux autour et au sein des implants. De plus, les fractures d'implants ne semble pas avoir affecté les brebis pour se nourrir puisque aucune n'avait perdu de poids durant les 12 semaines.

Concernant le type de fractures, une étude des faciès de rupture des pattes de fixations provenant d'une brebis sacrifiée avant les 12 semaines pour infection a été réalisée afin de déterminer si la fracture était due à un phénomène de fatigue ou à un choc. Les deux raisons sont plausibles puisque : i) la brebis est un ruminant qui mastique 8h par jour à une fréquence de 1 Hz (Thomason *et al.*, 2001) et ii) les brebis ne sentent plus la douleur car le nerf mandibulaire a été sectionné. Cependant, ce type d'étude doit être réalisée immédiatement après la fracture afin d'éviter la détérioration des faciès notamment par le phénomène de corrosion. Pour conclure, il n'a finalement pas été possible de déterminer la raison des fractures (corrosion des faciès par les fluides biologiques), mais deux solutions sont envisageables afin d'éviter les fractures. La première serait de sélectionner des moutons de petit gabarit car l'effort maximal de mastication entre un mouton de 50 kg et de 80 kg est multiplié par deux (Annexe A1). La deuxième serait de n'implanter qu'une hémimandibule sur les deux afin de ne sectionner qu'un nerf mandibulaire et ainsi laisser la sensibilité du côté sain. Le principal inconvénient de cette solution est d'introduire un déséquilibre de rigidité entre les 2 hémimandibules. En opérant les deux côtés on s'assure que le scaffold et l'implant contrôle sont soumis aux mêmes contraintes et déformations.

6.4.3 L'essai de flexion

Concernant l'essai de flexion, le principal inconvénient est le profil de la mandibule photographié lors de l'essai pour réaliser la corrélation d'image. Les hémimandibules équipés des scaffolds et celles équipées des implants contrôles ne sont pas photographiées du même côté. Il aurait notamment fallu photographier la face interne des hémimandibules droites (correspondant au côté du scaffold) et non la face externe. De plus, les pattes de fixations de certains scaffolds étaient visibles et ont, pour certains, perturbé la corrélation d'images.

En outre, une comparaison entre les raideurs des interfaces et le volume d'os néo-formé aux interfaces a été effectuée (Annexe A7). De nombreux auteurs ont montré que le module d'Young ou encore la contrainte à rupture était corrélés au BV/TV (Mittra *et al.*, 2005; Syahrom *et al.*, 2011; Teo *et al.*, 2006). Il est alors intéressant de savoir si la quantité d'os à l'interface influence sa rigidité. Dans notre étude, il est clair que les implants flexibles présentant des interfaces proximale et distale parfaites ont un volume de tissu osseux aux interfaces supérieur aux implants rigides. Toutefois, concernant ces derniers et plus particulièrement en partie distale, aucune corrélation n'existe entre le volume d'os présent aux interfaces et leur rigidité. La quasi totalité des interfaces proximales sont parfaites et correspondent à un volume d'os d'à peu près 600 mm^3. En revanche, bien que le volume d'os créé en partie distale soit conséquent pour certains implants, les rigidités correspondantes sont faibles. La perte d'ancrage des implants dans cette région en est sûrement la raison.

6.4.4 Les autres limites

Enfin d'autres points sont discutables. Tout d'abord, contrairement à un cas clinique, le périoste est resté intact. Il est possible que sans le périoste nous ayons observé moins de tissu osseux néo-formé puisque celui-ci permet l'apport des nutriments et des cellules souches nécessaires lors de la régénération osseuse (Ozaki *et al.*, 2000). Ensuite, il aurait été intéressant de sacrifier des brebis à différents intervalles de temps (par exemple 4, 8 et 12 semaines) afin d'observer la progression de la régénération osseuse au sein des implants. Pour conclure, un plus grand nombre de brebis par groupe aurait été nécessaire afin de corroborer nos résultats statistiques. Notamment le test de Wilcoxon signé n'a pas pu être utilisé du fait du nombre réduit de brebis par groupe.

7 Conclusion et perspectives

En conclusion, les scaffolds en titane constituent une bonne alternative aux autogreffes habituellement utilisées pour la reconstruction des tissus osseux lésés. Notre étude confirme que ces structures à l'architecture poreuse complexe ont un pouvoir ostéoconducteur permettant la régénération osseuse au sein d'un defect interrupteur critique. De plus, elle a permis de mettre en évidence l'influence des propriétés mécaniques des implants sur leur pouvoir ostéoconducteur puisque les BV/TV au sein des implants flexibles étaient bien supérieurs aux BV/TV au sein des implants rigides quel que soit le type d'implant (scaffold ou implant contrôle). Cependant, aucune conclusion n'a pu être tirée concernant l'influence du traitement de surface sur l'ostéointégration des implants.

En perspective, il serait intéressant de poursuivre les expérimentations sur un plus grand nombres de brebis. Il faudrait alors sélectionner le gabarit des moutons afin de limiter le risque de fracture des implants. De même, le design de l'implant flexible pourrait être amélioré. Il serait envisageable de développer un implant flexible ayant une poutre à section variable (*i.e.* diminution progressive de la section depuis la partie proximale vers la partie distale de l'implant). Cela assurerait des déformations équivalentes en partie distale et proximale pour des mêmes efforts de mastication. Enfin, il serait nécessaire de poursuivre les examens histologiques afin de valider les résultats obtenus avec le µCT. Dans cette optique, nous avons réalisé des pré-essais en collaboration avec Clayton Adams (Professeur invité à l'Institut de biomécanique) dont les résultats sont présentés en Annexe A8. Ce travail est en cours afin de définir les méthodes de découpes, de teinture des tissus et d'interprétation des images histologiques.

CHAPITRE III

MODÈLE DE POROÉLASTICITÉ

L'os peut être assimilé à un matériau poreux composé d'une phase solide, la matrice extracellulaire, saturée par un liquide, le fluide interstitiel. Ce dernier joue un rôle clé lors du remodelage osseux ou encore lors de la régénération osseuse. En effet, il influe directement l'activité des cellules mécanosensibles, les ostéocytes, *via* les contraintes de cisaillement créées par son écoulement. Ainsi, afin de mieux appréhender les phénomènes d'écoulement du fluide interstitiel au sein des pores du tissu osseux de nombreux modèles numériques et analytiques ont été proposés dans la littérature.

L'objectif de ce chapitre est de proposer un modèle 3D en Eléments Finis (EF) basé sur la théorie de la poroélasticité et capable de prédire l'écoulement du fluide interstitiel au sein des pores d'une hémimandibule de brebis. De plus, étant basé sur le travail de Manfredini *et al.* (1999), ce modèle permet de valider la formulation de la théorie de la poroélasticité implémentées sous COMSOL multiphysics 3.5a afin de l'appliquer, dans un second temps, au modèle d'ostéogenèse au sein d'un scaffold présenté dans le chapitre IV.

Ainsi, dans un premier temps, une brève revue de la littérature et plus particulièrement les deux études sur lesquelles notre modèle se base seront présentées. Puis, dans un second temps, le modèle poroélastique modélisant l'écoulement du fluide au sein des pores de structures osseuses sera détaillé.

Sommaire

1 Revue de littérature 82
1.1 Théorie de la poroélasticité 82
1.2 Application au tissu osseux 82
1.2.1 Etudes expérimentales 83
1.2.2 Modèles analytiques et numériques 83
1.2.3 Modèle de Zhang et Cowin 84
2 Le Modèle poroélastique 88
2.1 Matériel et Méthode 88
2.1.1 Géométrie et condition aux limites 88
2.1.2 Relation constitutive entre le solide et le fluide 89
2.1.3 Conservation de la masse du fluide 89
2.1.4 Loi de Darcy 90
2.1.5 Equation finale de poroélasticité 90
2.1.6 Conditions aux limites de Neumann 90
2.1.7 Paramètres géométriques et mécaniques 90
2.2 Résultats et discussion 92
2.2.1 Poutre poroélastique à section rectangulaire 92
2.2.2 Poutre poroélastique trapézoïdale à section éliptique 94
2.3 Conclusion 99

1 Revue de littérature

1.1 Théorie de la poroélasticité

Lorsqu'un matériau poreux est infiltré par un liquide interstitiel, des interactions entre le solide et le fluide peuvent être observées. Tout d'abord, un couplage entre le solide et le liquide se produit lorsque les contraintes mécaniques appliquées au solide influencent l'écoulement du fluide et donc sa pression au sein des pores. Ensuite, un couplage entre le liquide et le solide a lieu lorsque la variation de la pression du fluide et son écoulement conduisent à un changement de volume du matériau. En raison de ces deux mécanismes, le comportement mécanique du matériau est modifié et évolue au cours du temps (Kameo *et al.*, 2008).

En 1941, Biot (Biot, 1941, 1955) a introduit la théorie de la poroelasticité qui couple la conservation de la masse du fluide avec les déformations du matériau linéaire élastique à travers les lois de Darcy et de Hooke. Cette approche permettant de quantifier les interactions solide-fluide au cours du temps et au sein de matériaux poreux a ensuite été reprise par plusieurs auteurs (Carroll, 1979; Nur et Byerlee, 1971; Thompson et Willis, 1991) et utilisée pour différentes applications dans le domaine de la géomécanique, pour évaluer par exemple la propagation des fissures dans les roches (Rice et Cleary, 1976; Rudnicki, 1985). C'est plus tard que la théorie de la poroélasticité a été introduite dans le domaine de la biomécanique afin d'étudier le comportement mécanique des matériaux poreux tels que l'os, le cartilage et les tissus mous (Cowin, 1999; Mow *et al.*, 1980).

1.2 Application au tissu osseux

L'os, qu'il soit cortical ou spongieux, est un matériau poreux. Plus particulièrement, l'os cortical contient différentes porosités hiérarchiquement imbriquées les unes dans les autres comme le principe "des poupées russes" (Figure III.1). On discerne alors : i) la porosité vasculaire (PV, de l'ordre de 20-40 µm) qui est l'espace contenu dans les canaux Harvesien et de Volkmann et où on trouve les vaisseaux sanguins, les nerfs et le fluide interstitiel, ii) la porosité lacuno-canaliculaire (PLC, de l'ordre de 100 nm) qui est remplie de fluide interstitiel et formée par les lacunes dans lesquelles les ostéocytes sont logées et par les canalicules qui contiennent les prolongements cytoplasmiques de ces cellules et enfin iii) la porosité collagène-appatite (PCA, de l'ordre de 1nm) qui correspond au réseau créé par les fibres de collagen sur lesquelles sont attachés les cristaux d'apatite. Quant à l'os spongieux, il est également composé de différents niveaux de porosité dont la plus grande concerne l'espace entre les trabécules. Les autres porosités sont celles que l'on retrouve dans l'os cortical.

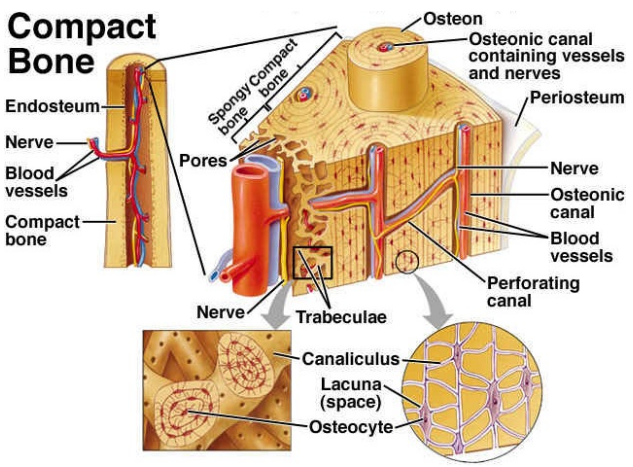


FIGURE III.1. Représentation schématique de l'os cortical et spongieux (anatomybodypart.com).

Le fluide interstitiel remplit différentes fonctions biologiques. Tout d'abord, il fournit les

nutriments nécessaires aux cellules osseuses et élimine leurs déchets. Ensuite, il permet de stocker les ions minéraux au sein de l'os afin de palier aux besoins du corps. Enfin, il joue un rôle clé dans la régulation du remodelage osseux (Cowin *et al.*, 1991; Burger *et al.*, 1995; Weinbaum *et al.*, 1994). En effet, de petites déformations du tissu osseux dues aux efforts mécaniques induisent l'écoulement du fluide au sein du système lacuno-canaliculaire. Les ostéocytes sont sensibles au cisaillement induit par cet écoulement. Ainsi, ces cellules mecanosensitives régulent la résorption et/ou la formation osseuse en transmettant des signaux spécifiques aux ostéoclastes et aux ostéoblastes.

Ce fluide interstitiel est présent à l'échelle vasculaire mais également à l'échelle des lacunes. Or, l'architecture de ces deux domaines diffère, notamment par la taille de leurs pores. Par conséquent, la pression du fluide est différente dans les deux domaines. Plus particulièrement, la taille des pores de la PV induit une pression faible du fluide similaire à celle du sang (5.3-8 kPa), alors que la pression au sein des pores de la PLC est élevée à cause de la petite taille des pores. De plus, bien que les porosités soient interconnectées de part l'architecture en forme de "poupées russes", il semblerait que les pressions dans les deux domaines soient indépendantes ou qu'elles ne s'influencent réciproquement que de quelques pourcents (Garner *et al.*, 1999; Buechner *et al.*, 2001; Cowin *et al.*, 2009; Li *et al.*, 2010).

Afin de mieux comprendre ces interactions fluide-solide au sein de l'os, de nombreuses études expérimentales, analytiques et numériques ont été proposées dans la littérature au cours des trois dernières décennies. En outre, il a été rapporté que, contrairement au fluide interstitiel contenu dans les porosités PV et PLC, le fluide à l'échelle de la porosité la plus petite (PCA) n'influence pas le système mecanosensible des ostéocytes (Cowin, 2001). Cette échelle n'est donc pas souvent prise en compte dans les différentes études.

1.2.1 Etudes expérimentales

D'un point de vue expérimental, aucune méthode *in vivo* n'a été mise au point pour mesurer directement l'écoulement du fluide interstitiel dans l'os en raison de la très petite taille et de l'accès difficile des pores.

Cependant, des expériences basées sur le transport de solutés fluorescents dans le fluide au sein du tissu osseux ont mis en évidence l'influence du chargement sur l'écoulement du fluide au sein des pores en temps réel (Gardinier *et al.*, 2010; Knothe Tate *et al.*, 1998; Price *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2005). De plus, des études *in vivo* sur les potentiels électriques liés aux contraintes appliquées ont également été réalisées (Otter *et al.*, 1992; Qin *et al.*, 1999, 2002).

Différentes études expérimentales ont été proposées afin de caractériser la microarchitecture de l'os. Ces études se basent essentiellement sur des techniques d'imageries qui n'ont cessé d'évoluer au cours des années comme par exemple la microradiographie, les micro et nano tomographies, la microscopie à électrons et plus récemment la microscopie à force atomique. Elles ont notamment permis de définir les PV et PLC (Feik *et al.*, 1997; Bousson *et al.*, 2000; Schneider *et al.*, 2011; Sharma *et al.*, 2012) ou encore le nombre de lacunes par unité de volume (Hannah *et al.*, 2010; Tommasini *et al.*, 2012), le volume moyen d'une lacune (McCreadie *et al.*, 2004; Carter *et al.*, 2013), le diamètre moyen d'un canalicule (Marotti, 1990; Lin et Xu, 2011), etc...

Ces mesures qui ont été déterminées à l'aide d'expérimentations basées sur la loi de Darcy (Rouhana *et al.*, 1981; Malachanne *et al.*, 2008; Li *et al.*, 1987) ou à l'aide d'approches combinant expérimentations et modèles numériques/analytiques (Smit *et al.*, 2002; Zhou *et al.*, 2008) ont alors permis de définir théoriquement les perméabilités associées aux différents domaines (Johnson, 1984; Weinbaum *et al.*, 1994; Zhang *et al.*, 1998).

1.2.2 Modèles analytiques et numériques

Récemment, en complément des études expérimentales, de nombreux modèles analytiques et numériques ont été développés afin de mieux comprendre le comportement du fluide au

sein des pores du système lacuno-canaliculaire. Notamment, certains ont repris le travail de Weinbaum *et al.* (1994) afin de mieux appréhender le phénomène de mecanotransduction des ostéocytes (You *et al.*, 2001; Han *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2007; Hambli et Kourta, 2014). D'autres, comme expliqué précedement, se sont intéressés à l'importance de prendre en compte à la fois la PV et la PLC (Wang *et al.*, 1999; Buechner *et al.*, 2001; Goulet *et al.*, 2008; Fornells *et al.*, 2007; Cowin *et al.*, 2009; Gailani et Cowin, 2011). Parmi eux, Fornells *et al.* (2007), Cowin *et al.* (2009) et Gailani et Cowin (2011) ont pris en compte l'organisation hiérarchique des deux porosités et leur interconnexion. Finalement, comme mentionné précédemment, il semblerait que les pressions dans les deux domaines soient indépendantes ou qu'elles ne s'influencent réciproquement que de quelques pourcents. C'est pourquoi nous nous focaliserons sur les modèles à une porosité et plus spécifiquement sur celui de Zhang et Cowin (1994).

1.2.3 Modèle de Zhang et Cowin

Zhang et Cowin (1994) ont étudié la pression du fluide interstitiel dans une poutre poroélastique à section rectangulaire à une dimension (1D) de largeur w et d'épaisseur $2d$. Un effort axial N et un moment fléchissant M, tous deux cycliques, sont appliqués aux deux extrémités (Figure III.2).

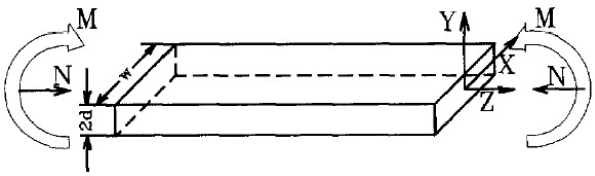


FIGURE III.2. Poutre à section rectangulaire utilisée dans le modèle de Zhang et Cowin (1994).

Cette poutre représente un petit spécimen d'os cortical de 5 mm de longueur, de 1 mm de hauteur et de 1mm d'épaisseur. La théorie de la poroélasticité est utilisée afin d'obtenir une solution analytique de l'évolution au cours du temps et à travers l'épaisseur de la poutre de la pression p qui est exprimée comme

$$\frac{\partial p}{\partial t} - c\frac{\partial^2 p}{\partial y^2} = \frac{w}{\Psi}\left[\left(\frac{N_0}{A} + \frac{yM_0}{I}\right)\omega \cos \omega t - \Lambda\left(\frac{1}{A}\int_{-d}^{d}\frac{\partial p}{\partial t}\mathrm{d}y + \frac{y}{I}\int_{-d}^{d} y\frac{\partial p}{\partial t}\mathrm{d}y\right)\right] \tag{III.1}$$

où

$$\Psi = \frac{\alpha(1-2\nu)(1+\nu)(1-\nu_u)}{(\nu-\nu_u)(1-\nu)} \tag{III.2}$$

avec t le temps, $\frac{\partial}{\partial t}$ la dérivée partielle par rapport au temps, y la coordonnée verticale, c le coefficient de consolidation (Detournay et Cheng, 1993), N_0 et M_0 les amplitudes respectives de la force N et du moment M, $A = 2wd$, $I = 2wd^3/3$, ω la fréquence angulaire du chargement, ν le coefficient de Poisson, ν_u le coefficient de Poisson "non drainé". Le coefficient de Biot-Willis α est donné par

$$\alpha = 1 - \frac{\kappa}{\kappa_s} \tag{III.3}$$

avec κ_s le module de compressibilité et κ le module de compressibilité drainé qui satisfait

$$\kappa = \frac{2G(1+\nu)}{3(1-2\nu)} \tag{III.4}$$

Afin de modéliser l'écoulement sur les surfaces supérieure et inférieure, l'équation III.1 est couplée aux conditions aux limites suivantes

$$\frac{\partial p}{\partial y}(t, \pm d) = \mp\eta \frac{p(t, \pm d)}{d} \tag{III.5}$$

où η correspond au coefficient d'écoulement. Sur les autres surfaces aucun écoulement n'est permis.

La pression du fluide a été calculée à travers l'épaisseur de la poutre sous la forme adimensionnelle suivante

$$P(\tau, Y) = \frac{2p(t, y)\Psi d}{N_0} \tag{III.6}$$

avec $Y = \dfrac{y}{d}$ et $\tau = \dfrac{ct}{d^2}$.

Les auteurs ont ensuite étudié les effets de la fréquence du chargement appliqué $T = \dfrac{\omega d^2}{c}$, du rapport entre le moment fléchissant et la charge axiale $m = \dfrac{3M_0}{N_0 d}$ et du coefficient d'écoulement η au niveau des surfaces supérieure et inférieure de la poutre sur la pression du fluide P au sein des pores (Figures III.3 et III.4).

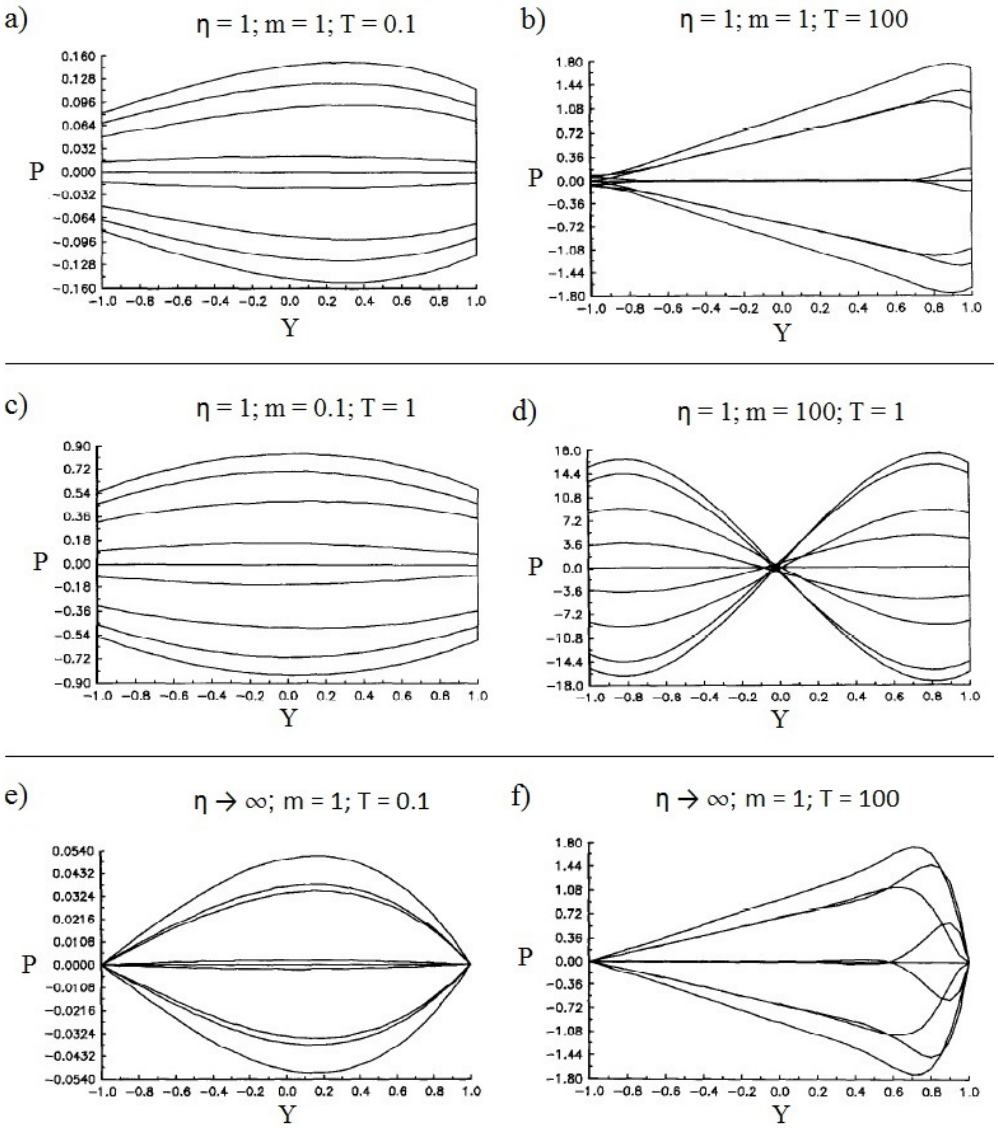


FIGURE III.3. Pression du fluide interstitiel P en fonction de Y pour des valeurs de T égale à 0.1, 1 et 100, des valeurs de m égale à 0.1, 1 et 100 et des valeurs de η égale à 1 et l'infini (Zhang et Cowin, 1994).

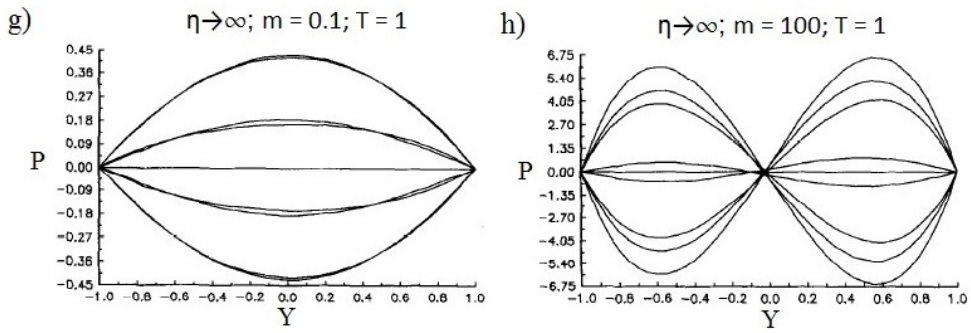


FIGURE III.4. Pression du fluide interstitiel P en fonction de Y pour des valeurs de T égale à 1, des valeurs de m égale à 0.1 et 100 et des valeurs de η égale à l'infini (Zhang et Cowin, 1994).

Ils ont alors pu faire différentes remarques. Tout d'abord, plus η augmente, plus la pression diminue pour atteindre zéro au niveau des surfaces inférieure et supérieure de la poutre (Figure III.3e et f et III.4). En effet, imposer un écoulement infini au niveau des surfaces inférieure et supérieure équivaut à une immersion permanente du solide dans un liquide. Par conséquent, le fluide est libre de s'écouler et la pression ne peut pas augmenter.

Deuxièmement, lorsque la fréquence T augmente, la pression P augmente à son tour (Figure III.3a,b,e et f). En effet, plus T augmente, moins le fluide a le temps de s'écouler. De plus, la pression évolue d'un profil parabolique (Figure III.3a et e) vers un profil linéaire (Figure III.3b et f).

Enfin, lorsque m augmente, on constate que la pression P augmente également et le profil des courbes évolue d'une forme symétrique (Figure III.3c et III.4g) vers une forme antisymétrique autour de $Y = 0$ (Figure III.3d et III.4h). La pression augmente avec m puisque le fluide est de plus en plus comprimé.

Ils ont également évalué l'influence du fluide sur le comportement mécanique de la poutre en fonction des différents paramètres T, m et η. Par exemple, pour $\eta = 0$, le fluide peut supporter jusqu'à 20% de la charge totale (Figure III.5) si l'effort axial et le moment de flexion sont du même ordre de grandeur ($m = 1$) et si la fréquence d'oscillation est faible ($T = 1$).

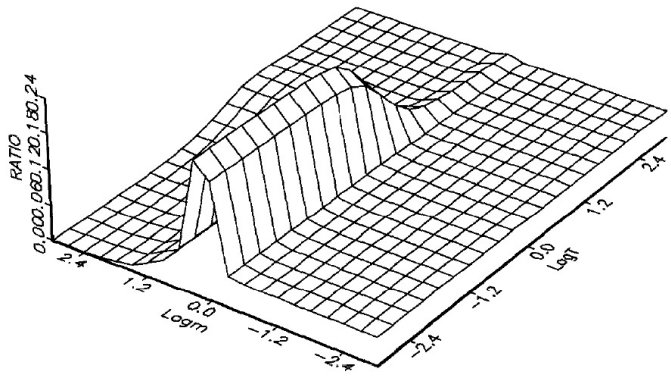


FIGURE III.5. Contribution du fluide par rapport à la contrainte totale en fonction de log m et log T pour η=0 (Zhang et Cowin, 1994).

Ce travail a été ensuite repris par divers auteurs (Kameo *et al.*, 2008, 2009; Manfredini *et al.*, 1999). En particulier, Manfredini *et al.* (1999) considèrent le même problème, mais ils utilisent une approche par éléments finis en 3D (Figure III.6).

Ils utilisent notamment la théorie de la poroélasticité proposée par Rice et Cleary (1976) selon laquelle on a

$$\boldsymbol{\sigma} + \alpha(p - p_0)\boldsymbol{I} = 2G\boldsymbol{\epsilon} + \frac{2G\nu}{1 - 2\nu}\boldsymbol{I}^T\boldsymbol{\epsilon}\boldsymbol{I} \tag{III.7}$$

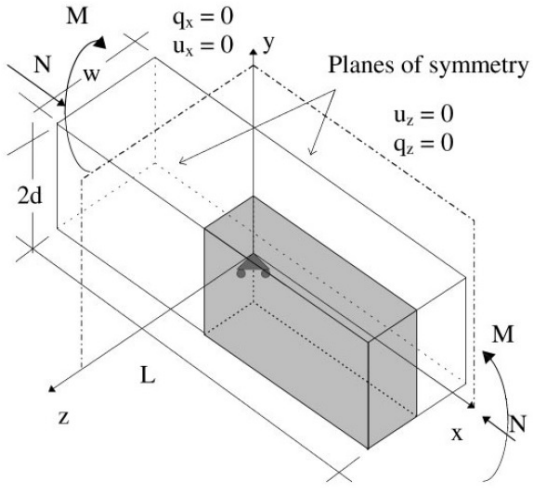


FIGURE III.6. Poutre à section rectangulaire utilisée dans le modèle de Manfredini *et al.* (1999). De part les symétries, seulement un quart de la poutre (en gris) est étudiée. Les flux et les déplacements sont nuls sur le plan de symétrie normal.

où $\boldsymbol{\sigma}$ et $\boldsymbol{\epsilon}$ sont les tenseurs des contraintes de Cauchy et des déformations, respectivement, $\boldsymbol{I}$ est la matrice identité, p_0 la pression du fluide à l'instant initial, G le module de cisaillement et A^T indique la transposée d'une matrice.

Les mêmes conditions aux limites que celles utilisées par Zhang et Cowin (1994) et relatives à l'écoulement du fluide sont appliquées sur les surfaces supérieure et inférieure.

Les auteurs ont vérifié que le modèle 1D analytique simplifié de Zhang et Cowin (1994) saisissait réellement le comportement de la poutre poroélastique (Figure III.7). En outre, leur modèle fournit la contrainte totale transversale, la durée de la phase transitoire précédant le régime permanent et les similitudes avec la théorie classique des poutres.

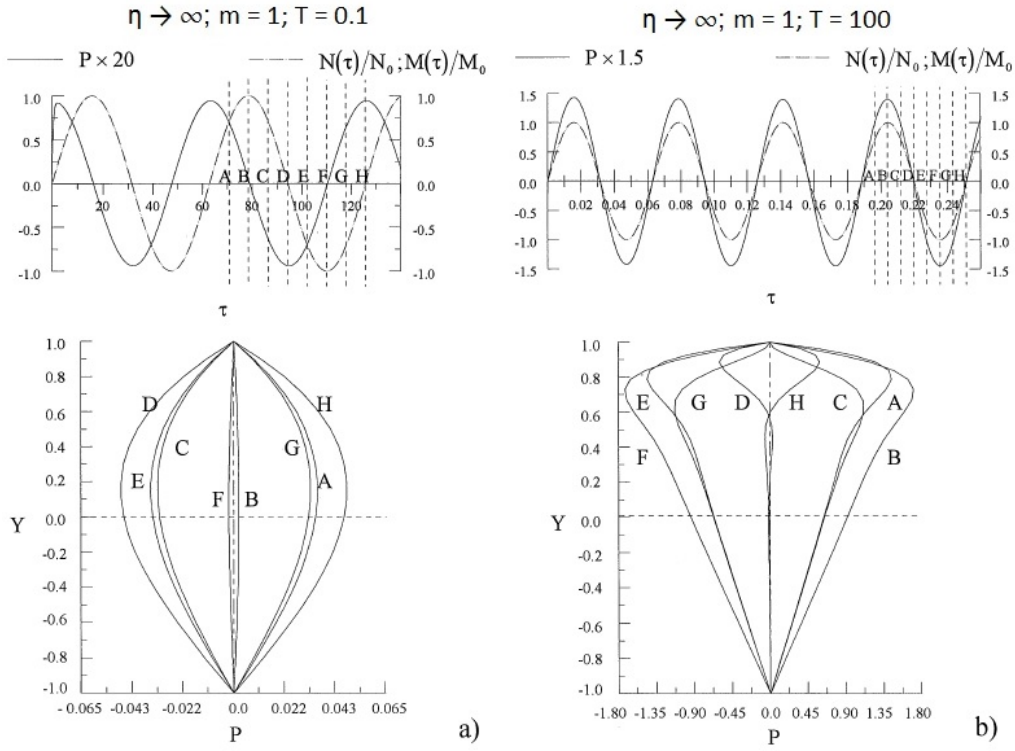


FIGURE III.7. Evolution de la pression du fluide P en fonction de Y pour $\eta \to \infty$, $m = 1$ et deux valeurs de T : a) $T = 0.1$ et b) $T = 100$. En haut de la figure, les évolutions de P et du chargement en fonction du temps au point de coordonnés $x = 0$, $y = 0$ et $z = w/2$ (a) et au point $x = 0$, $y = 0.0231$ et $z = w/2$ (b) sont représentées (Manfredini *et al.*, 1999).

Bien que les résultats soient très intéressants, ces deux modèles (Zhang et Cowin, 1994; Manfredini *et al.*, 1999) peuvent présenter deux inconvénients majeurs. En premier lieu, l'analyse d'un petit échantillon fournit des résultats cohérents à l'échelle microscopique mais ne parvient pas à capter la réponse globale d'une structure osseuse entière. En second lieu, la description en fonction du temps de la pression interstitielle et son couplage avec les contraintes mécaniques se traduisent par un temps de calcul très important.

Par conséquent, notre objectif principal dans ce chapitre est de proposer une approche 3D en éléments finis plus rapide afin d'étudier les interactions fluide-solide dans l'os cortical à l'échelle macroscopique en évaluant l'influence de la géométrie sur la pression et en prenant en compte le chargement cyclique.

2 Le Modèle poroélastique

Le travail est organisé comme suit. Tout d'abord, sur la base du travail de Manfredini *et al.* (1999), nous considérons une poutre 3D ayant une section rectangulaire représentant une structure osseuse soumise à ses deux extrémités à une charge axiale et à un moment de flexion cycliques. Dans ce cas, on évalue l'évolution de la pression du fluide à travers l'épaisseur de la poutre en fonction des différents paramètres énoncés précédemment (section III.1.2.3), à savoir la fréquence de chargement, le rapport entre le moment fléchissant et la charge axiale et l'écoulement au niveau des surfaces supérieure et inférieure de la poutre. Puis, nous validons nos résultats numériques en les comparant à ceux obtenus par Manfredini *et al.* (1999). L'objectif est de vérifier que le changement d'échelle d'un petit spécimen d'os à une structure osseuse n'influence pas les résultats numériques.

Dans un deuxième temps et sur la base de notre étude animale présentée au chapitre II, nous considérons une poutre 3D trapézoïdale encastrée à section elliptique représentant la géométrie simplifiée de l'hémimandibule d'une brebis soumise à une charge cyclique longitudinale à l'extrémité opposée et simulant la mastication. Dans ce cas, nous estimons l'évolution de la pression du fluide à travers la section de l'hémimandibule lors de la mastication, en fonction des mêmes paramètres mentionnés plus haut.

Enfin, nous comparerons les résultats obtenus pour les deux poutres afin de mettre en évidence les effets de la géométrie et des conditions aux limites sur la pression du fluide et sur la distribution des contraintes.

2.1 Matériel et Méthode

2.1.1 Géométrie et condition aux limites

Nous considérons ici deux poutres 3D poroélastiques représentant des structures osseuses à l'échelle macroscopique et ayant des géométries et des conditions aux limites différentes.

La première est une poutre à section rectangulaire ayant une largeur w_r et une épaisseur $2d_r$ uniformes, soumise à un effort axial $N(t)$ et à un moment fléchissant $M(t)$ cycliques (Figure III.8a) définis par :

$$N(t) = N_0 sin(\omega t) \tag{III.8}$$

$$M(t) = M_0 sin(\omega t) \tag{III.9}$$

La deuxième poutre est une poutre trapézoïdale encastrée à section elliptique ayant une largeur $w_t(x)$ variant entre $w_{t,min}$ (où le chargement est appliqué) et $w_{t,max}$ (à l'encastrement) et une épaisseur $2d_t(x)$ variant entre $2d_{t,min}$ (où le chargement est appliqué) et $2d_{t,max}$ (à l'encastrement) (Figure III.8b). Cette poutre est soumise à un effort longitudinal $F(t)$ définit comme suit

$$F(t) = F_0 sin(\omega t) \tag{III.10}$$

avec F_0 l'amplitude nominale.

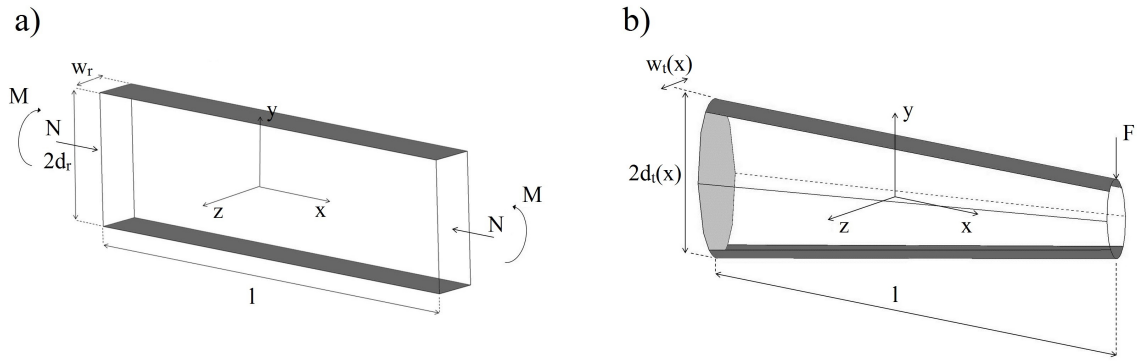


FIGURE III.8. Géométrie et conditions aux limites des poutres poroélastiques. (a) Poutre à section rectangulaire (b) Poutre trapézoïdale encastrée à section éliptique.

Dans la suite, nous rappelons les principales équations relatives à la théorie de la poroélasticité utilisée pour décrire le comportement mécanique des deux poutres. Pour plus de détails, nous renvoyons le lecteur au travail de Biot (1955).

2.1.2 Relation constitutive entre le solide et le fluide

Ici, nous ne prenons en compte ni les termes d'inertie ni les forces exercées sur le solide, ainsi le tenseur de contraintes de Cauchy est égal à :

$$\boldsymbol{\sigma} = \bar{\boldsymbol{\sigma}} - \alpha p_f \boldsymbol{I} \tag{III.11}$$

où $\bar{\boldsymbol{\sigma}}$ est la contrainte effective dans la phase solide, p_f est la pression du fluide interstitiel et $\boldsymbol{I}$ est la matrice identité.

La déformation $\boldsymbol{\epsilon}$ de la phase solide est exprimée comme suit :

$$\boldsymbol{\epsilon} = \frac{1+\nu}{E}\boldsymbol{\sigma} - \frac{\nu}{E}Tr(\boldsymbol{\sigma})\boldsymbol{I} = \frac{1+\nu}{E}\bar{\boldsymbol{\sigma}} - \frac{\nu}{E}\mathrm{Tr}(\bar{\boldsymbol{\sigma}})\boldsymbol{I} + \alpha\frac{1-2\nu}{E}p_f\boldsymbol{I} \tag{III.12}$$

avec E le module d'Young et Tr la trace d'une matrice.

La pression du fluide p_f, le tenseur $\boldsymbol{\epsilon}$ et la teneur en fluide ξ, définie comme la variation du volume du fluide par unité de volume du matériau poreux, sont reliés par l'équation suivante :

$$p_f = M(\xi - Tr(\alpha\boldsymbol{\epsilon})) \tag{III.13}$$

où le module de Biot M est donné par :

$$\frac{1}{M} = \frac{\phi}{\kappa_f} + \frac{\alpha - \phi}{\kappa_s} \tag{III.14}$$

avec κ_f le module de compressibilité du fluide et ϕ la porosité du solide.

2.1.3 Conservation de la masse du fluide

La teneur en fluide ξ est reliée à la vitesse du fluide $\boldsymbol{v_f}$ selon l'équilibre de la masse du fluide :

$$\frac{\partial \xi}{\partial t} + \text{div } \boldsymbol{v_f} = 0 \tag{III.15}$$

où div est l'opérateur divergent.

2.1.4 Loi de Darcy

La loi de Darcy lie la vitesse du fluide $\boldsymbol{v_f}$ avec le gradient de pression du fluide p_f comme suit :

$$\boldsymbol{v_f} = -\frac{K}{\mu_f}\nabla p_f \tag{III.16}$$

avec μ_f la viscosité du fluide, K la perméabilité du solide et ∇ l'opérateur gradient.

2.1.5 Equation finale de poroélasticité

A partir de l'équation globale d'équilibre III.11, on obtient

$$\text{div } (\bar{\boldsymbol{\sigma}}) = \alpha \nabla p_f \tag{III.17}$$

où p_f satisfait l'équation suivante, obtenue en substituant l'équation III.13 et III.16 dans l'équation III.15 :

$$\left[\frac{\phi}{\kappa_f} + \frac{\alpha - \phi}{\kappa_s}\right]\frac{\partial p_f}{\partial t} - \text{div } \left(\frac{K}{\mu_f}\nabla p_f\right) = -\frac{\partial}{\partial t}(\text{Tr}(\alpha \boldsymbol{\epsilon})) \tag{III.18}$$

2.1.6 Conditions aux limites de Neumann

Le gradient de pression du fluide sur les surfaces inférieure et supérieure (surfaces grises sur la Figure III.8) des poutres est défini comme suit :

— pour la poutre à section rectangulaire :

$$\frac{\partial p_f}{\partial y} = \pm \frac{\eta p_f(t, \pm d_r)}{d_r} \tag{III.19}$$

— pour la poutre trapézoïdale :

$$\frac{\partial p_f}{\partial y} = \pm \frac{\eta p_f(t, \pm d_t(x))}{d_{t,max}} \tag{III.20}$$

Sur les autres surfaces des poutres (surfaces blanches sur la Figure III.8) aucun flux entrant ou sortant n'est autorisé.

2.1.7 Paramètres géométriques et mécaniques

Pour les simulations numériques, le logiciel éléments finis COMSOL multiphysics 3.5a a été utilisé. Le temps de calcul était d'à peu près 2 minutes pour la poutre à section rectangulaire et d'à peu près 15 minutes pour la poutre trapézoïdale.

Les deux poutres représentent chacune une structure osseuse et mesurent toutes les deux 10 cm de long. Les autres dimensions sont :

— pour la poutre à section rectangulaire : $w_r = 1$ cm et $d_r = 1.5$ cm ;

— pour la poutre trapézoïdale : $d_{t,max}$ = 1.5 cm, $d_{t,min}$ = 0.75 cm, $w_{t,max}$ = 1 cm et $w_{t,min}$ = 0.5 cm.

Les deux poutres sont soumises à un chargement cyclique ayant une fréquence de $1/2\pi$ Hz et des amplitudes nominales linéiques N_0 et F_0 respectivement égales à 3 N.mm^{-1} et 6 N.mm^{-1}. La valeur de M_0 sera déduite plus tard.

Pour cette étude, contrairement à Manfredini *et al.* (1999) qui utilisent les propriétés mécaniques de l'os cortical proposées par Zhang et Cowin (1994), nous utilisons celles proposées plus récemment par Zhang *et al.* (1998). Ainsi, les principaux paramètres liés au comportement mécaniques des deux poutres sont le module d'Young isotrope E = 13,2 GPa, le module de cisaillement G = 5 GPa, les modules de compressibilité du solide κ_s = 14 GPa et du solide drainé κ = 12 GPa, le coefficient de Poisson ν = 0,32, le coefficient de Poisson non drainé ν_u = 0,33 et le coefficient de Biot-Willis α = 0,14.

De plus, nous considérons que les poutres sont uniquement composées d'os cortical ayant une porosité ϕ égale à 0,05. La perméabilité K est liée au coefficient de consolidation c (Detournay et Cheng, 1993) par la relation $K = \mu_f c/(25.6GPa)$. Enfin, le fluide interstitiel est considéré comme mécaniquement équivalent à de l'eau salée avec une viscosité μ_f de 1e^{-3} Pa.s et un module de compressibilité κ_f de 2,3 GPa.

Les principaux paramètres géométriques et mécaniques des poutres sont rapportés dans le Tableau III.1.

TABLE III.1. Paramètres géométriques et mécaniques des poutres rectangulaire et trapézoïdale.

Variables	Description	Poutre rectangulaire	Poutre trapézoïdale	Unités
l	Longueur	10		cm
w_r	Largeur	1		cm
d_r	Epaisseur	1,5		cm
$w_{t,max}$	Largeur maximale		1	cm
$w_{t,min}$	Largeur minimale		0,5	cm
$d_{t,max}$	Épaisseur maximale		1,5	cm
$d_{t,min}$	Épaisseur minimale		0,75	cm
E	Module d'Young	13,2		GPa
G	Module de cisaillement	5		GPa
κ_s	Module de compressibilité du solide	14		GPa
κ	Module de compressibilité du solide drainé	12		GPa
ν	Coefficient de Poisson	0,32		
ν_u	Coefficient de Poisson non drainé	0,33		
α	Coefficient de Biot-Willis	0,14		
ϕ	Porosité	0,05		
μ	Viscosité du fluide	1e^{-3}		Pa.s
κ_f	Module de compressibilité du fluide	2,3		GPa

2.2 Résultats et discussion

2.2.1 Poutre poroélastique à section rectangulaire

Dans cette section, nous allons évaluer et comparer l'évolution de la pression du fluide au cours du temps dans une poutre à section rectangulaire avec les résultats obtenus par Manfredini *et al.* (1999) pour un petit échantillon d'os cortical. Ainsi, la pression du fluide à travers l'épaisseur de la poutre est calculée sous la forme adimensionnelle introduite par Zhang et Cowin (1994) suivante

$$P_f(\tau, Y) = \frac{2p_f(t,y)\Psi d}{N_0} \tag{III.21}$$

avec Ψ défini dans la section III.1.2.3.

La pression du fluide P_f a été tracée pour différentes valeurs des trois paramètres mentionnés précédemment (section III.1.2.3) : le coefficient de fuite η, le moment de flexion adimensionnelle m et la fréquence adimensionnelle T tel que

$$m = \frac{3M_0}{N_0 d} \tag{III.22}$$

$$T = \frac{\omega d^2}{c} \tag{III.23}$$

Ici, d est égale à d_r, alors que d sera égale à $d_t(x)$ dans le cas de la poutre trapézoïdale à section elliptique (section III.2.2.2). La valeur de la fréquence adimensionnelle est ajustée en modifiant la valeur du coefficient de consolidation c et par conséquent celle de la perméabilité de l'os K. Ainsi, une fréquence élevée correspond à une faible perméabilité de l'os.

La Figure III.9 montre l'évolution de la pression du fluide P_f à travers l'épaisseur de la poutre calculée à huit instants équitablement répartis sur une période de chargement. Plus précisément, ω étant fixé égale à 1 rad/s, les 8 instants s'étendent de $9\pi/4$ s à 4π s par pas de $\pi/4$ s. Ainsi, Il est possible d'observer la variation de P_f lorsque l'on fait varier T (Figure III.9a,b e et f), m (Figure III.9c, d, g et h) et η (Figure III.9) tout en maintenant les deux autres paramètres égaux à 1.

La valeur maximale de la pression du fluide P_f est atteinte pour $\eta = 1$, $m = 1$ et $T = 100$ et est égale à 29 (Figure III.9d), alors que la pression minimale est obtenue pour $\eta \to \infty$, $m = 1$ et $T = 0,1$ et est égale à 0,08 (Figure III.9e). Ces deux valeurs correspondent à une pression p_f de 3,4 x10^5 Pa et 945 Pa, respectivement.

Bien que l'amplitude de la pression du fluide est plus élevée que celle obtenues par Manfredini *et al.* (1999) (entre 1,5 fois et 2,8 fois plus élevée) les profils des courbes sont similaires.

Concernant l'influence des paramètres T, m et η sur l'évolution de la pression P_f, les mêmes remarques que celles de Zhang et Cowin (1994) peuvent être faites. Tout d'abord, plus η augmente, plus la pression diminue pour atteindre zéro au niveau des surfaces inférieure et supérieure de la poutre (Figure III.9e :h). Deuxièmement, lorsque la fréquence T augmente, la pression P_f augmente également. En effet, plus T augmente, moins le fluide a le temps de s'écouler (Figure III.9b et f). Enfin, lorsque m augmente, on constate que la pression P_f augmente à son tour et le profil des courbes évolue d'une forme symétrique vers une forme antisymétrique autour de $Y = 0$ (Figure III.9d et h).

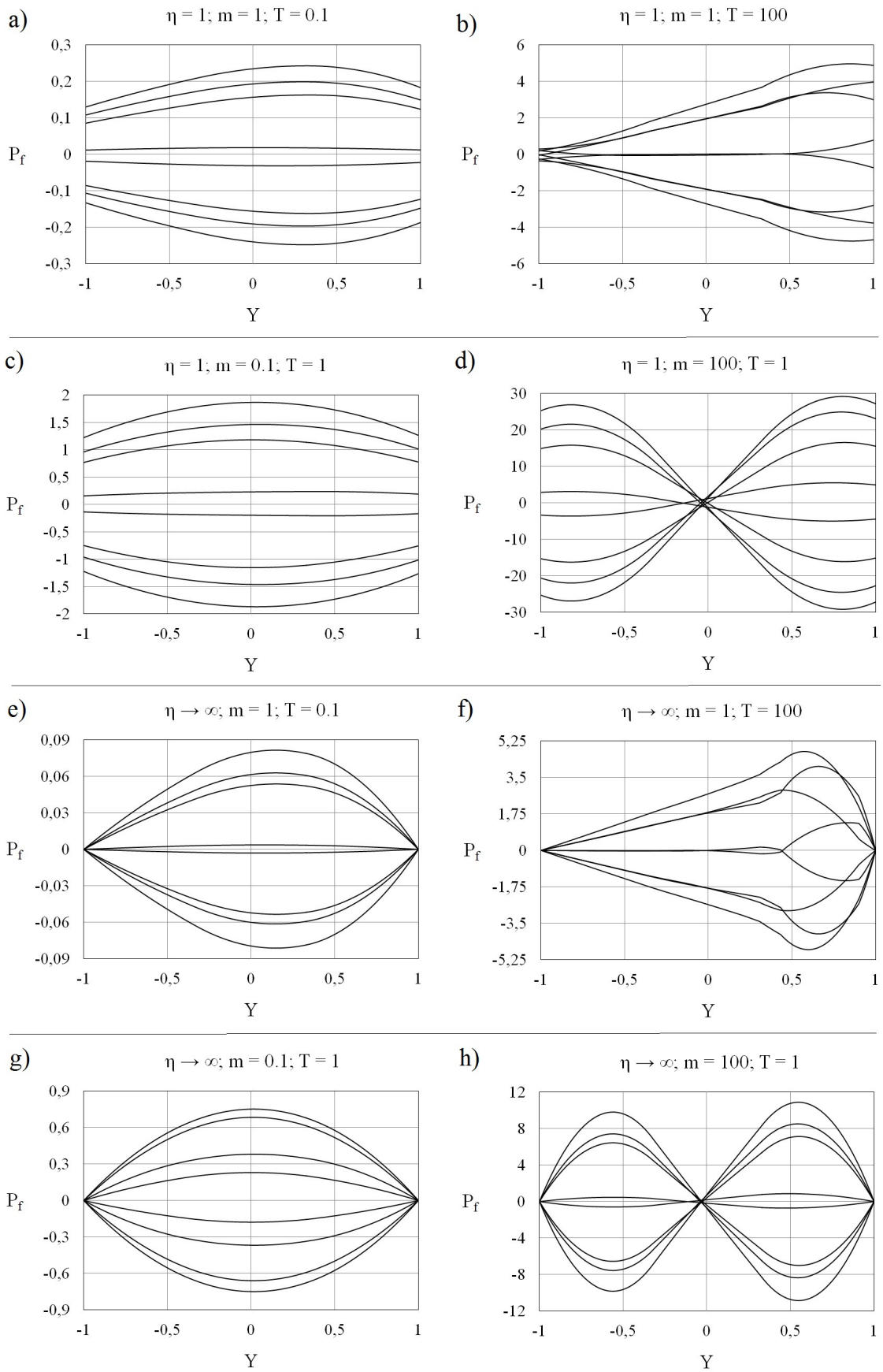


FIGURE III.9. Pression du fluide interstitiel P en fonction de Y pour des valeurs de T égale à 1 et 100, des valeurs de m égale à 0.1, 1 et 100 et des valeurs de η égale à 1 et l'infini.

2.2.2 Poutre poroélastique trapézoïdale à section éliptique

Dans cette section, nous évaluons la distribution de la pression du fluide P_f à travers l'épaisseur d'une poutre trapézoïdale à section elliptique représentant la géométrie simplifiée d'une hémimandibule de brebis. Tout d'abord, nous présenterons les résultats, puis nous les comparerons à ceux obtenus pour la poutre à section rectangulaire (section III.2.2.1).

Comme dans le cas précédent (section III.2.2.1, Figure III.9), la Figure III.10 montre l'évolution de la pression du fluide P_f à travers l'épaisseur de la poutre poroélastique calculée à huit instants équitablement répartis sur une période de mastication, soit pour des instants compris entre $\frac{9\pi}{4}$ s et 4π s par pas de $\frac{\pi}{4}$ s. Néanmoins, puisque la poutre est soumise uniquement à un effort longitudinal, le coefficient m n'a plus de sens. Par conséquent, les résultats sont tracés pour différentes valeurs du coefficient d'écoulement η et de la fréquence adimensionnelle T.

Sur la Figure III.10a, nous pouvons observer l'évolution de la pression P_f à travers l'épaisseur de la poutre pour $T = 0,1$ et $T = 100$ avec $\eta = 1$, tandis que sur la Figure III.10b P_f est tracée pour un coefficient d'écoulement η infini et $T = 0,1$ et 100.

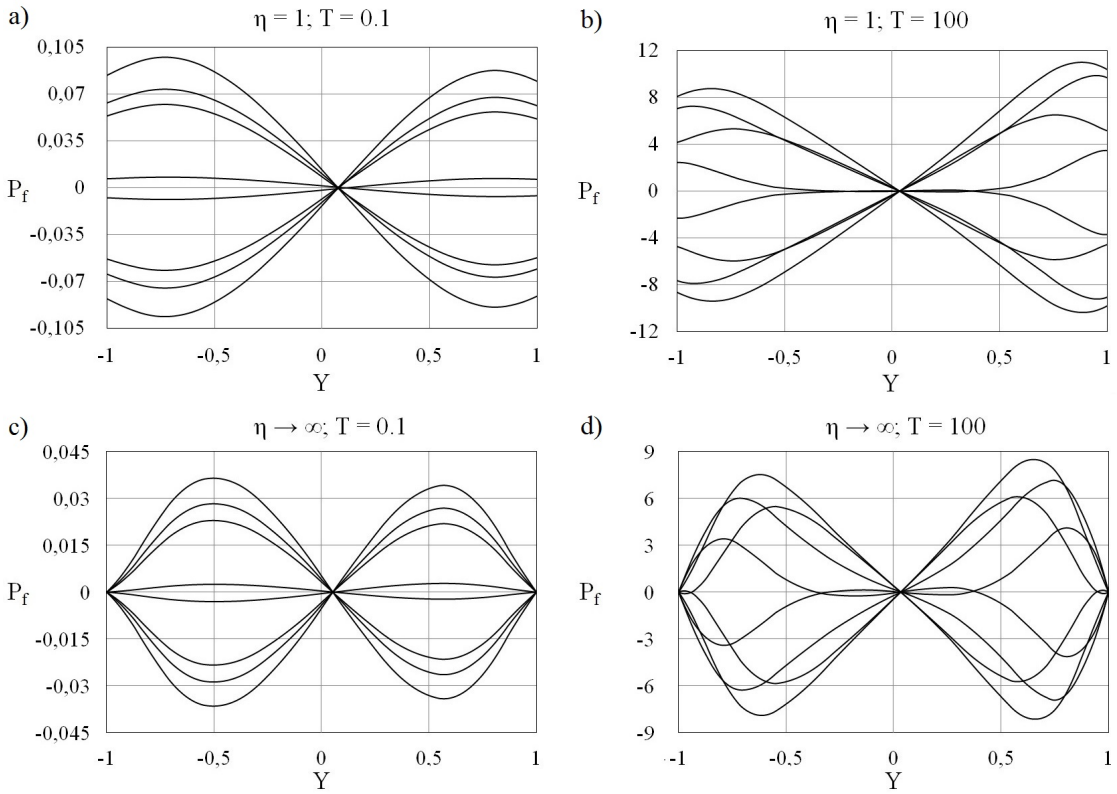


FIGURE III.10. Pression du fluide interstitiel P_f à travers l'épaisseur de la poutre poroélastique trapezoïdale à section éliptique : a) $T = 0.1$ et $\eta = 1$, b) $T = 100$ et $\eta = 1$, c) $T = 0.1$ et $\eta \to \infty$ et d) $T = 100$ et $\eta \to \infty$.

La valeur maximale de la pression du fluide P_f est obtenue pour $\eta = 1$ et $T = 100$ et est égale à 11 (Figure III.10b), alors que la valeur minimale est obtenue pour $\eta \to \infty$ et $T = 0,1$ et est égale à 0,036 (Figure III.10c). Ces deux valeurs adimensionnelles correspondent à une pression p_f de 1,3 x10^5 Pa et 430 Pa, respectivement.

Les observations faites précédemment pour la poutre à section rectangulaire (section III.2.2.1) sont toujours valables. En effet, plus η augmente, plus la pression se rapproche de zéro au niveau des surfaces supérieure et inférieure (Figure III.10c et d) et plus T augmente, plus la pression du fluide augmente (Figure III.10b et d).

De plus, ce profil antisymétrique semble être essentiellement du au chargement extérieur et donc à la répartition des contraintes au sein de la poutre. Ce profil est également observé au sein de la poutre rectangulaire lorsque m est grand (*i.e.* le moment de flexion est plus

important que l'effort axial, Figure III.11b). Dans ce cas particulier, à aucun moment la charge axiale ne peut compenser le moment de flexion. Ainsi, lorsque la partie supérieure de la poutre est soumise à une sollicitation de traction, la partie inférieure est soumise à une sollicitation de compression et vice versa. Pour mieux comprendre ce phénomène, les évolutions de la contrainte et de la pression du fluide P_f à travers l'épaisseur des deux poutres poroélastiques sont représentées sur la Figure III.11.

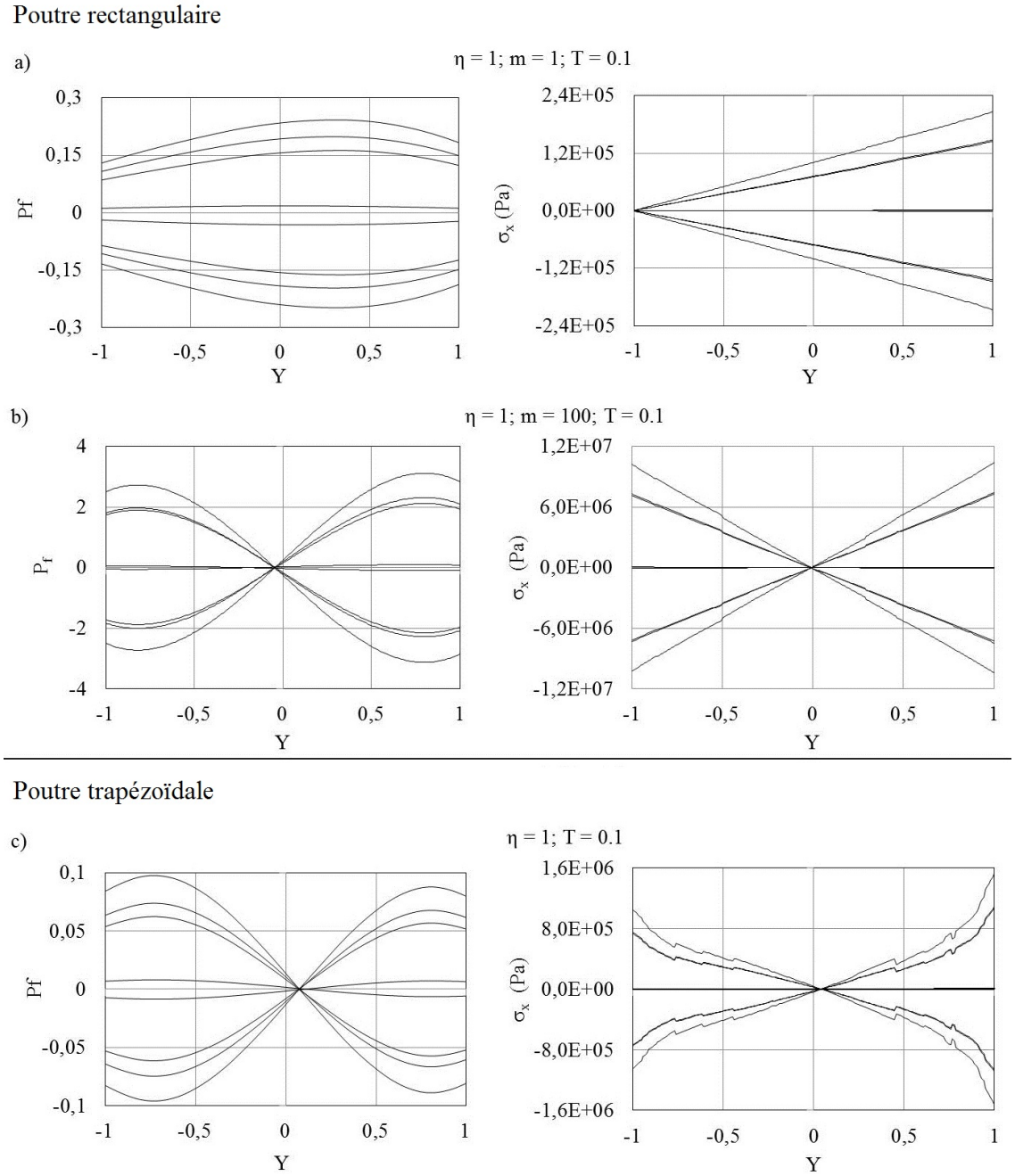


FIGURE III.11. Pression du fluide interstitiel P_f et de la contrainte axiale σ_x à travers l'épaisseur des poutres poroélastiques rectangulaire (a et b) et trapezoïdale (c).

Concernant la poutre rectangulaire, lorsque m est inférieur à 1, l'effort axiale compense le moment de flexion. Ainsi la poutre subit, à un instant donné, uniquement de la traction ($\sigma_x > 0$, Figure III.11a) ou uniquement de la compression ($\sigma_x < 0$, Figure III.11a). La pression du fluide est donc soit positive soit négative mais ne change pas de signe en fonction de y. En revanche lorsque $m > 1$ et pour un même instant donné, une partie de la poutre subit une sollicitation de traction alors que l'autre une sollicitation de compression. Ainsi, les signes des pressions du fluide au sein des deux parties sont opposés d'où la forme antisymétrique (Figure III.11b). Quant à la poutre trapézoïdale, l'effort appliqué est un effort tranchant. Il

correspond au cas de la poutre rectangulaire lorsque m est très grand. La pression p_f et la contrainte axiale σ_x présentent donc des profils antisymétriques (Figure III.11c).

Pour la suite, la pression du fluide n'est plus exprimée sous forme adimensionelle mais en Pa. Il est possible d'observer l'évolution de la pression du fluide suivant la coordonnée z (profondeur) au sein des deux poutres. Par soucis de clarté, puisque des résultats similaires sont observés pour toutes les combinaisons de paramètres, nous ne présenterons ici que les résultats pour une combinaison de paramètres donnée. Plus précisément, le coefficient d'écoulement η, la fréquence adimensionnelle T et le moment de flexion adimensionnelle m ont été respectivement fixés à 1, 0.1 et 1. La Figure III.12 représente la distribution de la pression du fluide p_f au sein des deux poutres en fonction de la coordonnée z pour différentes valeurs de y et de x.

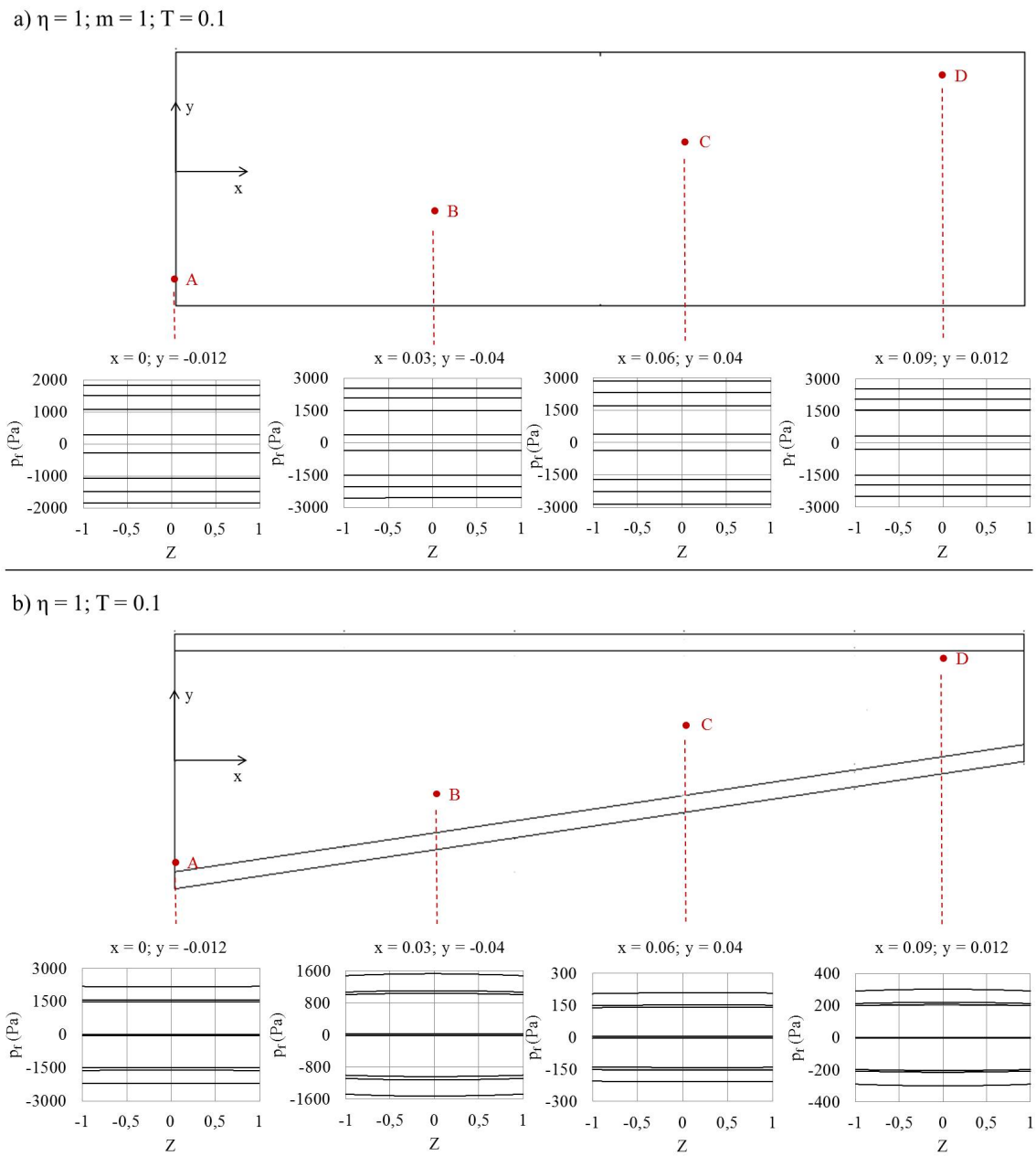


FIGURE III.12. Distribution de la pression du fluide p_f au sein de la poutre rectangulaire (a) et trapézoïdale (b) en fonction de la coordonnée z pour différentes valeurs de y et de x (Points A, B, C et D).

Aussi bien pour la poutre rectangulaire que trapézoïdale, les pressions sont constantes en fonction de la coordonnée z.

Nous nous intéressons maintenant à la comparaison de la distribution de la pression du fluide suivant x pour les deux poutres poroélastiques. Pour différentes valeurs du coefficient d'écoulement η, de la fréquence adimensionnelle T et du moment de flexion adimensionnelle m, la distribution de la pression du fluide p_f a été tracée en fonction de la coordonnée horizontale x de la poutre (Figure III.13).

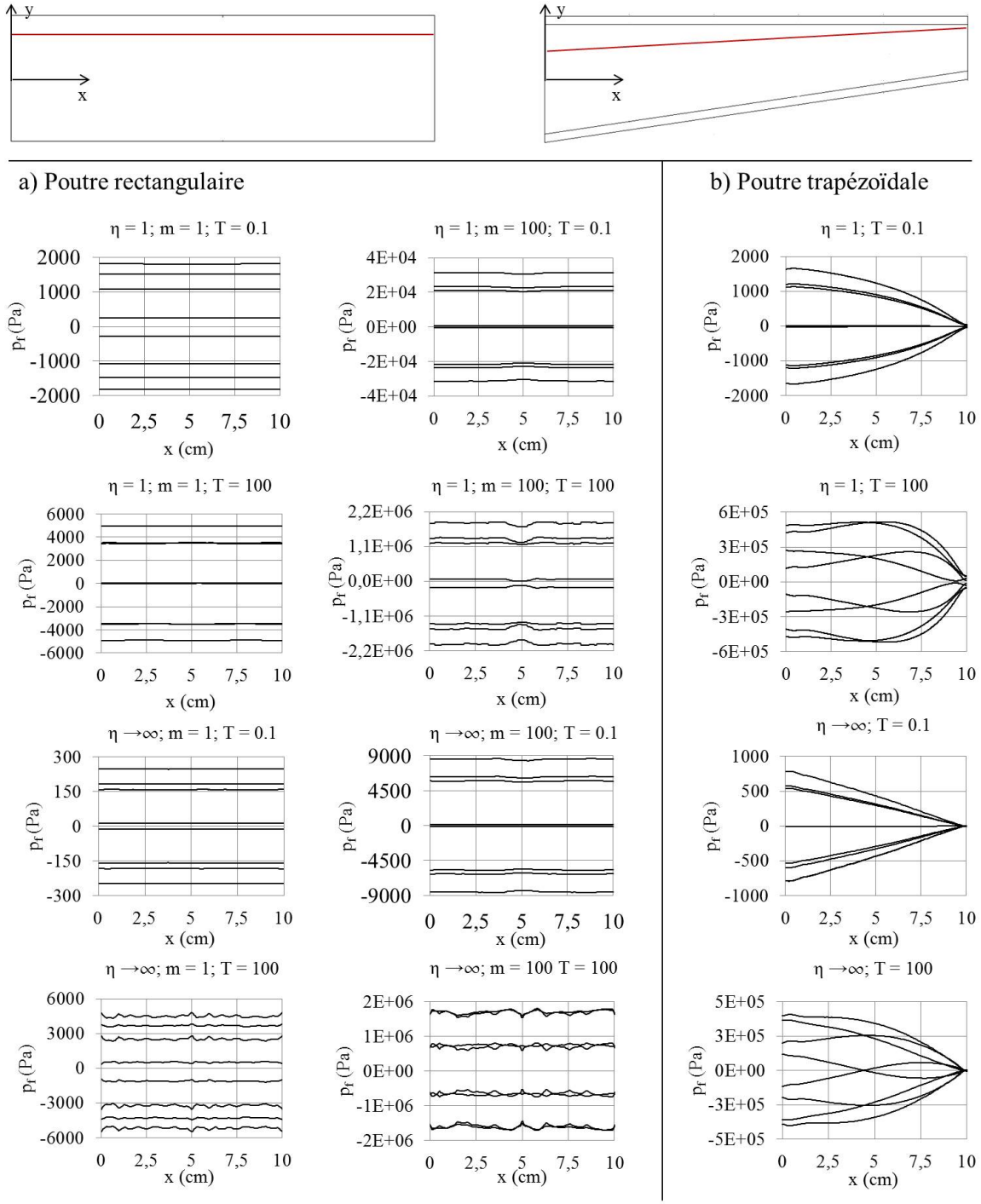


FIGURE III.13. Evolution de la pression du fluide interstitiel p_f en fonction de x suivant la ligne rouge au sein de la poutre rectangulaire (a) et trapézoïdale (b), pour différentes valeurs des paramètres η, m et T.

Contrairement à la poutre à section rectangulaire (Figure III.13a), pour laquelle p_f est constante, nous pouvons voir qu'au sein de la poutre trapézoïdale p_f dépend de x (Figure III.13b). Pour mettre en évidence cette dépendance, la pression du fluide a été calculée à travers l'épaisseur de cinq sections équiréparties le long de la poutre trapézoïdale ($\eta = 1$ et $T = 0.1$, Figure III.14). Ainsi, la première section est située à l'encastrement de la poutre ($x = 0$)

et la dernière à l'extrémité opposée de la poutre (x = 10cm). L'intervalle entre deux sections successives est de 2,5 cm.

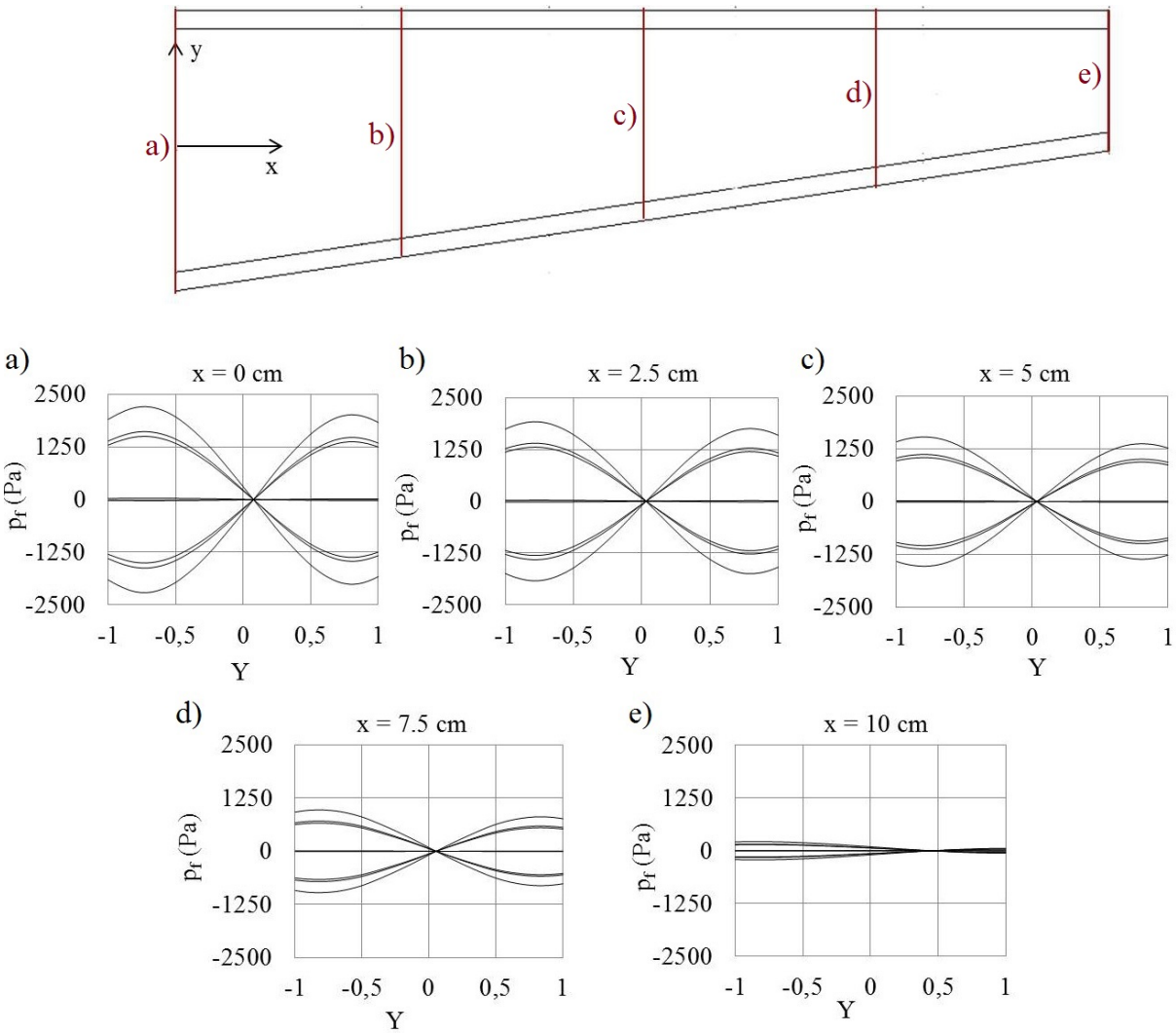


FIGURE III.14. Pression du fluide interstitiel à travers l'épaisseur de cinq sections équiréparties (lignes rouges) le long de la poutre trapézoïdale à section elliptique (η = 1 et T =0.1).

La valeur maximale de p_f varie de 2.4 MPa à l'encastrement (Figure III.14a) à 0.3 MPa à l'extrémité opposée de la poutre (Figure III.14e). Néanmoins, le profil des courbes a toujours une forme antisymétrique.

Cette variation d'amplitude semble être à la fois due à la répartition des contraintes au sein de la poutre et à la fréquence du chargement. On remarque que pour une fréquence adimensionelle faible (T = 0.1, Figure III.13b), la pression décroit continuellement au fur et à mesure que x augmente. En revanche, lorsque la fréquence est élevée (T = 100, III.13b), la pression du fluide est quasiment constante entre l'encastrement et la moitié de la poutre (x = 6 cm) puis elle diminue pour se rapprocher de 0 au point d'application de l'effort (x = 10 cm). Pour mieux comprendre ces phénomènes, les distributions de la pression du fluide p_f et de la contrainte axiale σ_x ont été tracées en fonction de la coordonnée x (Figure III.15). Les évolutions de p_f et de σ_x au cours du temps ont également été tracées pour chaque cas (Figure III.15). Sur le graphique temporel, les huits instants équirépartis sont représentés en couleur.

Il est possible de remarquer que lorsque la fréquence adimensionnelle est grande (*i.e.* faible perméabilité), la pression et la contrainte axiale présentent le même profil et sont en phase dans le temps (Figure III.15b et d). Au contraire, lorsque la fréquence est faible, elles ne présentent pas le même profil et sont de plus déphasées dans le temps (Figure III.15a et c). En effet, lorsque la fréquence est faible, le fluide a le temps de s'écouler et la pression n'augmente

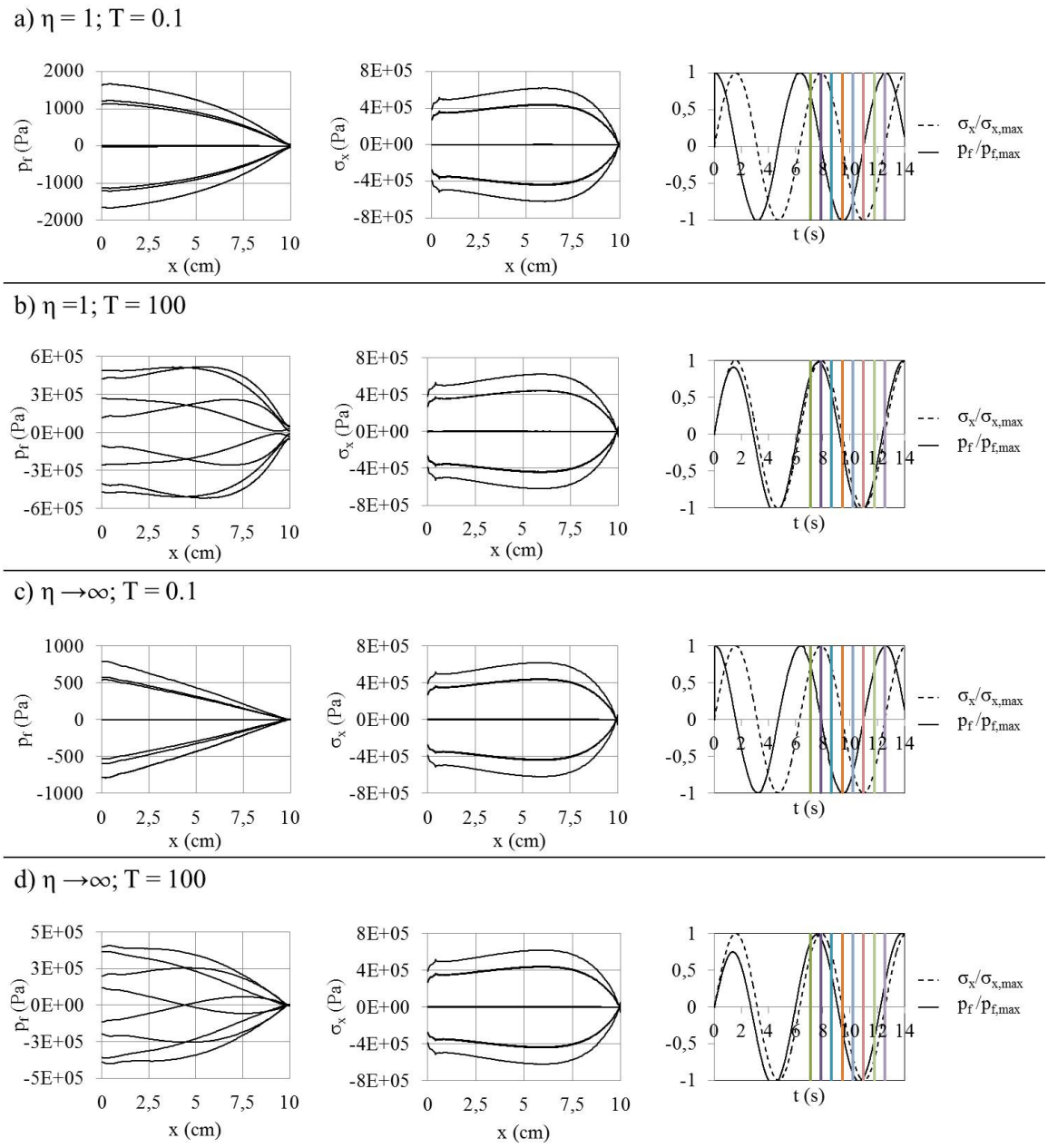


FIGURE III.15. Distributions de la pression du fluide p_f et de la contrainte axiale σ_x en fonction de la coordonnée x et évolutions de p_f et de σ_x au cours du temps pour différentes valeurs des paramètres η, T et m. Les lignes en couleur sur le graphique temporel représentent les huits instants équirépartis.

pas. A l'inverse, lorsque la fréquence est élevé le fluide n'a plus le temps de s'écouler et la pression augmente.

Enfin, comme Manfredini *et al.* (1999), nous constatons que dans les deux poutres les contraintes transversales σ_y et σ_z ne sont pas nulles, mais peuvent être négligées au regard de la contrainte axiale σ_x. Plus précisément, σ_y et σ_z sont à peu près trois fois plus petites que σ_x. Par conséquent, dans notre cas spécifique, les contraintes transversales semblent ne pas influencer de manière significative la pression du fluide au sein des poutres de tissu osseux.

2.3 Conclusion

Dans cette étude, un modèle éléments finis a été développé à l'aide de COMSOL multiphysics 3.5a pour résoudre un problème poroélastique appliqué à des structures osseuses. Deux poutres ont été testées : i) une poutre à section rectangulaire soumise à un effort axial et à un moment fléchissant, tous les deux cycliques et ii) une poutre trapézoïdale encastrée à section

elliptique représentant la géométrie simplifiée de l'hémimandibule d'une brebis et soumise à un effort longitudinal cyclique à l'extrémité opposée. La pression interstitielle adimensionnelle P_f a été évaluée en fonction de divers paramètres tels que la fréquence du chargement T, le rapport entre l'effort axial et le moment fléchissant m et le coefficient d'écoulement η au niveau des surfaces inférieure et supérieure des deux poutres.

L'objectif principal de ce travail a été de mettre en évidence les différences entre les deux structures osseuses et d'évaluer à la fois l'influence de la géométrie et celle des conditions aux limites sur l'évolution globale de la pression du fluide, tout en gardant un temps de calcul raisonnable. En effet, bien que les dimensions de la poutre rectangulaire soient supérieures à celles utilisées dans le modèle de Manfredini *et al.* (1999), nous obtenons les mêmes résultats. Il est en est de même pour la poutre trapézoïdale car les observations faites pour la poutre rectangulaire sont toujours valables. Concernant le temps de calcul, il était de 2 minutes pour la poutre rectangulaire et d'environ 15 min pour la poutre trapézoïdale.

Enfin, bien qu'ici le modèle numérique soit utilisé pour une étude animale spécifique, il peut être facilement adapté à d'autres structures osseuses.

CHAPITRE IV

MODÈLE D'OSTÉOGENÈSE AU SEIN D'UN SCAFFOLD

Comme mentionné dans le chapitre II, de nombreuses études animales *in vivo* ont été proposées afin d'évaluer le pouvoir ostéoconducteur d'implants poreux. Ces travaux ont tous conclu que plusieurs propriétés propres aux implants, tels que la porosité, la taille des pores ou encore l'interconnexion des pores, avaient un rôle important sur l'activité cellulaire et ainsi sur l'ostéointégration de l'implant. Cependant, outre le coût important des expérimentations animales, la régénération osseuse est un processus long ayant une succession de phases complexes qui rend son observation expérimentale difficile. Ainsi, les modèles mathématiques et numériques sont très utiles pour mieux comprendre le processus complexe qu'est l'ostéogenèse mais également pour optimiser le design d'un implant.

L'objectif de ce chapitre est de développer un modèle numérique multi-échelle et multi-physique basé sur les expérimentations animales présentées dans le chapitre II et capable de prédire la formation des tissus osseux au sein de l'implant poreux en titane implantés sur les hémimandibules de brebis. Ainsi, un premier modèle 2D en éléments finis comparé aux essais de flexions et aux analyses histologiques sera présenté.

Sommaire

1 Revue de littérature 104

1.1 Modélisation de la différenciation cellulaire en fonction du stimulus mécanique 104

1.2 Modèle d'ostéogenèse au sein de matériaux poreux 108

1.2.1 Les modèles cellulaires 108

1.2.2 Les modèles mécaniques 110

1.3 Conclusion 113

2 Modèle simplifié 2D 114

2.1 Le modèle 114

2.1.1 Etude expérimentale 114

2.1.2 Modèle éléments finis mécanobiologique 115

2.2 Résultats 117

2.2.1 Résultats expérimentaux 117

2.2.2 Résultats numériques 118

2.2.3 Comparaison du modèle EF et de l'essai de flexion simple à 12 semaines 120

2.3 Discussion 120

2.4 Conclusion 121

1 Revue de littérature

La régénération osseuse, également appelée ostéogenèse, au sein d'un scaffold est un phénomène complexe analogue à celui de la guérison d'une fracture et implique l'activité de différents types de cellules. Après la phase inflammatoire, les cellules souches mésenchymateuses vont alors migrer depuis l'os hôte vers l'implant puis proliférer pour enfin se différencier en fibroblastes, chondrocytes, ou en ostéoblastes. Enfin, ces trois dernières cellules créent leur propre matrice extracellulaire (respectivement le tissu fibreux, le cartilage et le tissu osseux). Tous ces phénomènes cellulaires sont influencés à la fois par l'environnement biologique mais également mécanique des cellules.

Afin de mieux appréhender le processus d'ostéogenèse au sein de matériaux poreux, de nombreux modèles numériques ont été développés depuis le début des années 2000. Ils combinent généralement les éléments finis avec des algorithmes de mécanorégulation afin de prédir la différenciation cellulaire et la formation des tissus associés au sein des pores.

Ainsi, nous présenterons dans un premier temps les principaux algorithmes de différenciation cellulaire répertoriés dans la littérature. Puis, les différents modèles existants relatifs à la régénération osseuse au sein de matériaux poreux seront détaillés. Plus particulièrement, nous ferons la distinction entre les modèles prenant en compte l'activité cellulaire et les modèles purement mécaniques.

1.1 Modélisation de la différenciation cellulaire en fonction du stimulus mécanique

L'ostéogenèse a lieu tout au long de notre vie : depuis le développement d'un embryon où l'ébauche du squelette se forme à partir de tissus mous, en passant par la croissance d'un enfant mais également durant la vie d'un adulte lors de la guérison de fractures, d'implantations de prothèse ou encore lors de la distraction ostéogénique.

Au cours de ce processus complexe, on peut notamment observer les changements de phénotypes des cellules mésenchymateuses. En effet, ces cellules vont se différencier en fibroblastes, en chondrocytes ou encore en ostéoblastes (Figure IV.1) afin de créer la matrice extracellulaire.

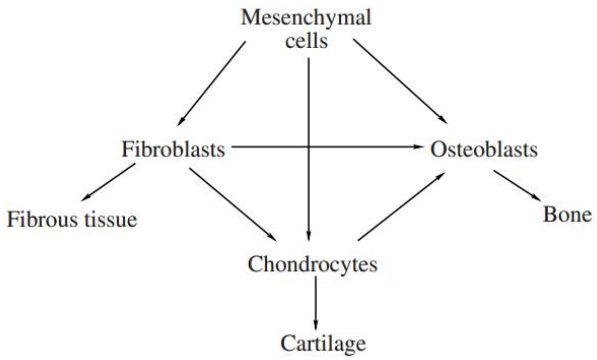


FIGURE IV.1. Diagramme de différentiacion cellulaire au cours de l'ostéogenèse (Vermolen *et al.*, 2010).

Le processus de différenciation cellulaire est régulé par de nombreux facteurs biochimiques mais également mécaniques. Par exemple, lors d'une fracture il a été montré que l'intensité des contraintes extérieures avait un impact sur le cal de fracture, notamment sur sa taille mais également sur les différents tissus qui le composent (Goodship et Kenwright, 1985). De même, lors de l'implantation d'une prothèse les cellules migrent sur la surface de l'implant afin de synthétiser leur matrice. Cependant si les micromouvements sont trop importants, une couche de tissus fibreux, et non de tissus osseux, va alors se former à la périphérie de l'implant afin de le stabiliser (Huiskes, 1993).

Il est donc important de bien comprendre l'interaction entre les cellules osseuses et leur environnement mécanique, afin de pouvoir optimiser le design des prothèses ou encore les propriétés des scaffolds utilisés en ingénierie tissulaire tels que le taux de dissolution, la porosité, la taille des pores, etc...

L'objectif des modèles de différenciation cellulaire développés au cours des cinquante dernières années est donc de pouvoir prédire les changements morphologiques et phénotypiques.

C'est dans les années 60 que le premier modèle de différenciation cellulaire fut introduit par Pauwels (1960). Il développa un modèle basé sur deux stimuli différents : la pression hydrostatique et la déformation due au cisaillement. Il montre que la pression hydrostatique favorise la formation de tissus cartilagineux alors que la déformation due au cisaillement favorise plutôt la formation de tissus fibreux. La formation osseuse ne peut alors avoir lieu qu'après la stabilisation de l'environnement de l'os par les tissus fibreux. Ce modèle fait notamment allusion à la différenciation cellulaire lors de la guérison de fractures puisqu'il est basé sur des observations cliniques. Ce n'est que dans les années 90 que Weinans et Prendergast (1996) ont traduit le concept de Pauwels en un diagramme (Figure IV.2).

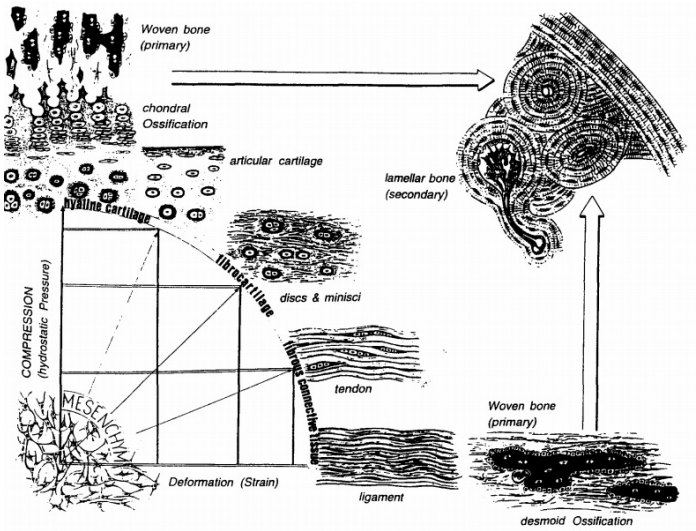


FIGURE IV.2. Diagramme de différenciation cellulaire de Weinans et Prendergast (1996).

Pauwels fut suivi quelques années plus tard par Carter *et al.* (1988) qui développèrent un modèle basé sur différents *stimuli* : la contrainte hydrostatique D et la contrainte octahedrale de cisaillement S définies par :

$$D = \frac{1}{3}(\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3) \tag{IV.1}$$

$$S = \frac{1}{3}\sqrt{(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_3 - \sigma_1)^2} \tag{IV.2}$$

où σ_1, σ_2 et σ_3 sont les valeures maximales des contraintes principales cycliques.

Ils proposent différentes différenciations possibles des tissus mésenchymateux *via* l'évolution des contraintes hydrostatique et de cisaillement au cours du temps. Ce n'est alors qu'en 1998 qu'ils présentent un modèle de mécanotransduction plus général sous la forme d'un graphique (Figure IV.3).

Ainsi, lorsque le tissu mésenchymateux est soumis à une contrainte de traction importante (au-dessus de la ligne de traction), il se différencie en tissu fibreux. Il y a production de cartilage lorsque la pression hydrostatique est importante (à gauche de la ligne de pression). Au contraire, sous une pression hydrostatique faible, c'est la formation osseuse qui est favorisée

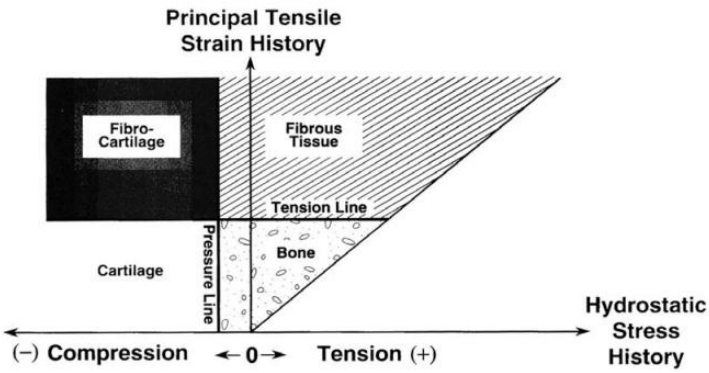


FIGURE IV.3. Diagramme de différenciation cellulaire de Carter *et al.* (1988).

(à droite de la ligne de pression). Ce modèle fut développé via une étude en éléments finis de la guérison d'une fracture.

Claes et Heigele (1999) ont également développé un modèle de différenciation cellulaire lors de la guérison d'une fracture. Ce modèle 2D en éléments finis est basé sur des examens histologiques réalisés sur un modèle animal de fracture osseuse. Leur théorie prédit la différenciation des tissus mésenchymateux présents au sein du cal de fracture en fonction de leurs déformations et de la pression hydrostatique (Figure IV.4).

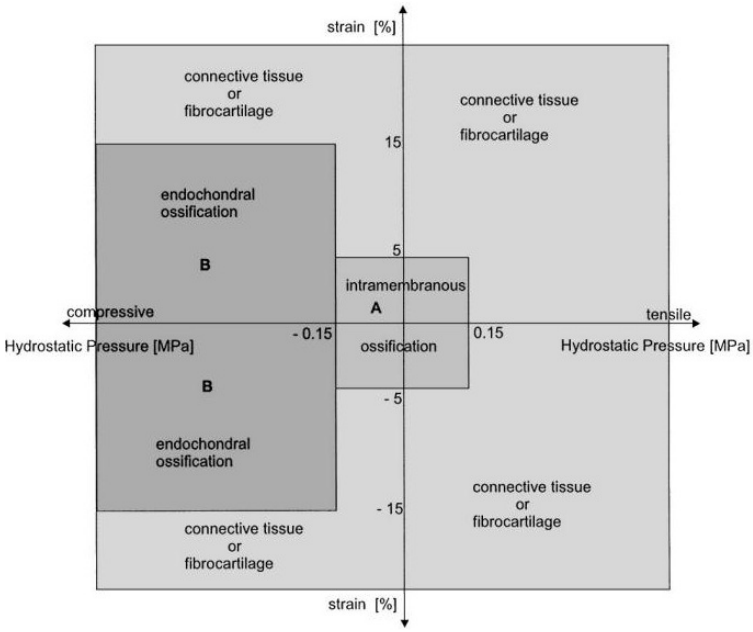


FIGURE IV.4. Diagramme de différenciation cellulaire de Claes et Heigele (1999).

L'algorithme prédit l'ossification intramembranaire pour de petites déformations d'environ ±5% et des pressions hydrostatiques faibles de l'ordre de ±0.15 MPa. Quant à l'ossification endochondrale, elle est associée à des pressions inférieures à -0.15 MPa et a des déformations inférieures à 15%. Enfin, les autres conditions favorisent la formation de tissu fibreux ou cartilagineux.

Prendergast *et al.* (1997) se sont intéressés à la formation de tissus osseux à l'interface os/implant. Ils ont développé un modèle de différenciation cellulaire basé sur un stimulus S qui est fonction de la distorsion γ et de la vitesse relative du fluide interstitiel par rapport à la matrice osseuse $|\boldsymbol{v_f}|$.

$$S = \frac{\gamma}{a} + \frac{|\boldsymbol{v_f}|}{b} \tag{IV.3}$$

où a et b sont deux constantes issues d'expérimentations animales (Søballe, 1993; Søballe *et al.*, 1992b,a).

Les auteurs ont pu déduire un ensemble de seuils pour le stimulus S (Figure IV.5) :

— si $S > 3$, les cellules mésenchymateuses sont susceptibles de se différencier en fibroblastes ;

— si $1 < S < 3$, les cellules mésenchymateuses sont susceptibles de se différencier en chondrocytes ;

— si $0.01 < S < 1$, les cellules mésenchymateuses sont susceptibles de se différencier en ostéoblastes ;

— si $S < 0.01$, il y a résorption des tissus.

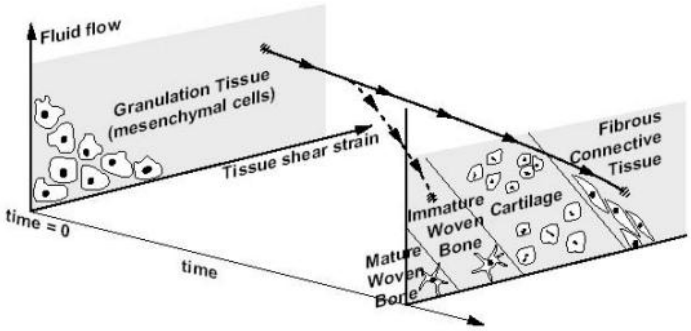


FIGURE IV.5. Diagramme de différenciation cellulaire de Prendergast *et al.* (1997).

Ce modèle est le premier à prendre en compte le caractère poreux de l'os et donc la présence du fluide interstitiel. En effet, comme expliqué dans le chapitre III, ce fluide remplit différentes fonctions biologiques essentielles au sein du tissu osseux dont la régulation de la régénération osseuse et du remodelage osseux (Cowin *et al.*, 1991; Burger *et al.*, 1995; Weinbaum *et al.*, 1994). Plus spécifiquement, les cellules osseuses sont sensibles au cisaillement induit par l'écoulement de ce fluide. Par ailleurs, même si la déformation de la phase solide peut être faible, la contrainte en cisaillement des cellules peut être quand à elle importante si la vitesse d'écoulement du fluide interstitiel est élevée.

Ainsi, de nombreuses théories de biomecanorégulation ont été développées afin de prédire la différenciation cellulaire et donc la distribution tissulaire au cours de la cicatrisation osseuse. Ces algorithmes sont de différentes natures puisqu'ils utilisent des paramètres biophysiques différents. Mais la question de savoir lequel reflète réellement les processus mécanobiologiques impliqués lors de la régénération osseuse se pose.

Isaksson *et al.* (2006a) ont abordé cette question en comparant des algorithmes de mécanorégulation avec des essais expérimentaux *in vivo* plus étendus sur la guérison de fractures. Les différents algorithmes étudiés sont : le modèle proposé par Carter *et al.* (1988), celui de Claes et Heigele (1999), celui d'Isaksson *et al.* (2006b) basé uniquement sur la déformation déviatorique et enfin, l'algorithme de Prendergast *et al.* (1997). Ils ont alors mis au point un modèle poroélastique tridimensionnel en éléments finis d'un tibia de mouton capable de s'adapter aux différents algorithmes de mecanorégulation afin de simuler la différenciation cellulaire lors de la cicatrisation de fractures. Les conditions mécaniques appliquées étaient similaires à celles utilisées expérimentalement avec deux cas distincts : un effort de compression axial et un moment de torsion. Pour la validation du modèle, des examens histologiques ont été effectués à quatre et huit semaines tandis que des radiographies hebdomadaires ont été réalisées. Pour le

cas de chargement en torsion, contrairement à ceux régulés par les déformations et la pression hydrostatique (Carter *et al.*, 1988; Claes et Heigele, 1999), l'algorithme régulé par les déformations et la vitesse du fluide (Prendergast *et al.*, 1997) prédit le comblement et la guérison de la fracture comme cela a été observé *in vivo*. Quant à l'algorithme uniquement régulé par la déformation déviatorique (Isaksson *et al.*, 2006b), quel que soit le chargement, les résultats ne correspondent pas aux observations *in vivo*. Finalement, aucun des algorithmes ne prédit des modes de guérison tout à fait similaires à ceux observés expérimentalement pour les deux chargements. On notera le principal inconvénient des trois premiers algorithmes (Carter *et al.*, 1988; Claes et Heigele, 1999; Isaksson *et al.*, 2006b) qui est de ne pas prendre en compte le rôle primordial du fluide interstitiel sur l'activité cellulaire (Owan *et al.*, 1997).

Cependant, bien que l'algorithme de Prendergast *et al.* (1997) semble le plus pertinent pour prédire la guérison osseuse, il présente des limitations.

En effet, bien que cet algorithme soit basé sur une théorie de mécanotransduction, c'est-à-dire sur la manière dont les cellules osseuses sont capables de ressentir les efforts et les déformations, il ne prend pas en compte l'influence de l'environnement bio-chimique des cellules sur leur activité. Par exemple, Bailón-Plaza et van der Meulen (2001); Ambard et Swider (2006) ou encore Geris *et al.* (2008) ont développé des modèles mathématiques prenant en compte l'influence des facteurs de croissance sur la différenciation cellulaire. Il serait alors intéressant d'introduire dans l'algorithme de Prendergast *et al.* (1997) l'influence de tels facteurs bio-chimiques sur la différenciation cellulaire.

De plus, bien que l'algorithme de Prendergast *et al.* (1997) soit le seul à prendre en compte le fluide interstitiel, il néglige les potentiels électriques susceptibles d'influencer l'activité cellulaire (Mow *et al.*, 1999; Cowin, 2001).

Enfin, ce modèle contient deux constantes empiriques (Equation IV.3) qui pondèrent la vitesse d'écoulement du fluide au regard de la distorsion. Ces deux constantes n'ont pas de réel sens physique et ont été identifiées lors d'essais expérimentaux *in vivo*. On pourrait alors penser que les valeurs choisies sont fonction du cas spécifique étudié.

Malgré ces limitations, l'algorithme de Prendergast *et al.* (1997) reste, à ce jour, le plus répandu car il est le plus réaliste. Il a été largement utilisé pour prédire la régénération osseuse lors de la guérison de fractures (Lacroix et Prendergast, 2002; Isaksson *et al.*, 2008) ou lors de la distraction ostéogénique (Isaksson *et al.*, 2007). Il a également été utilisé pour prédire la régénération osseuse à l'interface os/implant (Huiskes *et al.*, 1997; Andreykiv *et al.*, 2005, 2008) ou encore au sein de matériaux poreux (Byrne *et al.*, 2007; Checa et Prendergast, 2010; Kelly et Prendergast, 2006; Liu et Niebur, 2008).

Dans la section suivante nous nous intéresserons aux modèles d'ostéogenèse au sein de matériaux poreux.

1.2 Modèle d'ostéogenèse au sein de matériaux poreux

Depuis le début des années 2000 de nombreux modèles en éléments finis simulant l'ostéogenèse au sein de matériaux poreux ont vu le jour. On peut les classer en deux grandes catégories : les modèles prenant en compte à la fois l'activité cellulaire et l'environnement mécanique (Kelly et Prendergast, 2006; Liu et Niebur, 2008; Andreykiv *et al.*, 2008; Byrne *et al.*, 2007; Checa et Prendergast, 2010) et les modèles uniquement mécaniques (Adachi *et al.*, 2006; Sanz-Herrera *et al.*, 2008b, 2009; Roshan-Ghias *et al.*, 2011).

1.2.1 Les modèles cellulaires

Comme leur nom l'indique, ces modèles prennent en compte l'activité des différentes cellules au sein du scaffold, de la migration à la différenciation en passant par la prolifération.

Tous ces processus sont alors couplés avec l'environnement mécanique des cellules. Parmi ces modèles, il existe des modèles discrets (Byrne *et al.*, 2007; Checa et Prendergast, 2010) et des modèles de diffusion- réaction (Kelly et Prendergast, 2006; Liu et Niebur, 2008; Andreykiv *et al.*, 2008).

Ces derniers utilisent des équations de diffusion-réaction afin de simuler la migration, la prolifération, la différenciation cellulaire et la création de nouveaux tissus au sein de l'implant poreux.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = \underbrace{D_i \nabla^2 c_i}_{migration} + \underbrace{P_i c_i}_{\text{prolifération}} - \underbrace{d_i}_{\text{différenciation}} \tag{IV.4}$$

$$\frac{\partial m_i}{\partial t} = \underbrace{Q_i c_i}_{production} - \underbrace{K}_{\text{dégradation}} \tag{IV.5}$$

avec c_i la concentration des cellules de phenotype i, D_i la vitesse de migration des cellules, P_i le taux de prolifération des cellules, d_i le taux de différenciation des cellules, Q_i le taux de production du tissu et K le taux de dégradation des tissus.

Les différentes constantes relatives à l'activité cellulaire sont alors déduites à partir d'expérimentations animales. Par exemple, Gruler et Bültmann (1984) ont mesuré un coefficient de diffusion égale à 240 $\mu m^2/min$ pour le mouvement des leukocytes. De plus, certains auteurs (Kelly et Prendergast, 2006; Liu et Niebur, 2008; Andreykiv *et al.*, 2008) négligent la migration des ostéoblastes, chondrocytes et fibroblastes face à celle des cellules mésenchymateuses. En effet, il a été rapporté que la vitesse de migration des cellules mesenchymateuses était entre 2 à 5 fois plus élevée que celles des autres cellules (Isaksson *et al.*, 2008). Enfin, afin de prendre en compte l'effet de l'environnement mécanique des cellules sur leurs activités, Andreykiv *et al.* (2008) modélisent la régénération osseuse à l'interface os/implant en faisant varier les différentes constantes relatives à l'activité cellulaire en fonction de l'intensité du stimulus mécanique S défini à la section IV.1.1 (Figure IV.6). Par exemple, la prolifération des ostéoblastes varie entre 0.5 et 1 jour^{-1} ou encore celle des chondrocytes varient entre 0.75 et 0.925 jour^{-1}.

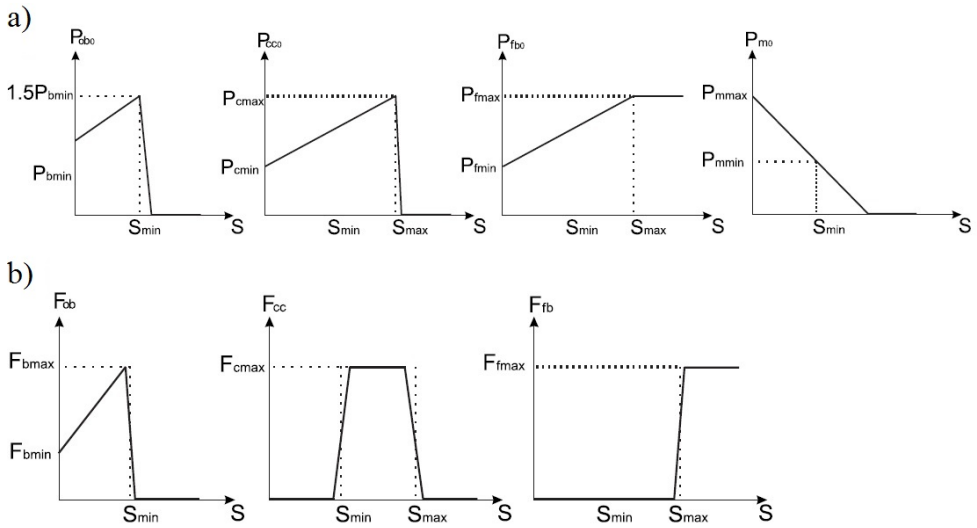


FIGURE IV.6. a) Taux de prolifération cellulaire et b) Taux de différentiation cellulaire en fonction du stimulus mécanique S (Andreykiv *et al.*, 2008).

Cependant, le mécanisme de diffusion modélisé ici à l'aide d'équations de diffusion-réaction n'est pas le mécanisme réel de migration des cellules. En effet, les cellules migrent en rampant, en proliférant ou en étant transportées par le fluide interstitiel (Prendergast *et al.*, 2010). Ainsi,

afin de mieux simuler les processus cellulaires, Pérez et Prendergast (2007) ont développé un modèle discret dit "modèle aléatoire" afin de décrire la prolifération et la migration cellulaire lors de la guérison de fracture. Il a ensuite été appliqué à la régénération osseuse au sein de matériaux poreux (Byrne *et al.*, 2007; Checa et Prendergast, 2010; Kelly et Prendergast, 2006). Plus spécifiquement, ce modèle discret permet de modéliser directement la place que prend chaque cellule. Pour ce faire, un réseau régulier de points est créé à l'intérieur de chaque élément fini du domaine considéré (Figure IV.7). Chaque point de ce réseau est considéré comme étant une place possible que peut prendre la cellule. La migration et la prolifération se font donc à l'aide d'une loi aléatoire, sachant que le nouvel emplacement d'une cellule est choisi au hasard parmi les emplacements environnants vacants (y compris sa position actuelle) et qu'un emplacement est entouré de six autres emplacements. Ainsi le mouvement des cellules est simulé en déplaçant une cellule d'un point du réseau à un autre, la prolifération, en divisant une cellule de sorte que la cellule fille occupe un point de réseau voisin et l'apoptose, en supprimant une cellule d'un point du réseau.

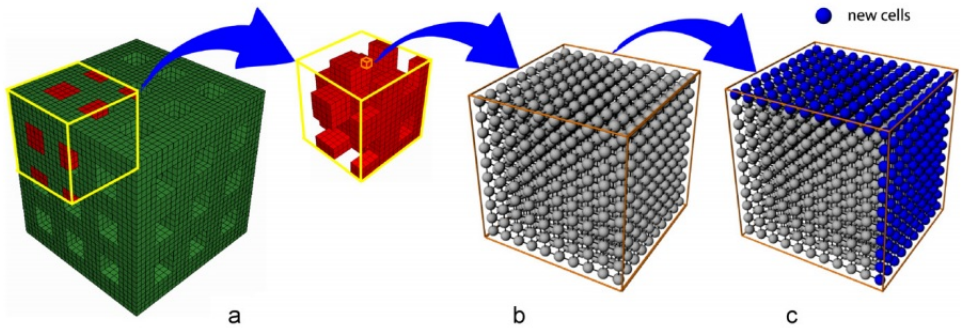


FIGURE IV.7. a) Modèle EF d'un scaffold (vert), les pores sont initialement occupés par un tissu de granulation(en rouge), b) le réseau généré pour chaque élément du tissu de granulation, c) évolution de la concentration des cellules (Byrne *et al.*, 2007).

Enfin pour les différents modèles discrets et de diffusion-réaction, la différenciation des cellules est régie par l'algorithme de mécanorégulation de Prendergast *et al.* (1997) présenté précédemment. Ces modèles sont poroélastiques puisqu'ils prennent en compte le fluide interstitiel et considèrent les différents tissus comme des matériaux poroélastiques. De plus, comme il est probable que plusieurs tissus coexistent au sein d'un même élément, les propriétés mécaniques sont calculées en utilisant la théorie des mélanges. Cette théorie prend en compte à la fois le nombre et le phénotypes des cellules au sein de chaque élément. Par conséquent les propriétés mécaniques vont évoluer progressivement en fonction du phénotype induit par le stimulus S.

Le principal inconvénient de ces modèles est leur validation. En effet, comme expliqué plus haut, l'ostéogenèse est une succession de phénomènes cellulaires complexes relativement lents et difficiles à observer *in vivo*. Il est donc très difficile d'identifier le grand nombre de paramètres que comportent ces modèles à l'aide d'études *in vivo*.

De plus, bien que l'ostéogenèse durant une fracture osseuse et durant l'ostéointégration d'un scaffold soient proches, l'algorithme de Prendergast *et al.* (1997) est calibré pour la guérison d'une fracture.

Enfin, aucun de ces modèles ne prend en compte l'environnement bio-chimique des cellules comme les facteurs de croissance ou encore le pouvoir ostéoconducteur et ostéoinducteur des matériaux poreux.

1.2.2 Les modèles mécaniques

Contrairement aux modèles précédents, les modèles de Sanz-Herrera *et al.* (2008b, 2009), d'Adachi *et al.* (2006) et de Roshan-Ghias *et al.* (2011) ne prennent en compte que le tissu osseux et non le cartilage et les tissus fibreux. Ces modèles ne simulent donc pas directement

l'activité cellulaire mais l'apposition ou la résorption du tissu osseux au sein du scaffold. De plus, ils sont assez différents en raison de la méthode (élément finis ou voxel) ou du critère de mécanorégulation choisis. Nous allons donc présenter ici, ces différentes approches.

Le modèle d'Adachi *et al.* (2006) est une méthode par éléments finis Voxel et se base sur le modèle de remodelage osseux de Cowin (1993). La formation de tissus osseux est donc fonction de la contrainte à la surface des pores du scaffold. Plus particulièrement, un critère Γ est défini afin d'évaluer, autour d'un point donné à la surface du scaffold, la non uniformité des contraintes locales. Ce critère régule alors la formation osseuse comme suit :

— si $\Gamma < \Gamma_l$, il y a formation osseuse ;
— si $\Gamma_l < \Gamma < \Gamma_u$, il y a ni formation ni resorption osseuse, on parle de "lazy zone" (Carter, 1984; Huiskes *et al.*, 1987) ;
— si $\Gamma_u < \Gamma$, il y a résorption osseuse.

Enfin, l'évolution des propriétés mécaniques du tissu osseux nouvellement formé est prise en compte en supposant que le module d'Young du tissu nouvellement minéralisé augmente linéairement avec le temps.

$$E_b(t) = E_m\left(\frac{t}{T_m}\right) \tag{IV.6}$$

où E_m est le module d'Young de l'os mature et T_m est le temps de maturation.

L'apposition de tissus osseux se fait donc directement à la surface des pores via les voxels (Figure IV.8).

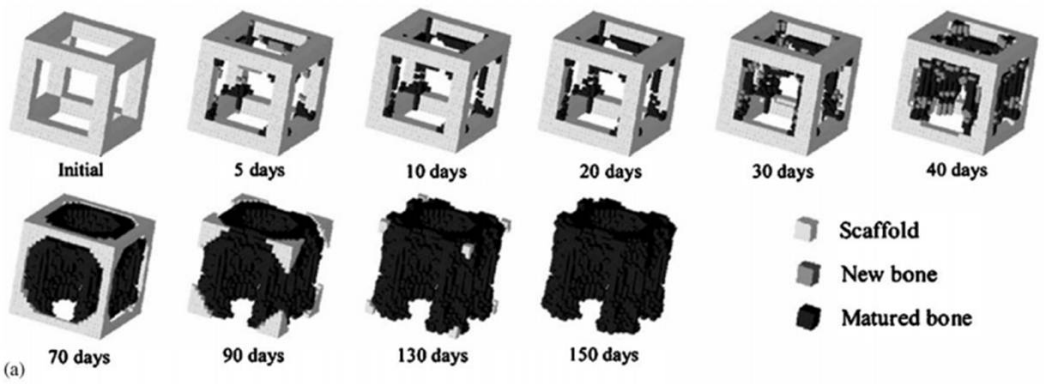


FIGURE IV.8. Evolution de la formation osseuse au sein d'un pore cubique l=1.6mm (Adachi *et al.*, 2006).

Le modèle de Roshan-Ghias *et al.* (2011) est un modèle mathématique qui simule l'évolution de la fraction volumique du tissu osseux à l'aide d'une équation de diffusion-réaction du type.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \alpha \Delta c \tag{IV.7}$$

avec c la fraction volumique d'os, t le temps et α le coefficient d'ostéoconduction du scaffold.

Cette équation de diffusion est couplée à une condition au limite dépendante d'un coefficient h traduisant le pouvoir ostéoinducteur de l'enveloppe du scaffold.

L'objectif du modèle est de prédire l'ostéogenèse avec très peu de paramètres, à savoir trois, qui ont été identifiés à l'aide de mesures *in vivo* (µCT scan) effectuées sur un scaffold en polymère implanté dans le condyle fémoral de rats. Ces trois paramètres sont la fraction volumique d'os c, le coefficient d'osteo-conduction du scaffold α et le coefficient d'osteo-induction aux frontières du scaffold h. Le modèle analytique a ensuite été validé à l'aide de deux études

expérimentales *in vivo* réalisées en amont, à savoir une étude sur un defect osseux d'un fémur de rat (Rai *et al.*, 2007) et une étude sur la perforation de l'os cortical d'un fémur de souris (Monfoulet *et al.*, 2010).

Ce modèle est régulé par aucun *stimulus* bio-physique, mais introduit tout de même un concept intéressant : le pouvoir ostéoconducteur et ostéoinducteur du scaffold via les coefficients α et h.

Enfin, les modèles proposés par Sanz-Herrera *et al.* (2008b, 2009) se basent sur le modèle de remodelage osseux de Beaupre *et al.* (1990) et prédit la formation osseuse en fonction de l'énergie des micro-déformations à la surface des pores du scaffold. De plus, ils sont multi-échelles et utilisent la méthode par éléments finis à l'échelle macroscopique et par voxel à l'échelle microscopique. Ces modèles sont un compromis entre les modèles cellulaires et mécaniques puisque qu'ils prennent en compte une partie des cellules impliquées dans la régénaration osseuse, à savoir les cellules mésenchymateuses, et couplent l'apposition du tissu osseux à la densité cellulaire. Plus spécifiquement, la colonisation du scaffold par les cellules mésenchymateuses est modélisée à l'échelle macroscopique par éléments finis grâce à une équation de diffusion alors que l'apposition du tissu osseux se fait à l'échelle microscopique sur la surface du scaffold et est modélisée par voxel. Les deux échelles sont bien évidemment couplées. Ainsi la migration des cellules est fonction de la place disponible au sein du scaffold et donc de l'apposition du tissu osseux au sein du scaffold à l'échelle microscopique. L'apposition du tissu osseux est, quant à elle, fonction de la densité de cellule au sein du scaffold à l'échelle macroscopique et du *stimulus* mécanique Ψ (Equation IV.8) à la surface des pores du scaffold à l'échelle microscopique.

$$\Psi = \left(\sum_{i=1}^{N} n_i \bar{\sigma}_i^m \right)^{1/m} \tag{IV.8}$$

où N est le nombre de cas de chargements différents, n_i le nombre de cycles par unité de temps pour un type de chargement i, m est un paramètre issu de Beaupre *et al.* (1990) et $\bar{\sigma}$ est la contrainte effective dépendante du module d'Young locale et de la densité d'énergie de déformation à la micro-surface du scaffold (Beaupre *et al.*, 1990).

Finalement, tout comme Adachi *et al.* (2006), l'évolution au cours du temps des propriétés mécaniques du tissu osseux est considérée comme étant linéaire.

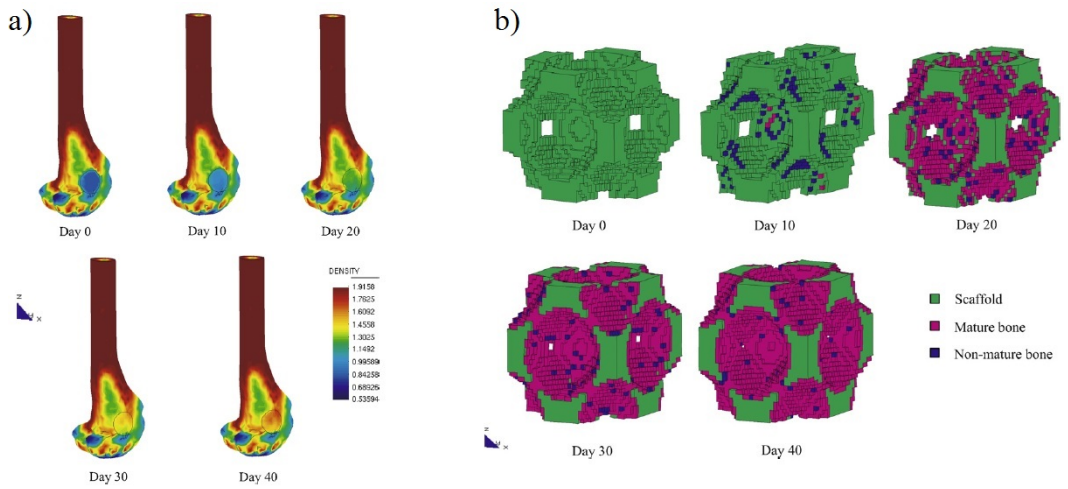


FIGURE IV.9. a) Evolution au cours du temps de la distribution de la densité osseuse (g/cc) à l'échelle macroscopique. b) Evolution de la formation osseuse au sein de la microstructure du scaffold à l'échelle microscopique (Sanz-Herrera *et al.*, 2008b).

Le principal inconvénient de ces différents modèles est le fait qu'ils ne prennent en compte que la formation de tissus osseux et non la formation de cartilage et de tissus fibreux qui sont

essentiels lors de la régénération osseuse. Cependant, ils permettent d'avoir un moins grand nombre de paramètres rendant la validation plus simple.

De plus, le *stimulus* régulant la formation osseuse est de nature mécanique : l'énergie de déformation (Sanz-Herrera *et al.*, 2008b,a, 2009) ou la contrainte surfacique (Adachi *et al.*, 2006). Ils négligent alors le rôle du fluide interstitiel sur l'activité cellulaire, bien que Sanz-Herrera *et al.* (2008a) considèrent l'os comme un matériau poreux .

On pourra également noter que les modèles d'Adachi *et al.* (2006) et de Sanz-Herrera *et al.* (2008b,a, 2009) prennent en compte la dissolution du scaffold au cours du temps.

1.3 Conclusion

Cette revue de littérature nous a donc permis de mieux appréhender les différentes approches de modélisation de l'activité cellulaire lors de la régénération osseuse au sein de matériaux poreux.

Pour résumer, ces différentes approches tentent de modéliser les processus cellulaires impliqués lors de l'ostéogenèse :

— la migration cellulaire ;

— la prolifération et l'apoptose des cellules ;

— la différenciation cellulaire ;

— la synthétisation de la matrice extracellulaire par les cellules différentiés.

Ainsi, nous avons vu que chaque processus cellulaire pouvait être modélisé de différentes manières :

— à l'aide d'équations de diffusion réaction qui permettent de modéliser un front continu de cellules (Kelly et Prendergast, 2006; Liu et Niebur, 2008; Andreykiv *et al.*, 2008) ;

— à l'aide d'un modèle discret dit "modèle aléatoire" qui permet de modéliser chaque cellule et de réguler son activité par une loi aléatoire (Byrne *et al.*, 2007; Checa et Prendergast, 2010).

Ensuite, nous avons recensé un grand nombres d'algorithmes susceptibles de réguler la différentiation des cellules mésenchymateuses (Carter *et al.*, 1988; Prendergast *et al.*, 1997; Claes et Heigele, 1999; Isaksson *et al.*, 2006b) ou encore des algorithmes basés sur des théories de remodelage osseux (Carter *et al.*, 1988; Beaupre *et al.*, 1990) capables de réguler l'apposition direct de tissus osseux (Adachi *et al.*, 2006; Sanz-Herrera *et al.*, 2008b,a, 2009). Parmi ces modèles, le plus réaliste et le plus utilisé à ce jour reste celui de Prendergast *et al.* (1997), puisque, c'est le seul à prendre en compte l'influence du fluide interstitiel sur l'activité cellulaire.

En outre, différentes approches permettant de modéliser la synthèse des différents tissus au sein du matériau poreux ont été présentées :

— les modèles en éléments finis couplés à des équations de diffusion-réaction qui permettent de modéliser l'apposition des tissus en un front continu (Kelly et Prendergast, 2006; Liu et Niebur, 2008; Andreykiv *et al.*, 2008) ;

— les modèles en éléments finis voxels qui permettent d'aposer les tissus voxel par voxel (Adachi *et al.*, 2006; Sanz-Herrera *et al.*, 2008b,a, 2009).

Enfin, afin de prendre en compte l'évolution des propriétés mécaniques, différentes méthodes ont été adoptées. Certaines considèrent que les propriétés mécaniques des tissus nouvellement formés évoluent linéairement avec le temps (Adachi *et al.*, 2006; Sanz-Herrera *et al.*, 2008b,a, 2009) et d'autres utilisent la théorie des mélanges (Kelly et Prendergast, 2006; Liu et Niebur, 2008; Byrne *et al.*, 2007; Checa et Prendergast, 2010; Andreykiv *et al.*, 2008).

Malheuresement, la plupart des modèles n'on pas été validés (Andreykiv *et al.*, 2005; Adachi *et al.*, 2006; Andreykiv *et al.*, 2008; Byrne *et al.*, 2007; Liu et Niebur, 2008) ou ont été validés par des essais expérimentaux réalisés sur de petits animaux (par exemple des lapins ou des rats) étant donné leur taille et leur coût qui rendent le protocole expérimental plus facile (Sanz-Herrera *et al.*, 2008b, 2009; Roshan-Ghias *et al.*, 2011). De plus, la seule étude prenant en compte le pouvoir ostéoconducteur et ostéoinducteur du matériau poreux est celle de Roshan-Ghias *et al.* (2011).

Le modèle que nous allons présenter par la suite se base essentiellement sur le modèle d'Andreykiv *et al.* (2008). Nous utiliserons alors des équations de diffusion-réaction couplées à l'algorithmes de Prendergast *et al.* (1997) afin de modéliser l'ostéogenèse au sein d'un implant poreux en titane. De plus, notre modèle sera comparé à l'aide d'expérimentations animales *in vivo* réalisées sur des brebis (chapitre II).

2 Modèle simplifié 2D

Dans cette section, nous proposons un modèle en éléments finis en 2D s'appuyant sur l'étude animale décrite au chapitre II, qui vise à évaluer l'ostéogenèse au sein d'un implant poreux en titane implanté dans la mandibule d'une brebis durant douze semaines. Le modèle décrit l'activité cellulaire (*i.e.* la migration et la prolifération des cellules) par des équations de diffusion couplées avec le comportement mécanique du problème à travers les directions principales et les contraintes principales. A la fin du processus de régénération osseuse, qui est de douze semaines dans notre cas spécifique (den Boer *et al.*, 1999), la validation est effectuée de deux manières différentes. Tout d'abord, nous comparons nos résultats numériques de manière qualitative en termes de densité cellulaire et de répartition du tissu osseux nouvellement formé aux données histologiques obtenues sur l'hémimandibule implantée. Ensuite, nous évaluons quantitativement la consistance des mêmes résultats en effectuant une simulation de flexion sur l'hémimandibule et en la comparant à l'essai de flexion expérimental correspondant (chapitre II).

2.1 Le modèle

2.1.1 Etude expérimentale

Pour le développement du modèle numérique, trois hémimandibules de brebis provenant de l'étude expérimentale présentée au chapitre II ont été utilisées :

— deux hémimandibules d'une même brebis sacrifiée juste après l'opération, à savoir une hémimandibule non-implantée (NI-0) et une implantée avec un scaffold (I-0) (Figure IV.10) ;

— une hémimandibule implantée avec un scaffold (I-12) provenant d'une brebis sacrifiée douze semaines après l'opération.

Ces trois hémimandibules ont été testées en flexion simple et le protocole expérimental utilisé est celui présenté au chapitre II (section II.2). Pour rappel, lors de l'essai de flexion simple, la partie proximale de l'hémimandibule est encastrée dans du PMMA tandis qu'un déplacement de 2mm/min est imposé à l'extrémité opposée jusqu'à fracture. Une technique de corrélation d'images est alors utilisée afin de mesurer les déplacements de la fibre neutre de l'hémimandibule durant l'essai.

Enfin, une analyse hystologique a été réalisée sur l'hémimandibule implantée douze semaines après l'opération via le protocole présenté au chapitre II (section II.4).

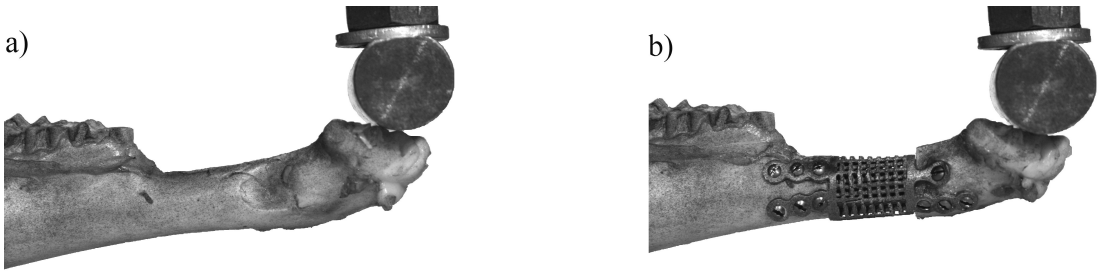


FIGURE IV.10. Les deux hémimandibules NI-0 (a) et I-0 (b) provenant de la même brebis sacrifiée juste après l'opération (t=0). Le scaffold a été implanté juste après la résection de la partie non-dentée de l'hémimandibule (b).

2.1.2 Modèle éléments finis mécanobiologique

Le partie mécanobiologique du modèle EF permet de simuler la croissance osseuse au sein de l'implant poreux en titane implanté sur l'hémimandibule. Puisque la mandibule est considérée comme un os plat, nous prenons uniquement en compte l'ossification primaire, qui, contrairement à l'ossification endochondrale, ne nécessite pas une ébauche cartilagineuse.

La géométrie 2D représente la vue sagittale médiane de l'hémimandibule (Figure IV.10b) et a été obtenue à partir des photos de la corrélation d'images. L'hémimandibule est constituée de deux domaines osseux sains, l'extrémité proximale $\Sigma_{b,p}$ et l'extrémité distale $\Sigma_{b,d}$ et d'un domaine central composé du scaffold Σ_s, des deux interfaces périoste/scaffold Σ_g, et des quatre interfaces os/scaffold Σ_{ij} (l'indice j indique le numéro de l'interface). Les domaines Σ_s et Σ_{ij} ont été représentés par des fonctions caractéristiques h_s et h_{ij} spécifiques (Annexe C1).

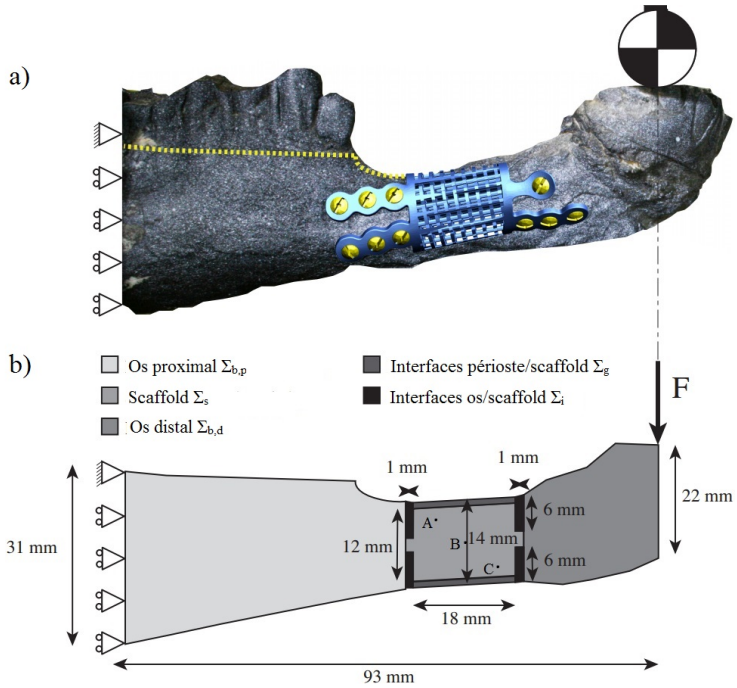


FIGURE IV.11. a) L'hémimandibule I-12 et b) la géométrie de l'hémimandibule EF implantée : les dimensions, les conditions aux limites et les domaines. A, B et C sont les trois points utilisés pour évaluer la concentration c_m lors de l'étude de sensibilité (Annexe C2).

On considère que chaque domaine est constitué d'un matériau élastique linéaire isotrope. Pour les domaines $\Sigma_{b,p}$ et $\Sigma_{b,d}$, les modules d'Young homogénéisés ($E_{b,p}$ et $E_{b,d}$ respectivement) ont été déduits de la courbe expérimentale de flexion de la fibre neutre de l'hémimandibule à l'aide du modèle poutre présenté au chapitre II (section II.2.3.3). Pour Σ_s, Σ_{ij} et Σ_g, nous supposons qu'à la configuration initiale ils sont remplis d'un tissu granulaire, qui sera progressivement remplacé par de l'os durant les douze semaines. Par conséquent, E_s, E_{ij} et E_g varient en fonction du temps et de la minéralisation osseuse et sont définis comme suit :

$$E_s = (E_{s,0}(1-\phi_{s,0}) + \phi_{s,0}(E_t(1-c_m h_{\tau_m}) + E_b c_m h_{\tau_m}))h_s \tag{IV.9}$$

$$E_{ij} = (E_t(1-c_m h_{\tau_m}) + E_b c_m h_{\tau_m})h_{ij} \tag{IV.10}$$

$$E_g = E_t(1-c_m h_{\tau_m}) + E_b c_m h_{\tau_m} \tag{IV.11}$$

où $E_{s,0}$ est le module d'Young initial du scaffold, E_t et E_b sont respectivement les modules d'Young du tissue granulaire et de l'os nouvellement formé, $\phi_{s,0}$ la porosité initiale du scaffold et c_m la concentration des cellules mésenchymateuses qui est définie comme étant la fraction de cellules mésenchymateuses au sein du scaffold. h_{τ_m} est la fonction caractéristique qui permet d'initialiser le processus de minéralisation (Annexe C1). En effet, les ostéoblastes ne sont pas directement modélisés, nous considérons alors que la minéralisation débute après quatorze jours de maturation τ_m des cellules mésenchymateuses (Malaval *et al.*, 1999) et dure approximativement vingt jours (Eriksen *et al.*, 1986). Ainsi, la fraction d'os minéralisé m_b au sein du scaffold est définie par :

$$m_b = c_m h_{\tau_m} \tag{IV.12}$$

Nous considérons que c_m et m_b sont normalisées et peuvent varier entre 0 et 1.

Durant la simulation, une liaison plane est appliquée à la frontière proximale de l'hémimandibule, seul le point supérieur est fixé, alors que la frontière distale est soumise à un effort constant afin de simuler la mastication de la brebis (Thomason *et al.*, 2001) (Figure IV.11b).

Nous allons maintenant présenter les équations de diffusion qui décrivent l'évolution de la concentration des cellules mésenchymateuses c_m au sein des différents domaines. Dans les domaines $\Sigma_{b,p}$ et $\Sigma_{b,d}$, nous considérons que c_m est constante est égale à la concentration initiale $c_{m,0}$ au cours du temps, tandis que des conditions de Robin sont imposées sur les frontières $\partial\Sigma_{b,p}$ et $\partial\Sigma_{b,d}$ afin de reproduire la prolifération des cellules à l'extérieur du système. L'équation de diffusion s'écrit alors

$$\frac{\partial c_m}{\partial t} = \underbrace{\mathrm{div}(\boldsymbol{D_{m,b}}\ \nabla c_m)}_{\text{migration}} \text{ dans } \Sigma_{b,p} \text{ et } \Sigma_{b,d} \tag{IV.13}$$

$$(\boldsymbol{D_{m,b}}\ \nabla c_m, \boldsymbol{n}) = -\gamma(c_{m,0} - c_m) \text{ sur } \partial\Sigma_{b,p} \text{ et } \partial\Sigma_{b,d} \tag{IV.14}$$

où $(\mathbf{a},\mathbf{b})$ définit le produit scalaire de deux vecteurs a et b, γ est une constante et $\boldsymbol{n}$ est la normale sortante aux frontières externes. $\boldsymbol{D_{m,b}}$ est un tenseur qui couple la concentration c_m aux containtes et aux directions principales comme suit

$$\boldsymbol{D_{m,b}} = \alpha_b \boldsymbol{I} + \beta_b(\sqrt{|\sigma_I|}\boldsymbol{\phi_{\sigma I}} \otimes \boldsymbol{\phi_{\sigma I}} + \sqrt{|\sigma_{II}|}\boldsymbol{\phi_{\sigma II}} \otimes \boldsymbol{\phi_{\sigma II}}) \tag{IV.15}$$

avec α_b et β_b des constantes spécifiques et $\boldsymbol{\phi_{\sigma I}}$ et $\boldsymbol{\phi_{\sigma II}}$ les directions des contraintes principales σ_I et σ_{II}. $|.|$ et $\otimes$ définissent respectivement la valeure absolue et le produit tensoriel.

L'évolution de c_m au sein du scaffold est définie par l'équation de diffusion suivante

$$\frac{\partial c_m}{\partial t} = \underbrace{\mathrm{div}(\boldsymbol{D_{m,s}}\ \nabla\ c_m)}_{\text{migration}} + \underbrace{P_m}_{\text{prolifération}} \tag{IV.16}$$

où les deux termes à droite décrivent respectivement les processus de migration et de prolifération. Tout comme dans l'équation IV.15, $\boldsymbol{D_{m,s}}$ est couplé à la mécanique du problème comme suit

$$\boldsymbol{D_{m,s}} = \alpha_s \boldsymbol{I} + \beta_s(\sqrt{|\sigma_I|}\boldsymbol{\phi_{\sigma I}} \otimes \boldsymbol{\phi_{\sigma I}} + \sqrt{|\sigma_{II}|}\boldsymbol{\phi_{\sigma II}} \otimes \boldsymbol{\phi_{\sigma II}}) \tag{IV.17}$$

où α_s et β_s sont des constantes spécifiques.

La prolifération des cellules mésenchymateuses P_m est exprimée par

$$P_m = P_{m,0}(1 - c_m)c_m \tag{IV.18}$$

avec $P_{m,0}$ le taux de production des cellules mésenchymateuses.

La migration des cellules mésenchymateuses s'effectue depuis les domaines osseux proximal et distal mais également depuis le périoste. Ainsi, les équations de diffusion présentées précédemment sont couplées avec une condition de Robin sur la frontière du périoste $\partial\Sigma_p$

$$(\boldsymbol{D_{m,s}}\ \nabla c_m, \boldsymbol{n}) = -\gamma(c_{m,0} - c_m) \text{ sur } \partial\Sigma_p \tag{IV.19}$$

2.2 Résultats

2.2.1 Résultats expérimentaux

Comme mentionné dans la section IV.2.1, un essai de flexion simple a été réalisé sur trois hémimandibules : NI-0, I-0 et I-12. Les courbes de déflections des fibres neutres des trois hémimandibules sont représentées sur la Figure IV.12.

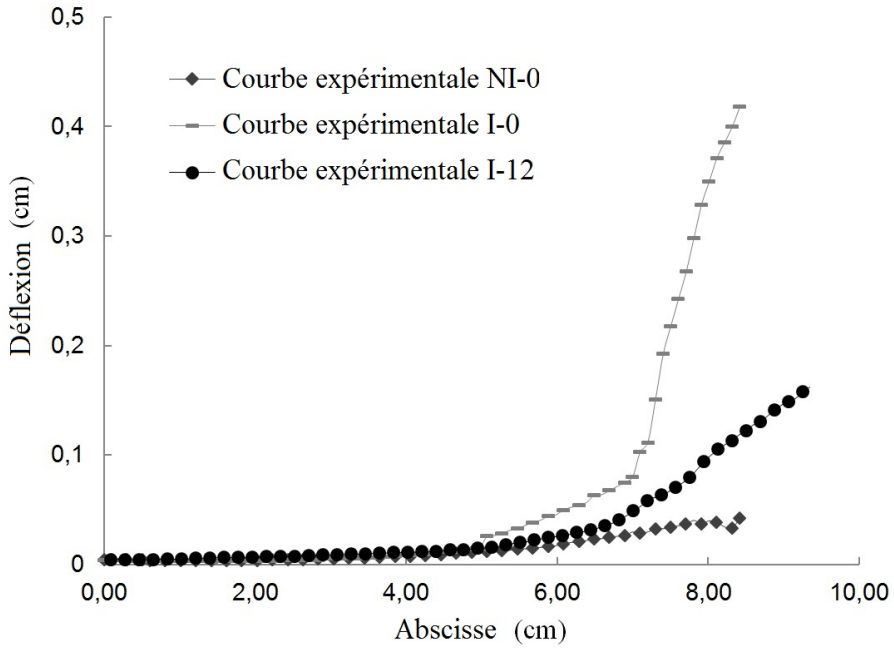


FIGURE IV.12. Courbes expérimentales de déflection des fibres neutres des hémimandibules NI-0 et I-0 à t=0 et de I-12 à t=12 semaines.

Tout d'abord, il est possible d'observer une nette différence entre les deux courbes NI-0 et I-0. En effet, pour NI-0 la courbe est quasiment une droite, tandis que la courbe I-0 présente deux changements locaux de pente qui correspondent respectivement aux interfaces os/scaffold proximale et distale. Enfin, en comparant la courbe I-0 à $t = 0$ à la courbe I-12 à $t = 12$ semaines, nous pouvons constater que la déflection est moins importante pour I-12 que pour I-0.

Ces résultats confirment que (i) le scaffold ne soutient pas la totalité de la charge et (ii) la colonisation cellulaire et la minéralisation osseuse affectent la réponse mécanique globale du système via l'augmentation du module d'Young au sein du scaffold et aux interfaces os/scaffold proximale et distale.

2.2.2 Résultats numériques

La simulation numérique a été réalisée sous le logiciel COMSOL multiphysics 3.5a. Les principaux paramètres relatifs au modèle tels que ceux associés au comportement mécanique du système et à l'activité cellulaire sont reportés dans le Tableau IV.1.

TABLE IV.1. Paramètres du modèle numérique

Variable	Symbole	Valeur	Unité	Référence
Module d'Young du domaine osseux proximal	$E_{b,p}$	6500	MPa	Déduit de la corrélation d'images
Module d'Young du domaine osseux distal	$E_{b,d}$	300	MPa	Déduit de la corrélation d'images
Module d'Young initial du scaffold	$E_{s,0}$	60	GPa	Déduit de Barbas *et al.* (2012)
Module d'Young de l'os néo-formé	E_b	200	MPa	Déduit de Nafei *et al.* (2000)
Porosité initiale du scaffold	$\Phi_{s,0}$	0.53		Barbas *et al.* (2012)
Constante de Robin	γ	$1e^{-7}$	m^2/s	
Concentration initiale des cellules mésenchymateuses	$c_{m,0}$	0.98		
Constante de diffusion dans le domaine osseux	α_b	$1e^{-20}$	m^2/s	
Constante de diffusion dans le domaine osseux	β_b	$3e^{-13}$	m^2/s	
Constante de diffusion dans le scaffold	α_s	$1e^{-20}$	m^2/s	
Constante de diffusion dans le scaffold	β_s	$3e^{-15}$	m^2/s	
Le taux de production des cellules mésenchymateuses	$P_{m,0}$	$2e^{-9}$	s^{-1}	
Le temps de maturation des cellules mésenchymateuses	τ_m	14	jours	Malaval *et al.* (1999)

Sur la Figure IV.13, les résultats à la fin des douze semaines sont représentés. La concentration des cellules mésenchymateuses c_m varie entre 0,3 au centre du scaffold et 1 le long des frontières extérieures du scaffold (figure IV.13a). Plus spécifiquement, aux points A, B et C (Figure IV.11b), la concentration c_m est respectivement égale à 0.61, 0.36 et 0.6. Puisque le processus de minéralisation ne commence qu'après deux semaines de maturation des cellules mésenchymateuses et dure environ trois semaines (section IV.2.1.2), on observe une minéralisation osseuse complète (*i.e.* m_b égale à 1) à environ cinq semaines (Figure IV.13b). Nous remarquons que la répartition des cellules mésenchymateuses et du tissu osseux minéralisé sont très similaires et ont lieu depuis les frontières extérieures vers le centre du scaffold. De plus, les quatre interfaces os/scaffold Σ_{ij}, qui étaient initialement remplies d'un tissu granulaire, sont maintenant complètement minéralisées. Ainsi, d'après l'équation IV.9, la rigidité globale du scaffold a augmenté au cours de la simulation.

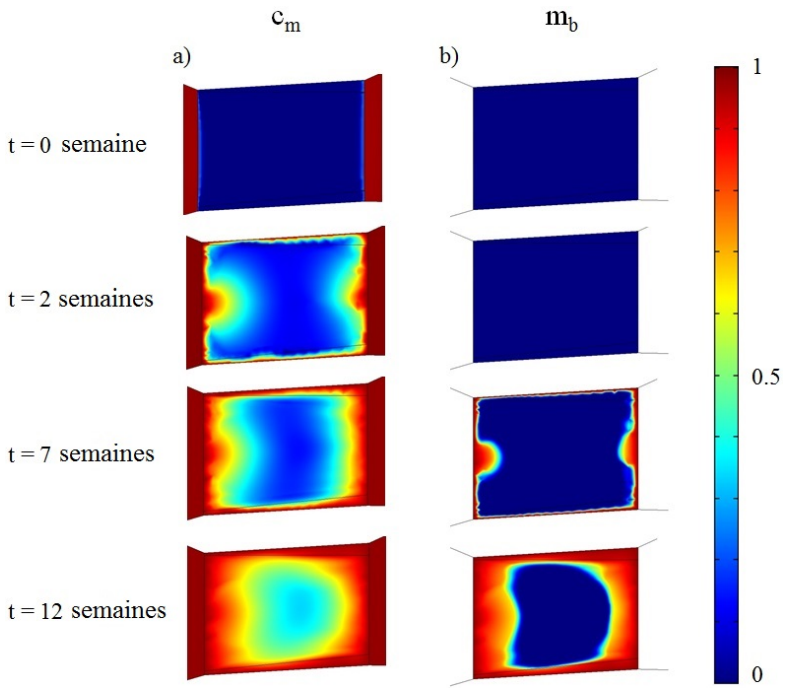


FIGURE IV.13. Evolutions au cours du temps de la concentration normalisée c_m (a) et de la fraction du tissu osseux normalisé m_b (b) au sein du scaffold prédites par la simulation numérique.

Sur la Figure IV.14, une vue sagittale de la section médiane du scaffold obtenue lors de l'examen histologique est représentée. Nous distinguons l'os minéralisé (bleu), réparti à la périphérie du scaffold, du tissu fibreux (violet) présent au centre de l'implant.

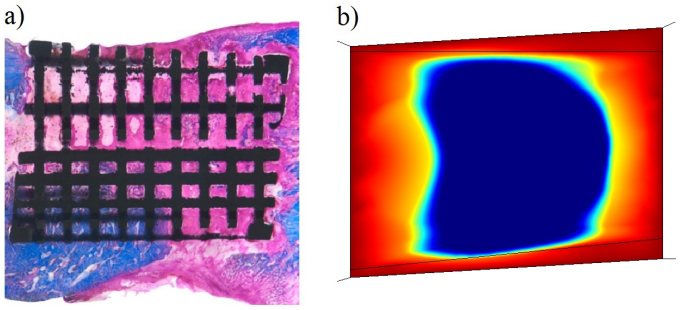


FIGURE IV.14. a) Examen histologique du scaffold : section médiane teinte au trichrome de Masson-Goldner (os minéralisé en bleu et tissu fibreux en violet). b) Fraction du tissu osseux m_b à t=12 semaines prédite par le modèle numérique.

Par conséquent, nous pouvons conclure que nos résultats numériques sont qualitativement en accord avec les données histologiques. Le rapport volume d'os/volume total obtenu lors de l'analyse histologique est de 62%. Malheureusement, une comparaison directe avec nos résultats numériques n'est pas possible puisque i) le modèle EF est en 2D et ii) les pores du scaffold ne sont pas modélisés physiquement. Néanmoins grâce à une routine Matlab, nous avons pu mesurer le rapport surface de l'os/surface totale sur la Figure IV.14a et avons obtenu la valeure de 27%. Concernant le modèle EF, nous considérons que le tissu osseux est entièrement minéralisé lorsque m_b (Equation V.29) est supérieur à 0.8. Ainsi, la valeur numérique obtenue après douze semaines est de 29% (Figure IV.14b). Nous pouvons donc conclure que nos résultats numériques sont quantitativement et qualitativement en accord avec les données histologiques.

2.2.3 Comparaison du modèle EF et de l'essai de flexion simple à 12 semaines

L'essai de flexion simple effectué sur l'hémimandible de brebis douze semaines après l'opération (I-12) nous a permis de montrer la cohérence du modèle EF. Sur la Figure IV.15, les courbes expérimentale et numérique de déflection de l'hémimandible I-12 sont représentées. Pour les deux, la déflection maximale est atteinte au point où la force est appliquée. Néanmoins, la déflection maximale est de 1.62 mm pour la courbe expérimentale et de 1.46 mm pour la courbe numérique. De plus, on peut observer deux changements locaux de la pente de la courbe qui correspondent aux interfaces os/scaffold proximale et distale. Un tel comportement est dû principalement à la faible rigidité de l'os nouvellement formé au regard de celle de l'os proximal et distal.

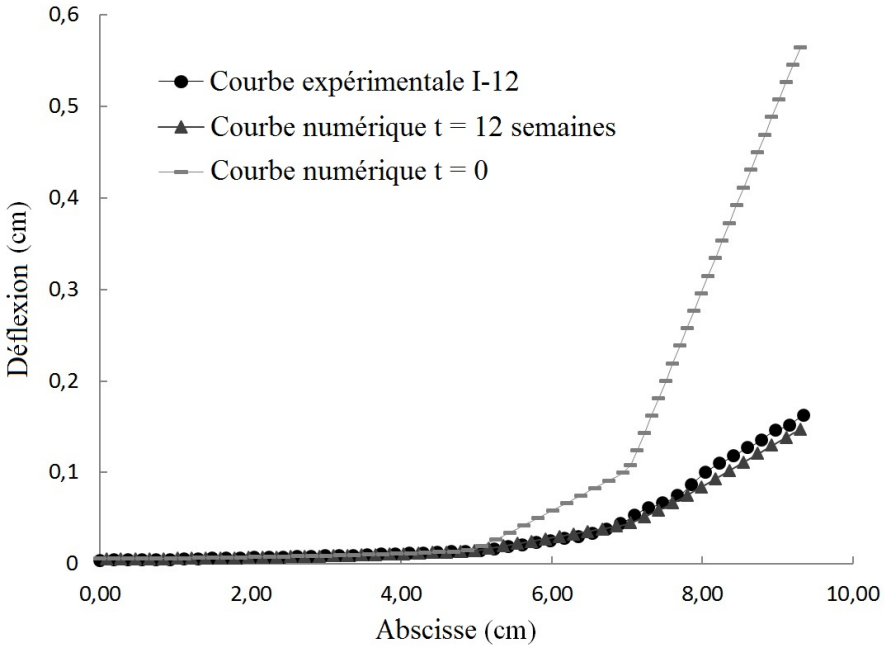


FIGURE IV.15. Courbes numériques (t=0 et 12 semaines) et expérimentales (t=12 semaine) de déflection de l'hémimandibule I-12.

Enfin, sur la Figure IV.15, la courbe de déflection du modèle EF à l'instant initial (t=0) est également représentée. Nous remarquons alors que la déflection maximale est quatre fois plus grande que celle obtenue après douze semaines (5.65 mm par rapport à 1.46 mm, respectivement). Cette différence est principalement due à la croissance osseuse au sein du scaffold mais aussi aux interfaces os/scaffold, qui augmentent la rigidité globale de la structure.

2.3 Discussion

Dans la littérature, la plupart des modèles n'ont pas été validés (Andreykiv *et al.*, 2005; Adachi *et al.*, 2006; Andreykiv *et al.*, 2008; Byrne *et al.*, 2007; Liu et Niebur, 2008) ou ont été validés par des tests expérimentaux réalisés sur de petits animaux (par exemple des lapins ou des rats) étant donné leur taille et leur coût qui rendent le protocole expérimental plus facile (Sanz-Herrera *et al.*, 2008b, 2009; Roshan-Ghias *et al.*, 2011). Néanmoins, les propriétés osseuses de ses animaux sont très différentes de celles de l'homme (Pearce *et al.*, 2007). Par exemple, le temps caractéristique de remodelage osseux chez le lapin est quatre fois plus court que chez l'humain (Sanz-Herrera *et al.*, 2008b). Ainsi, notre modèle est directement dérivé d'une expérimentation animale réalisée sur de plus gros animaux tels que les brebis. En effet, le modèle ovin a largement été utilisé lors de travaux de recherche sur la réparation de defects osseux, la distraction ostéogénique, l'ostéoporose ou encore l'arthrose (Willie *et al.*, 2004), et a été indiqué comme un modèle valide pour l'étude du processus de remodelage osseux chez l'humain (den Boer *et al.*, 1999; Pearce *et al.*, 2007). Le modèle 2D EF proposé ici permet de

simuler l'ostéogenèse au sein d'un implant poreux en titane implanté sur une hémimandibule de brebis durant douze semaines.

La migration cellulaire et la croissance osseuse au sein du scaffold sont décrites par des équations de diffusion (Andreykiv *et al.*, 2005; Kelly et Prendergast, 2006; Liu et Niebur, 2008; Andreykiv *et al.*, 2008; Sanz-Herrera *et al.*, 2008b; Roshan-Ghias *et al.*, 2011). En outre, l'activité des cellules mésenchymateuses est directement couplée à l'environnement mécanique du problème puisque la migration cellulaire suit les directions principales des contraintes. Une telle hypothèse implique que la croissance osseuse débute depuis les frontières externes du scaffold vers son centre, ce qui est en accord avec une étude précédente (Fujibayashi *et al.*, 2003). Le modèle a été corrélé à des données expérimentales. En effet, une comparaison qualitative entre nos résultats numériques et les observations histologiques a été faite en termes de répartition cellulaire et de tissus osseux. Le modèle numérique a également été quantitativement comparé aux résultats expérimentaux obtenus à partir d'un essai quasi-statique effectué sur une hémimandible de brebis après douze semaines d'implantation du scaffold. Bien qu'une seule hémimandibule ait été utilisée pour valider notre modèle, l'analyse EF peut être tout de même considérée comme un outil utile et pertinent capable de prévoir la régénération osseuse au sein d'un scaffold, puisque les résultats numériques semblent être en accord avec les résultats expérimentaux.

Néanmoins, afin de développer ce modèle, certaines hypothèses ont été faites. Tout d'abord, une géométrie 2D simplifiée a été utilisée pour représenter l'hémimandible implantée. Une représentation en 3D du système pourrait conduire à une distribution des contraintes plus réaliste, qui pourrait alors influencer l'activité des cellules et donc la régénération osseuse. En effet, les observations histologiques ont mis en avant qu'il y avait plus d'os nouvellement formé sur la région linguale du scaffold que sur la région externe.

Deuxièmement, la différentiation cellulaire des cellules mésenchymateuses n'est, ici, pas régulée par un *stimulus* biomécanique qui pourrait alors être fonction de la vitesse du fluide interstitiel et des contraintes de cisaillement (Prendergast *et al.*, 1997) ou encore de l'énergie de déformation (Sanz-Herrera *et al.*, 2008b, 2009). Un tel *stimulus* nous permettrait de prendre en compte tous les types de cellules impliqués dans l'ossification intramembranaire (c'est-à-dire les fibroblastes et les ostéoblastes).

Enfin, nous n'avons pas encore considéré les propriétés intrinsèques du scaffold tels que ses pouvoirs ostéoconducteur et ostéoinducteur.

2.4 Conclusion

Dans ce chapitre, un modèle numérique multi-échelle et multi-physique 2D en éléments finis basé sur des expérimentations animales (chapitre II) et capable de prédire la formation des tissus osseux au sein des scaffolds en titane a été présenté. Ce modèle a été comparé à des données expérimentales à partir des observations histologiques et des essais quasi-statiques. Bien qu'une seule hémimandibule ait été utilisée pour valider notre modèle, la simulation numérique peut être tout de même considérée comme un outil utile et pertinent capable de prévoir la régénération osseuse au sein d'un scaffold.

Dans le chapitre suivant (chapitre V), un modèle plus complet et plus réaliste en 3D couplant la poroélasticité et la méchanobiologie (Prendergast *et al.*, 1997) est présenté.

CHAPITRE V

MODÉLISATION EN 3-DIMENSIONS

L'objectif de ce chapitre est d'approfondir les modèles de poroélasticité et d'ostéogenèse présentés aux chapitres III et IV. Ainsi, dans un premier temps, le modèle poroélastique sera appliqué à la géométrie réelle d'une hémimandibule de brebis obtenue à partir d'un CT scan. Puis, dans un deuxième temps, un modèle d'ostéogenèse en 3D combinant les éléments finis, la théorie de la poroélasticité et l'algorithme de différenciation de Prendergast *et al.* (1997) sera présenté.

Sommaire

1 Géométrie 3D d'une hémimadibule de brebis 124

2 Modèle poroélastique 124

2.1 Matériel et méthode 124

2.2 Résultats et discussion 125

2.3 Conclusion et perspectives 132

3 Modèle d'ostéogenèse 132

3.1 Matériel et méthode 132

3.1.1 Géométrie et propriétés mécaniques 132

3.1.2 Poroelasticité 133

3.1.3 Activité cellulaire 133

3.1.4 Algorithme 136

3.2 Résultats préliminaires 137

3.3 Conclusion et perspectives 138

1 Géométrie 3D d'une hémimadibule de brebis

La géométrie 3D d'une hémimandibule de brebis a été obtenue à partir de la reconstruction 3D de l'hémimandibule utilisée pour l'obtention des design des implants présentés au chapitre II.

Sous 3-matic (Leuven, Belgique), les molaires et les incisives ainsi que la partie proximale de l'hémimandibule correspondant à l'articulation temporo-mandibulaire ont été sectionnées par des plans puis supprimées. De plus, l'enveloppe de l'hémimandibule a été lissée afin de supprimer les irrégularités tel que le trou du nerf mandibulaire. L'hémimandibule a ensuite été sectionnée par deux plans afin d'obtenir les surfaces supérieure et inférieure où seront appliquées les conditions aux limites du modèle de poroélasticité. Enfin, le maillage volumique de l'hémimandibule a été généré puis exporté sous format COMSOL (Figure V.1). Le maillage comporte environ 10 000 éléments (tétraèdre).

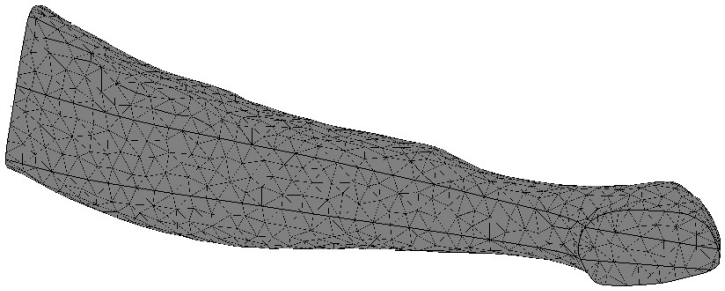


FIGURE V.1. Maillage volumique de l'hémimandibule de brebis obtenue sous 3-Matic (Leuven, Belgique) et importé sous COMSOL multiphysics 3.5a.

2 Modèle poroélastique

Ce modèle se situe dans la continuité du chapitre III qui définie les équations de la théorie de poroélasticité qui sont appliquées à la géométrie réelle de l'hémimandibule de brebis. Ainsi dans un premier temps, les principales équations régissant le comportement mécanique ainsi que les conditions aux limites appliquées à l'hémimandibule sont rappelées. Puis, la pression est calculée au sein de l'hémimandibule pour différentes valeurs des paramètres T, la fréquence adimensionnelle et η, le coefficient d'écoulement. Enfin, l'évolution de la pression est comparée à celle obtenue au sein de la poutre trapézoïdale.

2.1 Matériel et méthode

L'hémimandibule est encastrée et soumise à un effort F cyclique appliqué sur les incisives (Figure V.2) et définie par

$$F(t) = F_0 sin(\omega t) \tag{V.1}$$

Les équations de poroélasticité présentées au chapitre III sont appliquées à la géométrie réelle de l'hémimandibule de brebis afin de décrire son comportement mécanique. Pour rappel, les deux principales équations sont

$$\boldsymbol{\sigma} = \bar{\boldsymbol{\sigma}} - \alpha p_f \boldsymbol{I} \tag{V.2}$$

$$\left[\frac{\phi}{\kappa_f} + \frac{\alpha - \phi}{\kappa_s}\right]\frac{\partial p_f}{\partial t} - \text{div}\left(\frac{K}{\mu_f}\nabla p_f\right) = -\frac{\partial}{\partial t}(\text{Tr}(\alpha\boldsymbol{\epsilon})) \tag{V.3}$$

Les conditions aux limites sont les mêmes qu'au chapitre III. Le gradient de pression du fluide sur les surfaces inférieure et supérieure de l'hémimandibule (surfaces grises sur la figure V.2) sont définies comme suit :

$$\frac{\partial p_f}{\partial y} = \pm \frac{\eta p_f(t, \pm d_t(x))}{d_{t,max}} \tag{V.4}$$

où $d_{t,max}$ correspond à la hauteur de la section droite la plus grande de l'hémimandibule.

Sur les autres surfaces de l'hémimandibule aucun flux entrant ou sortant n'est autorisé (surfaces blanches sur la figure V.2).

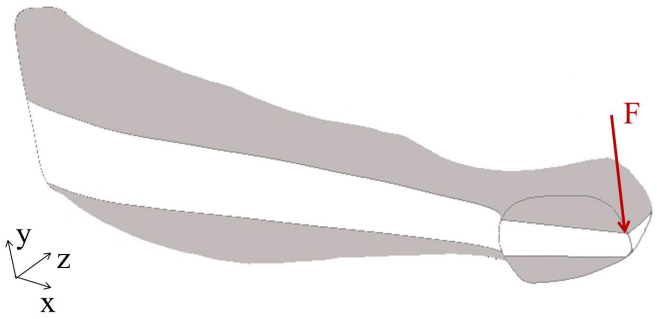


FIGURE V.2. Géométrie et conditions aux limites de l'hémimandibule.

Enfin, les paramètres mécaniques de l'hémimandibule sont les mêmes que ceux des poutres présentés au chapitre III (Tableau III.1).

2.2 Résultats et discussion

Dans cette section, l'évolution de la pression du fluide au cours du temps au sein de l'hémimandibule va être évaluée puis comparée aux résultats obtenus pour la poutre trapézoïdale (section III.2.2.2). Ainsi, la pression du fluide à travers l'épaisseur de l'hémimandibule est calculée sous la forme adimensionnelle introduite par Zhang et Cowin (1994) suivante

$$P_f(\tau, Y) = \frac{2p_f(t, y)\Psi d}{N_0} \tag{V.5}$$

La pression du fluide P_f a ensuite été tracée pour différentes valeurs des deux paramètres : le coefficient de fuite η et la fréquence adimensionnelle T.

La Figure V.3 montre l'évolution de la pression du fluide P_f à travers l'épaisseur d'une section de l'hémimandibule calculée à huit instants équitablement répartis sur une période de mastication, soit pour des instants compris entre $\frac{9\pi}{4}$ s et 4π s par pas de $\frac{\pi}{4}$ s. Tout comme la poutre trapézoïdale, la section choisie se situe à 10 cm du point d'application de l'effort. Il est possible d'observer la variation de P_f lorsque l'on fait varier le coefficient d'écoulement η et de la fréquence adimensionnelle T. Sur la Figure V.3a, nous pouvons observer l'évolution de la pression P_f à travers l'épaisseur de la poutre pour $T = 0,1$ et $T = 100$ avec $\eta = 1$, tandis que sur la Figure V.3b P_f est tracée pour un coefficient d'écoulement η infini et $T = 0,1$ et 100.

Les allures des courbes sont identiques à celles obtenues pour la poutre trapézoïdale à section elliptique (Figure III.10). On retrouve le profil anti-symétrique des courbes autour de Y = 0, caractéristiques du type de chargement, à savoir un effort tranchant.

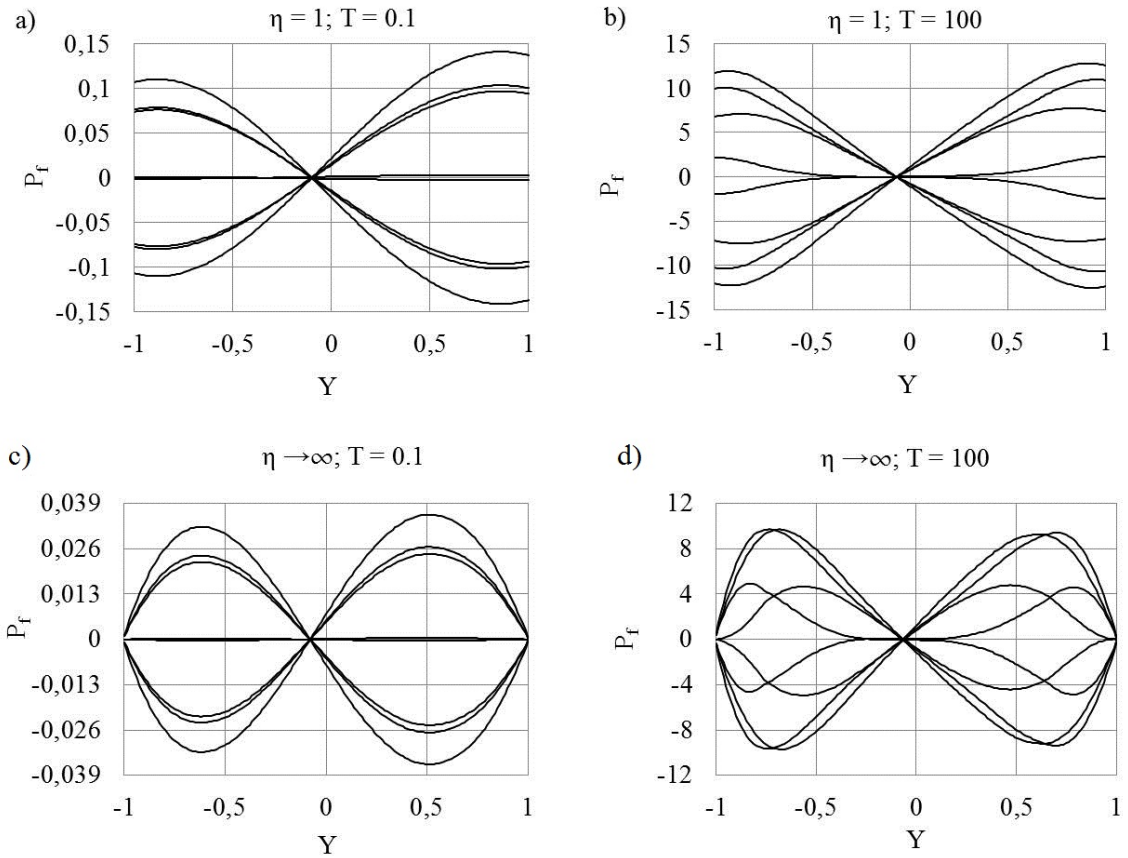


FIGURE V.3. Pression du fluide interstitiel P_f à travers l'épaisseur de l'hémimandibule : a) $T = 0.1$ et $\eta = 1$, b) $T = 100$ et $\eta = 1$ c) $T = 0.1$ et $\eta \to \infty$ et d) $T = 100$ et $\eta \to \infty$.

De plus, les mêmes observations peuvent être faites concernant l'influence des paramètres T et η : i) plus η augmente plus la pression se rapproche de zéro au niveau des surfaces supérieures et inférieures (Figure V.3c et d) et ii) plus T augmente plus la pression P_f augmente (Figure V.3b et d).

Enfin, les valeurs maximale et minimale de la pression du fluide P_f sont également obtenues pour $\eta = 1$ et T=100 (Figure V.3b) et $\eta \to \infty$ et T = 0.1 (Figure V.3c) et valent respectivement, 0.036 et 12. Ces deux valeurs adimensionnelles correspondent à une pression p_f de 2.1 x10^5 Pa et 430 Pa, respectivement.

L'amplitude de la pression est quant à elle légèrement plus élevée que celle obtenue avec la poutre trapézoïdale. Cette différence est sûrement dûe à la différence de géométrie entre les deux. La hauteur de la section droite de l'hémimandibule est en général plus petite que celle de la poutre trapézoïdale. Les déformations et donc la pression au sein de l'hémimandibule sont alors plus importantes.

La Figure V.4 présente l'évolution des pression p_f au sein des régions supérieure et inférieure de la poutre trapézoïdale et de l'hémimandibule en fonction de la coordonnée x.

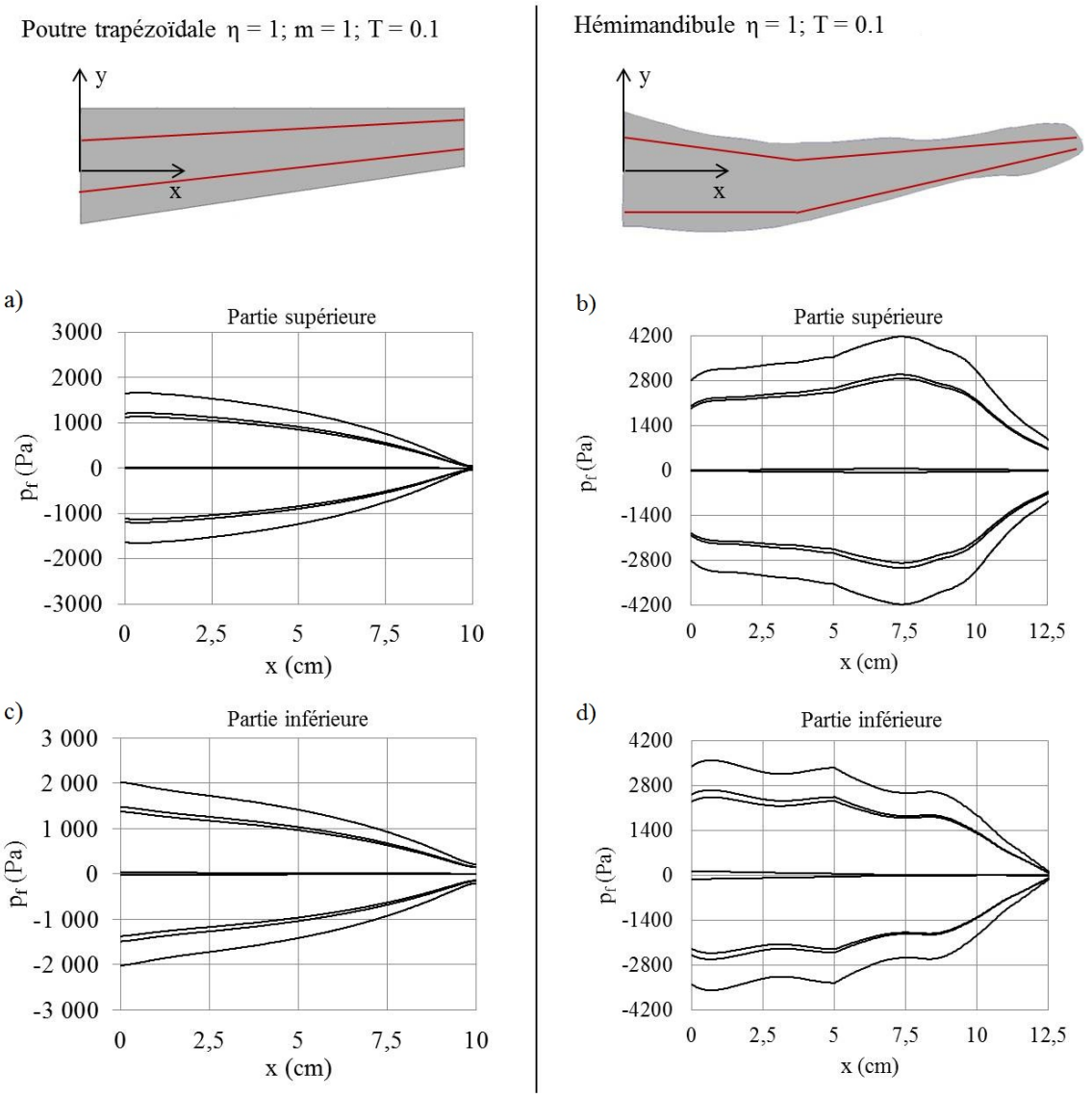


FIGURE V.4. Pression du fluide interstitiel p_f en fonction de x suivant les lignes rouges : au sein de la poutre trapézoïdale à section elliptique (a et c) et au sein de l'hémimandibule (b et d).

Comme observé au sein de la poutre trapézoïdale (Figure V.4a et c), la pression du fluide p_f au sein de l'hémimandibule dépend de x (Figure V.4b et d). Cependant, contrairement à la poutre trapézoïdale, la pression en partie supérieure (au dessus de la fibre neutre, Figure V.4b) et en partie inférieure (en dessous de la fibre neutre, Figure V.4d) de l'hémimandibule ne présente pas exactement la même évolution. En effet, contrairement à la pression au sein de la région inférieure, la pression au sein de la région supérieure ne diminue pas continuellement au fur et à mesure que la coordonnée x augmente. Au sein de la partie supérieure, on remarque qu'elle est quasiment constante entre l'encastrement et la section situé à 5 cm, puis elle augmente progressivement pour atteindre un maximum aux alentours de 7,5 cm. Enfin, elle diminue jusqu'à l'extrémité de l'hémimandibule et se rapporche d'une pression nulle.

Pour mettre en évidence la différence entre les évolutions des pressions au sein des régions supérieure et inférieure de l'hémimandibule en fonction de la coordonnée x, la pression du fluide p_f a été calculée à travers l'épaisseur de 6 sections équiréparties le long de l'hémimandibule. Ainsi, la première section est située à l'encastrement de la poutre ($x = 0$, Figure V.5a) et la dernière à l'extrémité opposée de la poutre ($x = 12.5cm$, Figure V.5f). L'intervalle entre deux sections successives est de 2.5 cm.

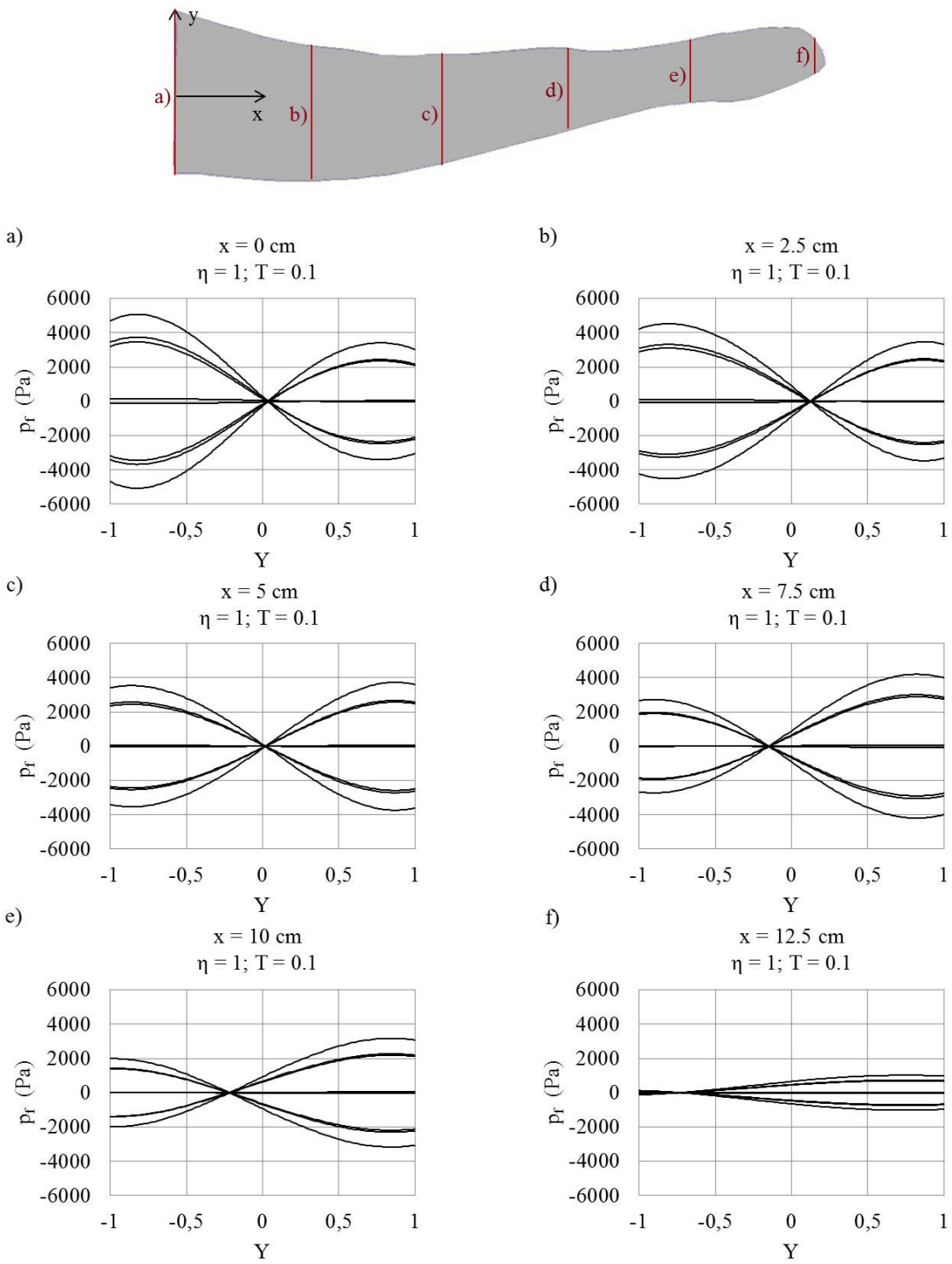


FIGURE V.5. Pression du fluide interstitiel à travers l'épaisseur de 6 sections équiréparties (lignes rouges) le long de l'hémimandibule.

Comme observée au sein de la poutre trapézoïdale, la pression ne s'annule pas tout à fait au niveau de la fibre neutre de l'hémimandibule (Y = 0). De plus, on remarque qu'entre l'encastrement (x = 0) et la section situé à 5 cm (Figure V.5a et b), la pression au sein de la région inférieure (pour $Y < 0$) est plus élevée qu'au sein de la région supérieure (pour $Y > 0$). De plus, dans ce cas, la pression s'annule pour des valeurs positives de Y. En revanche, au niveau de la section située à 5 cm (Figure V.5c), les pressions sont égales et la courbe présente une symétrie en Y = 0 ou la pression s'annule. Enfin, pour les sections comprises entre 5 et 12.5 cm (Figure V.5d, e et f), la pression est plus élevée au sein de la partie supérieure qu'inférieure. On retrouve également les observations faites précédemment, la pression au sein

de la région inférieure ($Y < 0$) diminue au fur et à mesure que la coordonnée x augmente, alors que celle au sein de la partie supérieure ($Y > 0$) est quasiment constante jusqu'à 5 cm puis augmente jusqu'à atteindre un maximum à 7.5 cm pour finalement diminuer et se rapprocher de 0 où l'effort tranchant est appliqué.

Ces différences d'évolution entre la pression au sein de la poutre trapézoïdale et celle au sein l'hémimandibule peuvent être expliquées par les différences de géométrie. Par exemple pour l'hémimandibule, la pression maximale au sein de la région supérieure de l'hémimandibule est atteinte aux alentours de 7,5 cm (Figure V.5d) et correspond à un rétrécissement brutal de la section (Figure V.6). Plus particulièrement, cette zone est la frontière entre la première prémolaire et le début de la zone non dentée. En revanche la courbure de l'hémimandibule en partie inférieure est continue, la pression diminue progressivement à mesure que x augmente.

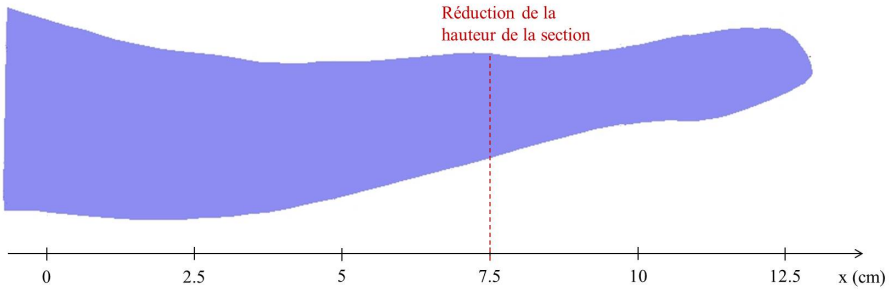


FIGURE V.6. Profil de l'hémimandibule de brebis.

De plus, comme observé au sein de la poutre trapézoïdale, la distribution de la pression p_f au sein de l'hémimandibule dépend à la fois de la fréquence adimensionnelle T et de la répartition de la contrainte axiale σ_x. Les Figures V.7 et V.8 représentent l'évolution de la pression du fluide p_f et de la contrainte axiale σ_x en fonction de x au sein des parties supérieure et inférieure de l'hémimandibule pour deux combinaisons de paramètre ($\eta = 1$ avec $T = 0.1$ et $T = 100$).

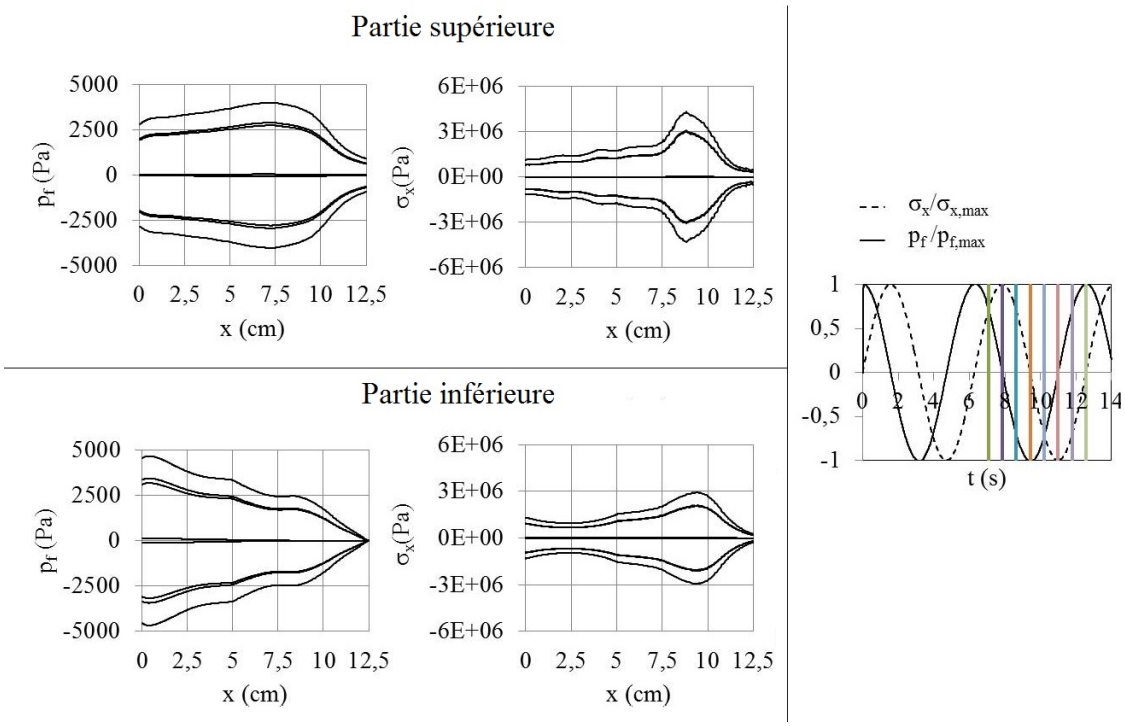


FIGURE V.7. Distributions de la pression du fluide p_f et de la contrainte axiale σ_x en fonction de la coordonnée x et évolutions de p_f et de σ_x au cours du temps pour $\eta = 1$ et $T = 0.1$. Les lignes en couleur sur le graphique temporel représentent les huits instants équirépartis.

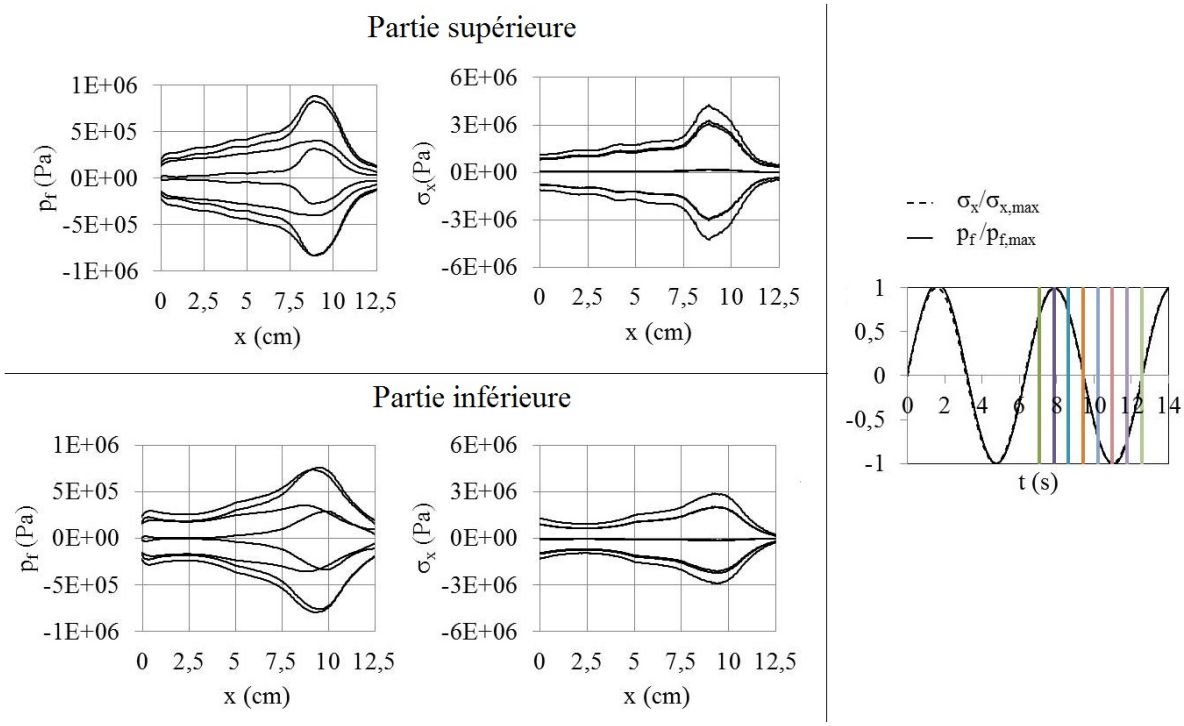


FIGURE V.8. Distributions de la pression du fluide p_f et de la contrainte axiale σ_x en fonction de la coordonnée x et évolutions de p_f et de σ_x au cours du temps pour $\eta = 1$ et $T = 100$. Les lignes en couleur sur le graphique temporel représentent les huits instants équirépartis.

En effet, aussi bien pour la partie inférieure que supérieure de la poutre, lorsque la fréquence adimensionnelle est élevée la pression à le même profil que la contrainte σ_x et sont en phase dans le temps. En revanche, lorsque la fréquence est faible, le fluide a le temps de s'écouler, la pression n'augmente pas au niveau des concentrations de contraintes. Des résultats similaires sont obtenues lorsque η tend vers l'infini (Annexe C1).

Nous nous intéressons maintenant à la comparaison de la distribution de la pression du fluide suivant z (profondeur) entre la poutre trapézoïdale et l'hémimandibule. La pression du fluide p_f a été calculée à travers l'épaisseur z de 4 sections équiréparties le long de la hauteur de l'hémimandibule (Figure V.9). Ainsi, la première section est située à l'encastrement de la poutre (x = 0 et y = -1.45 cm, Figure V.9 point A) et la dernière à l'extrémité opposée de la poutre (x = 12cm et y = 1.35 cm, Figure V.9 point D). L'intervalle entre deux sections successives est de 4 cm suivant x et de 0.7 cm suivant y.

Contrairement à la poutre trapézoïdale, la pression p_f évolue en fonction de z. Tout d'abord, on remarque le profil des courbes de p_f ne présente plus une forme antysimétrique. Ensuite, on remarque que les points A et D se situent dans la zone où les conditions au limites dépendent du paramètre η. Ainsi, il est normal que pour ces points et lorsque η tend vers l'infini, la pression du fluide p_f se rapproche de 0 pour $Z = \pm 1$ (Figure V.9c-d). De plus, lorsque η est égale à 1, on remarque que pour les sections A et B la pression du fluide augmente à mesure que Z augmente. Au contraire, pour les points C et D la pression diminue à mesure que Z augmente.

Une telle évolution est principalement due à la contrainte axiale σ_x. En effet, sur la Figure V.10 où l'évolution de la contrainte axiale σ_x est tracée en fonction de Z, il est possible d'observer que la contrainte axiale σ_x varie également en fonction Z. Elle présente le même profil que la pression du fluide p_f.

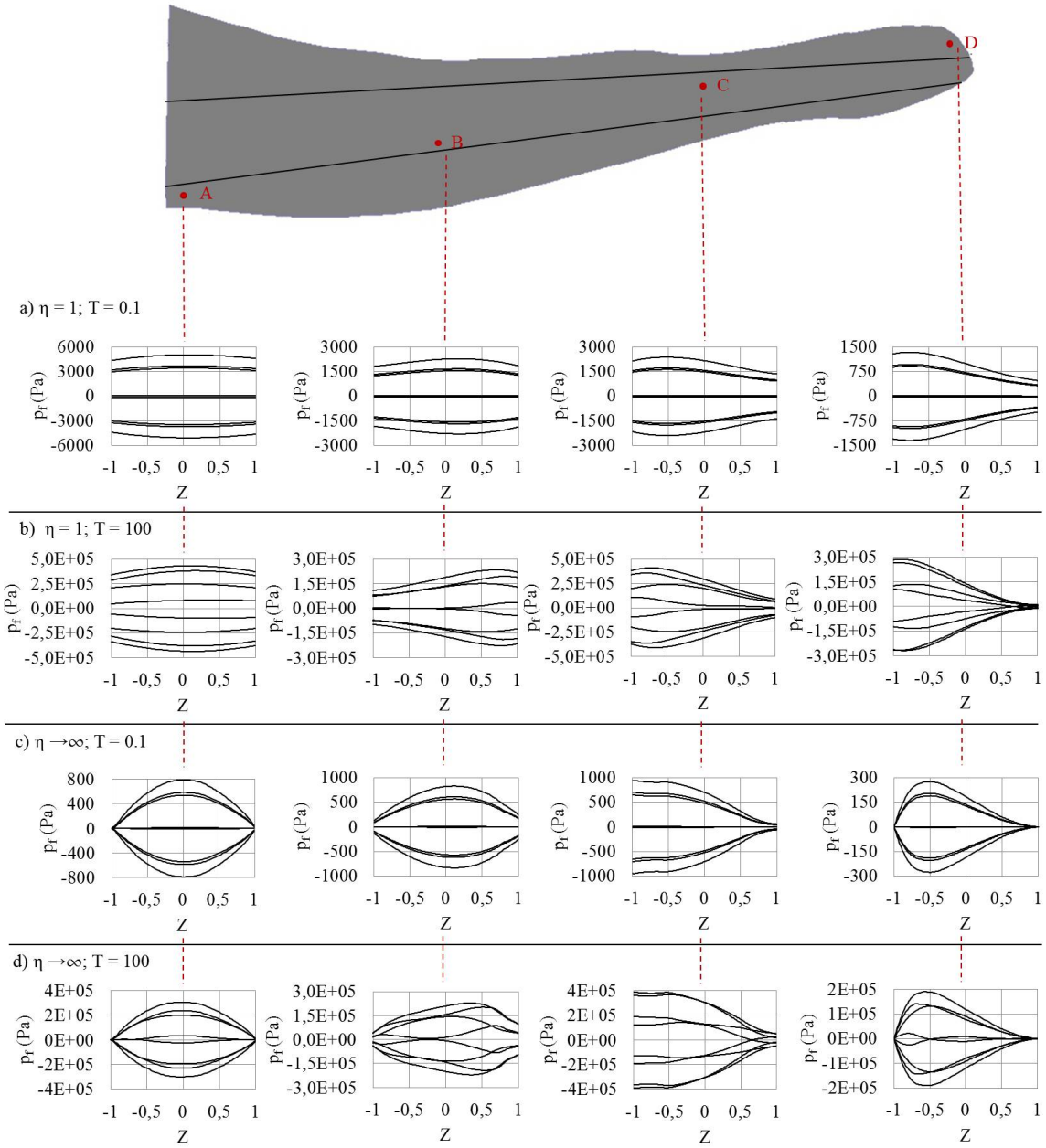


FIGURE V.9. Distribution de la pression du fluide p_f à travers l'épaisseur z de 4 sections équiréparties le long de la hauteur de l'hémimandibule (A, B, C et D) pour différentes combinaisons des paramètres η et T.

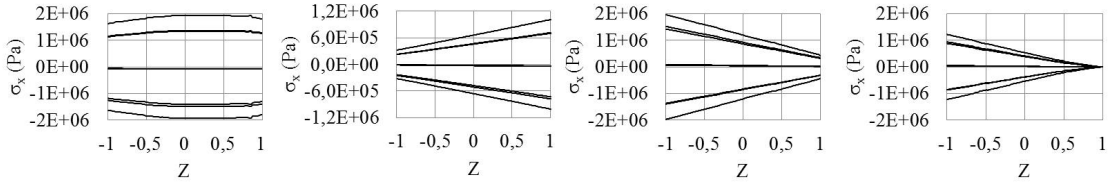


FIGURE V.10. Distribution de la pression du fluide p_f à travers l'épaisseur z de 4 sections équiréparties le long de la hauteur de l'hémimandibule (A, B, C et D) pour $\eta = 1$ et $T = 0.1$.

Enfin, tout comme la poutre trapézoïdale, les contraintes transversales σ_y et σ_z ne sont pas nulles mais négligeables au regard de la contrainte axiale σ_x. Ainsi, pour ce type de chargement, les contraintes transversales ne semblent pas influencer de manière significative la pression du fluide au sein de l'hémimandibule.

2.3 Conclusion et perspectives

Dans cette étude, le modèle poroélastique présenté au chapitre III a été appliqué à la géométrie réelle d'une hémimandibule de brebis soumise à un effort cyclique représentant la mastication. Tout comme les deux autres poutres (rectangulaire et trapézoïdale), la pression interstitielle p_f a été évaluée en fonction de divers paramètres tels que la fréquence du chargement T et le coefficient d'écoulement η.

L'objectif principal de ce travail a été d'évaluer les différences entre les distributions du fluide au sein de la poutre représentant la géométrie simplifiée d'une hémimandibule (poutre trapézoïdale) et l'hémimandibule réelle. Il a alors été possible d'observer que la distribution du fluide au sein des deux poutres étaient assez proches avec des pressions du même ordre de grandeur. Cependant, concernant le temps de calcul, pour un même nombres d'éléments, il était dix fois plus court pour la poutre à géométrie simplifiée que pour l'hémimandibule réelle. La poutre trapézoïdale semble être une approximation correcte permettant un gain en temps de calcul non négligeable.

En perspective, il serait intéressant d'étudier l'influence de différents chargement sur l'évolution de la pression du fluide interstitiel. De même, l'os spongieux pourrait être pris en compte afin de modéliser l'écoulement du fluide uniquement au sein de l'os cortical comme d'autres auteurs ont fait (Goulet *et al.*, 2008; Steck *et al.*, 2003). Enfin, dans ce modèle seule la porosité lacuno-canaliculaire est prise en compte, il serait alors intéressant d'implémenter la porosité vasculaire (Cowin *et al.*, 2009; Li *et al.*, 2010).

3 Modèle d'ostéogenèse

Dans la continuité du modèle d'ostéogenèse 2D présenté au chapitre IV, le modèle présenté ici couple les éléments finis, la théorie de la poroélasticité et l'algorithme de différenciation de Prendergast *et al.* (1997).

Tout comme le modèle 2D, il décrit l'activité cellulaire (*i.e.* à dire la migration et la prolifération des cellules) au sein du scaffold par des équations de diffusion couplées avec le comportement mécanique du problème à travers les directions principales et les contraintes principales. En outre, les équations de poroélasticité et la différenciation cellulaire ont été implémentées. Le scaffold étant considéré comme un matériau poroélastique, la différentiation cellulaire est régie par la vitesse du fluide et la distorsion *via* l'algorithme de Prendergast *et al.* (1997).

3.1 Matériel et méthode

3.1.1 Géométrie et propriétés mécaniques

La géométrie 3D représente l'enveloppe externe du scaffold (Figure V.11).

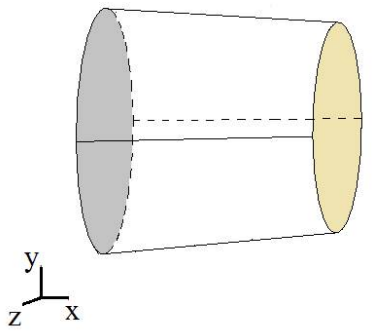


FIGURE V.11. Géométrie du scaffold.

L'extrémité proximale du scaffold est encastrée alors que l'extrémité distale est soumise à un effort cyclique F qui simule la mastication des brebis (Thomason *et al.*, 2001). Bien que la brebis présente des cycles de mastication bien définis, nous supposons qu'elle mâche tout le temps avec une fréquence de 1 Hz.

On considère que le scaffold est constitué d'un matériau poroélastique isotrope. De plus, nous supposons qu'à la configuration initiale il est rempli d'un tissu granulaire, qui sera progressivement remplacé, durant les 12 semaines, par de l'os, du cartilage ou du tissu fibreux. Par conséquent, sa porosité ϕ_s, sa perméabilité K_s et son module d'young E_s, varient en fonction du temps et des tissus formés, et sont définis comme suit :

$$\phi_s = \phi_{s,0}\phi_t(1 - m_b - m_c - m_f) + \phi_{s,0}(\phi_b m_b + \phi_c m_c + \phi_f m_f) \tag{V.6}$$

$$K_s = \phi_{s,0}K_t(1 - m_b - m_c - m_f) + \phi_{s,0}(K_b m_b + K_c m_c + K_f m_f) \tag{V.7}$$

$$E_s = (E_{s,0}(1 - \phi_{s,0}) + \phi_{s,0}(E_t(1 - m_b - m_c - m_f) + E_b m_b + E_c m_c + E_f m_f)) \tag{V.8}$$

où $E_{s,0}$ est le module d'Young initial du scaffold, E_t, E_b, E_c et E_f sont respectivement les modules d'Young du tissue granulaire, du tissu osseux, du cartilage et du tissu fibreux nouvellement formés, $\phi_{s,0}$ la porosité initiale du scaffold, ϕ_t, ϕ_b, ϕ_c et ϕ_f les porosités du tissu granulaire, du tissu osseux, du cartilage et du tissu fibreux nouvellement formés et m_b, m_c et m_f les fractions de tissu osseux, du cartilage et du tissu fibreux au sein du scaffold.

3.1.2 Poroelasticité

Un fluide interstitiel s'écoule au sein des pores de l'os et du scaffold. Le système est donc régi par les équations de la théorie de poroélasticité décrites plus haut. Toutefois, dans notre cas nous considérons les tissus (*i.e.* le tissu granulaire, le tissu osseux, le cartilage et le tissu fibreux) incompressibles, le coefficient de Biot α est donc égale à 1 (Detournay et Cheng, 1993). Ainsi, la contrainte totale $\boldsymbol{\sigma}$ est égale à la différence de la contrainte effective $\bar{\boldsymbol{\sigma}}$ et de la pression du fluide interstitiel p_f au sein des pores :

$$\boldsymbol{\sigma} = \bar{\boldsymbol{\sigma}} - p_f \boldsymbol{I} \tag{V.9}$$

De plus, la variation de la pression interstitielle dans l'os et le scaffold est définie à l'aide de la dérivée partielle suivante :

$$\left(\frac{\phi}{\kappa_f}\right)\frac{\partial p_f}{\partial t} - \operatorname{div}\left(\frac{K}{\mu_f}\nabla p_f\right) = -\frac{\partial}{\partial t}(\operatorname{Tr}(\boldsymbol{\epsilon})) \tag{V.10}$$

Enfin concernant les conditions aux limites, aucun flux entrant n'est autorisé (condition de Neumann) sur les deux surfaces planes du scaffold. Sur les autres surfaces, la pression p_f est considérée comme étant nulle (condition de Dirichlet).

3.1.3 Activité cellulaire

Dans cette partie, nous définissons l'activité des différents cellules (migration, prolifération et différentiation) impliquées lors de l'ostéogenèse à l'aide d'équations de diffusion-réaction.

Après l'implantation du scaffold, les cellules mésenchymateuses vont commencer par migrer et proliférer dans l'implant en titane poreux avant de se différencier en ostéoblastes, chondrocytes ou fibroblastes. L'équation de diffusion-réaction s'écrit alors

$$\frac{\partial c_m}{\partial t} = \underbrace{\mathrm{div}(\boldsymbol{D_{m,b}}\ \nabla c_m)}_{\text{Migration}} + \underbrace{P_m}_{\text{Prolifération}} \underbrace{- d_{m,b} - d_{m,c} - d_{m,f}}_{\text{Différenciation}} \tag{V.11}$$

Pour rappel $\boldsymbol{D_{m,b}}$ est un tenseur qui couple la concentration c_m aux containtes et aux directions principales comme suit

$$\boldsymbol{D_{m,b}} = \alpha_b \boldsymbol{I} + \beta_b(\sqrt{|\sigma_I|}\boldsymbol{\phi_{\sigma I}} \otimes \boldsymbol{\phi_{\sigma I}} + \sqrt{|\sigma_{II}|}\boldsymbol{\phi_{\sigma II}} \otimes \boldsymbol{\phi_{\sigma II}} + \sqrt{|\sigma_{III}|}\boldsymbol{\phi_{\sigma III}} \otimes \boldsymbol{\phi_{\sigma III}}) \tag{V.12}$$

La prolifération des cellules mésenchymateuses au sein de l'implant est exprimée par

$$P_m = P_{m0}(1 - c_t)c_m \tag{V.13}$$

avec P_{m0} le taux de prolifération des cellules mésenchymateuses et $c_t = c_m + c_b + c_c + c_f$ où c_b, c_c et c_f sont les concentrations des ostéoblastes, des chondrocytes et des fibroblastes. C'est à dire qu'il y a prolifération des cellules tant que la concentration totale des cellules est inférieure à 1. De plus, nous considérons que ces concentrations sont normalisées et peuvent varier entre 0 et 1.

Les paramètres $d_{m,b}, d_{m,c}$ et $d_{m,f}$ représentent la différentiation des cellules mésenchymateuses en ostéoblastes, chondrocytes et fibroblastes. Comme décrit dans l'article de Prendergast *et al.* (1997), nous considérons que la formation des tissus est régulée par deux *stimuli* biophysiques : la distorsion γ et la vitesse du fluide interstitiel v_f. Le stimuli S introduit par Prendergast *et al.* (1997) est une combinaison linéaire de ces deux stimuli biophysiques

$$S = \frac{\gamma}{a} + \frac{|\boldsymbol{v_f}|}{b} \tag{V.14}$$

où la distorsion γ et la vitesse du fluide v_f sont définies comme suit

$$\gamma = |\epsilon_1 - \epsilon_2| \tag{V.15}$$

$$\boldsymbol{v_f} = -\frac{K_s}{\mu_f}\nabla p_f \tag{V.16}$$

où ϵ_1 et ϵ_2 sont les déformations principales et a et b sont deux constantes (Huiskes *et al.*, 1997).

A partir d'expérimentations animales, Prendergast *et al.* (1997) ont déduit un ensemble de seuils, qui permet de définir la différenciation des cellules mésenchymateuses (Figure IV.5).

Par conséquent, les trois termes de différentiation apparaissent dans l'équation V.11 comme suit

$$d_{m,b} = \begin{cases} d_{m,b0}(1 - c_b)c_m \text{ si } 0.01 < S < 1 \text{ et } \tau_b > 6 \text{ jours} \\ 0 \text{ sinon} \end{cases} \tag{V.17}$$

$$d_{m,c} = \begin{cases} d_{m,c0}(1 - c_c)c_m \text{ si } 0.01 < S < 1 \text{ et } \tau_c > 14 \text{ jours} \\ 0 \text{ sinon} \end{cases} \tag{V.18}$$

$$d_{m,f} = \begin{cases} d_{m,f0}(1 - c_f)c_m \text{ si } 0.01 < S < 1 \\ 0 \text{ sinon} \end{cases} \tag{V.19}$$

où $d_{m,b0}, d_{m,c0}$ et $d_{m,f0}$ sont les taux de différentiation et τ_b et τ_c sont les temps de maturation des cellules mésenchymateuses pour se différencier en ostéoblastes ou en chondrocytes.

Comme décrit précedemment, les ostéoblastes, les chondrocytes et les fibroblastes sont des cellules mesenchymateuses différenciées (Figure IV.1). Il existe également des différenciations transversales (Figure IV.1) : les fibroblastes sont capables de se différencier en chondrocytes et en ostéoblastes. Concernant les chondrocytes, ces cellules ne sont pas capables de se différencier directement en ostéoblastes. En effet, sous certaines conditions ces cellules vont s'hypertrophier puis mourir par apoptose, s'ensuit alors la dégradation du cartilage puis le remplacement de ce tissus par de l'os *via* les ostéoblastes. Dans notre modèle, nous considèrerons que les chondrocytes peuvent se différencier en ostéoblastes.

Toutes ces cellules sont capables de proliférer au sein du scaffold. Cependant, étant donné leurs faibles vitesses de migration comparée à celle des cellules mésenchymateuses, nous considérons que leurs vitesses de migration sont nulles. L'évolution de leur concentration au sein de l'implant est donc définie grâce aux équations de diffusion-réaction suivantes

$$\frac{\partial c_b}{\partial t} = \underbrace{P_b}_{\text{Prolifération}} + \underbrace{d_{m,b} + d_{c,b} + d_{f,b}}_{\text{Différenciation}} \tag{V.20}$$

$$\frac{\partial c_c}{\partial t} = \underbrace{P_c}_{\text{Prolifération}} + \underbrace{d_{m,c} + d_{f,c} - d_{c,b}}_{\text{Différenciation}} \tag{V.21}$$

$$\frac{\partial c_f}{\partial t} = \underbrace{P_f}_{\text{Prolifération}} + \underbrace{d_{m,f} - d_{f,b} - d_{f,c}}_{\text{Différenciation}} \tag{V.22}$$

où P_b, P_c et P_f représentent la prolifération des cellules au sein du scaffold et sont définis par

$$P_b = \begin{cases} P_{b,0}(1 - c_t)c_b \text{ si } 0.01 < S < 1 \\ 0 \text{ sinon} \end{cases} \tag{V.23}$$

$$P_c = \begin{cases} P_{c,0}(1 - c_t)c_c \text{ si } 0.01 < S < 1 \\ 0 \text{ sinon} \end{cases} \tag{V.24}$$

$$P_f = \begin{cases} P_{f,0}(1 - c_t)c_f \text{ si } 0.01 < S < 1 \\ 0 \text{ sinon} \end{cases} \tag{V.25}$$

avec $P_{b,0}, P_{c,0}$ et P_f les taux de prolifération des ostéblastes, des chondrocytes et des fibroblastes.

Enfin $d_{f,b}, d_{c,b}$ et $d_{f,c}$ correspondent aux différentiations transversales :

$$d_{f,b} = \begin{cases} d_{f,b0}(1 - c_b)c_f \text{ si } 0.01 < S < 1 \\ 0 \text{ sinon} \end{cases} \tag{V.26}$$

$$d_{c,b} = \begin{cases} d_{c,b0}(1 - c_b)c_c \text{ si } 0.01 < S < 1 \\ 0 \text{ sinon} \end{cases} \tag{V.27}$$

$$d_{f,c} = \begin{cases} d_{f,c0}(1 - c_c)c_f \text{ si } 0.01 < S < 1 \\ 0 \text{ sinon} \end{cases} \tag{V.28}$$

où $d_{f,b0}$, $d_{c,b0}$ et $d_{f,c0}$ sont les taux de différentiations.

Chacune de ces cellules crée ensuite sa propre matrice extracellulaire. Les ostéoblastes produisent de l'os, les chondrocytes du cartilage et les fibroblastes du tissu fibreux. L'évolution des fraction des tissus m_b, m_c et m_f au cours du temps est modélisée à l'aide de fonctions caractéristiques comme suit

$$m_b = c_b h_{\tau_b} \tag{V.29}$$

$$m_c = c_c h_{\tau_c} \tag{V.30}$$

$$m_f = c_f h_{\tau_f} \tag{V.31}$$

où h_{τ_b}, h_{τ_c} et h_{τ_f} sont les fonctions caractéristiques qui permettent d'initialiser le processus de formation des tissus. Nous considérons alors que la minéralisation osseuse débute après 7 jours de maturation τ_b des ostéoblastes (Malaval *et al.*, 1999) et dure approximativment 20 jours (Eriksen *et al.*, 1986). La formation de cartilage débute, quant à elle, après 14 jours de maturation τ_c des chondrocytes et dure également environ 20 jours. Enfin, la formation de tissu fibreux est immédiate et dure 20 jours.

Concernant les conditions aux limites, la concentration des cellules mésenchymateuses est maximale (égale à 1) sur les surfaces planes du scaffold et un flux entrant est autorisé sur les autres surfaces afin de modéliser l'apport des cellules depuis le périoste. Pour les autres cellules, leur concentration est considérée comme nulle sur les deux surfaces planes et aucun flux entrant n'est autorisé sur les autres surfaces.

3.1.4 Algorithme

Deux échelles de temps interviennent : i) l'échelle de temps relative à la mastication de la brebis (de l'ordre de la seconde) et ii) l'échelle de temps relative à l'activité cellulaire (de l'ordre de quelques heures à plusieurs jours). Ainsi, bien que le *stimulus* mécanique soit transmis aux cellules osseuses, celles-ci répondent sur une période plus lente.

Pour ces raisons et afin de limiter le temps de calcul du au couplage entre la poroélasticité et la mécanobiologie, un algorithme a été développé afin de modéliser la régénération osseuse au sein du scaffold durant les 12 semaines (Figure V.12). Il permet de mettre à jour la répartition cellulaire et les propriétés mécaniques tout en prenant en compte l'évolution de la pression du fluide interstitiel au cours du calcul.

Dans un premier temps, les équations de poroélasticité sont calculées au sein du scaffold sur un cycle de mastication. A la fin du cycle de mastication, la vitesse moyenne du fluide qui sera impliquée dans le processus de différenciation des cellules est stockée.

Ensuite, les équations de diffusion-réaction décrivant l'activité cellulaire au sein du scaffold sont calculées durant 1 semaine. A la fin du cycle, la distribution des cellules et les propriétés mécaniques du scaffold sont mises à jour et stockées.

Enfin, les différentes étapes sont recalculées afin de couvrir un intervalle de temps de 12 semaines.

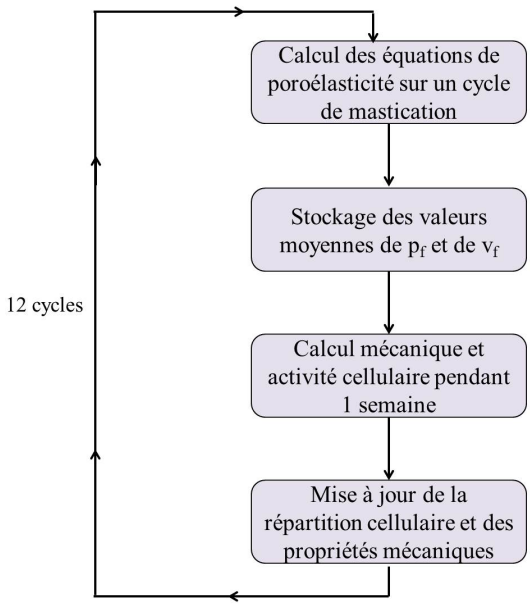


FIGURE V.12. Algorithme.

3.2 Résultats préliminaires

La simulation numérique a été réalisée sous le logiciel COMSOL multiphysics 3.5a. Les principaux paramètres relatifs au modèle tels que ceux associés au comportement mécanique du système et à l'activité cellulaire sont reportés dans le Tableau IV.1. Concernant les paramètres non répertoriés, la porosité et la perméabilité du tissu osseux néo-formé est de 0.8 et de 3.7 10^{-13} m^4 N^{-1} s^{-1} respectivement. Les ostéoblastes ont un taux de prolifération $P_{b,0}$ égale à 1 10^{-9} s^{-1}, quant aux cellules mésenchymateuses leur taux de différenciation en ostéoblaste est de 1 10^{-9} s^{-1}.

Tout d'abord, nous pouvons remarquer que le *stimuli* S au sein du scaffold est toujours inférieur à 1 (Figure V.13). Les cellules mésenchymateuses vont donc uniquement se différencier en ostéoblastes.

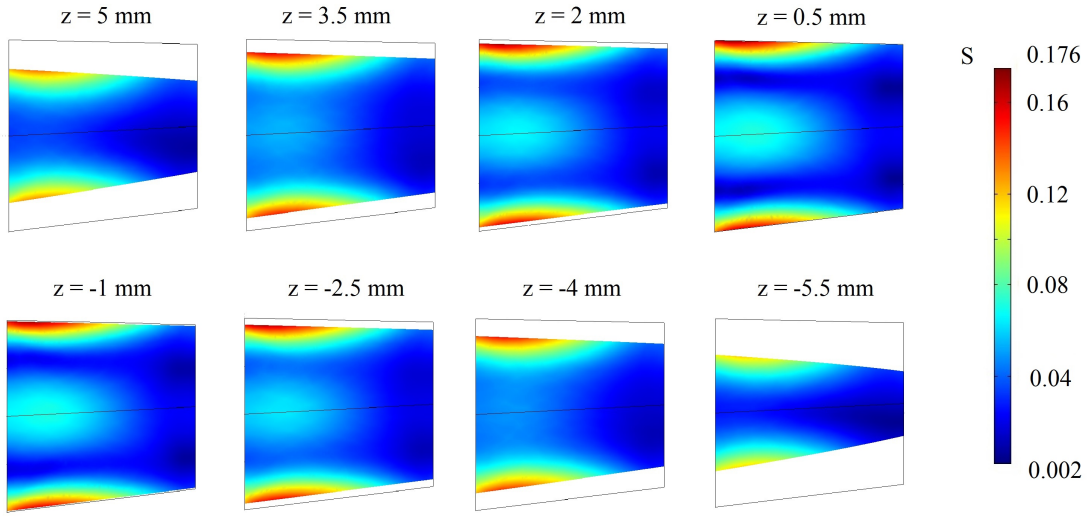


FIGURE V.13. Distribution du *stimuli* S à travers 8 coupes longitudinales (chacune espacée de 1.5 mm) du scaffold pour $v_f = v_{f,moyen}$.

Ainsi, toujours dans l'optique de limiter le temps de calcul, lors de la deuxième phase de l'algorithme seulement les équations de diffusion-réaction régissant la concentration des ostéoblastes et l'équation relative à la minéralisation osseuse ont été implémentées.

La Figure V.14 présente l'évolution des concentrations des cellules mésenchymateuses et

des ostéoblastes ainsi que l'évolution de la fraction du tissu osseux minéralisé au cours des 12 semaines.

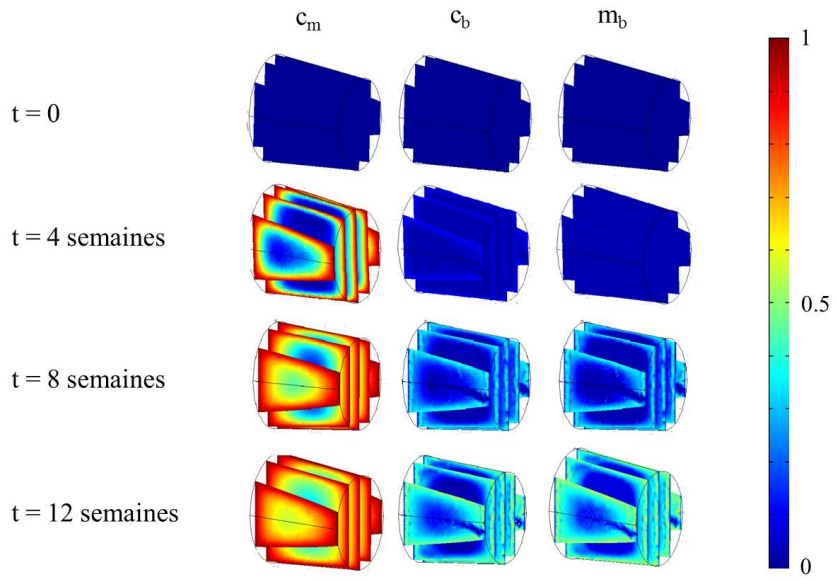


FIGURE V.14. Distribution des concentrations des cellules mésenchymateuses c_m et des ostéoblastes c_b ainsi que de la fraction de tissu osseux minéralisé m_b pour t égale à 0, 4,8 et 12 semaines.

Comme obtenu avec le modèle 2D (chapitre IV), la migration des cellules à lieu de l'extérieur vers l'intérieur du scaffold. De plus, comme observé expérimentalement, le tissu osseux se forme *via* le processus d'ossification primaire. En effet, l'algorithme ne prédit aucune formation de tissu cartilagineux comme observé lors du processus d'ossification endochondrale.

La formation de tissu osseux ne débute qu'après la maturation des ostéoblastes. En effet, après 4 semaines, on peut remarquer que les ostéoblastes commencent à proliférer alors qu'il n'y a toujours pas de minéralisation osseuse à ce stade de la simulation. Après 12 semaines, la minéralisation osseuse atteint 60% sur le bord du scaffold alors qu'au centre celle-ci est nulle.

3.3 Conclusion et perspectives

Ces résultats préliminaires offrent différentes perspectives. Tout d'abord, l'algorithme semble être une bonne alternative afin de limiter le temps de calcul. Cependant, il serait intéressant d'évaluer l'influence de l'intervalle de temps entre 2 boucles sur la répartition des tissus. Ici, nous avons choisi 1 semaine pour la mise à jour des propriétés mécaniques mais 2 semaines pourrait peut être suffire ou au contraire il peut être nécessaire de diminuer cet intervalle de temps à 4 jours.

De plus, pour le moment, ce modèle n'a pas été validé expérimentalement. En effet, le modèle prévoit une formation de tissu osseux inférieure à celle observée expérimentalement. Ainsi, l'ensemble des propriétés relatives à l'activité cellulaires doivent être adaptées aux résultats expérimentaux afin d'obtenir la même fraction volumique de tissu osseux au sein du scaffold après les 12 semaines.

D'après les résultats expérimentaux, il semblerait que les propriétés mécaniques et plus particulièrement la rigidité des implants aient un impact sur la quantité de tissu osseux néoformé. Il serait alors intéressant d'évaluer numériquement l'influence du module d'Young sur la formation osseuse. De même, bien que la porosité des implants fabriqués par OBL est une porosité fixe, il serait intéressant d'évaluer l'influence de celle-ci sur la régénération osseuse.

Ensuite, le modèle numérique pourrait être appliqué à l'implant contrôle afin de vérifier le pouvoir ostéoconducteur du scaffold.

Toutefois, ce modèle présente quelques limites. Tout d'abord, notre modèle utilise l'ago-

rithme de mecanorégulation de Prendergast *et al.* (1997) qui est calibré pour la régénération osseuse lors de la guérison d'une fracture et non lors de l'ostéointégration d'un scaffold. Ensuite, nous ne prenons pas en compte les facteurs biologiques tels que l'apport en nutriments et en oxygène, ni l'influence des facteurs de croissance sur l'activité cellulaire (Bailón-Plaza et van der Meulen, 2001; Geris *et al.*, 2008; Ambard et Swider, 2006). Enfin, la fixation de l'implant n'est pas prise en compte. Les micro-mouvements de l'implant dus aux vis et pouvant influencer la régénération osseuse sont donc négligés.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le but de ce travail de thèse était double puisqu'il était d'évaluer expérimentalement le pouvoir ostéoconducteur d'implants poreux en titane implantés sur la partie non dentée d'hémimandibules de brebis et de développer un modèle numérique capable de prédire la formation des tissus osseux au sein de ces scaffolds.

Lors de la revue de littérature, l'intérêt des substituts osseux pour la reconstruction tissulaire ainsi que les études *in vivo* relatives à l'implantation de scaffold en titane répertoriées dans la littérature ont été présentés. Très peu d'expérimentations *in vivo* ont utilisé des implants poreux en titane pour la reconstruction de defects osseux critiques soumis à des contraintes mécaniques. De plus, la plupart d'entre elles ont été réalisées sur de petits animaux et les méthodes de fixation (plaques d'ostéosynthèses très rigides) ne permettaient pas de transmettre le chargement mécanique au scaffold.

Dans le chapitre II, le choix du modèle animal utilisé pour les expérimentations *in vivo* a été détaillé. C'est le modèle ovin qui a été retenu puisque les brebis présentent un processus de régénération osseuse plus proche de celui de l'homme. La zone choisie fut la mandibule et chaque implant présentait son propre système de fixations afin d'assurer le transfert des contraintes entre l'os et l'implant. Ensuite, le protocole ainsi que les résultats des expérimentations *in vivo* ont été présentés. Trois types d'implants ont été développés puis implantés : i) un implant rigide, ii) un implant flexible et iii) un implant flexible ayant subi un traitement de surface à la soude. Pour chaque type d'implant, un implant poreux et un implant contrôle non poreux étaient implantés sur les hémimandibules droites et gauches respectivement. Au total, 29 brebis ont été opérées. Elles ont été sacrifiées 12 semaines après l'opération. Des analyses histologiques et microtomographiques et des essais de flexions réalisés sur les hémimandibules après le sacrifice des brebis ont permis de mettre en avant le pouvoir ostéoconducteur des scaffolds. Ils ont également permis de mettre en évidence l'influence des propriétés mécaniques des implants sur l'ostéogenèse puisque la formation de tissu osseux au sein des implants flexibles étaient bien supérieurs à celle au sein des implants rigides. Concernant l'influence du traitement de surface sur le pouvoir ostéoconucteur des implants, aucune conclusion n'a pu être tirée.

Dans le chapitre III, un modèle 3D poroélastique en éléments finis capable de prédire l'écoulement du fluide interstitiel au sein des pores de structures osseuses a été présenté. Deux poutres ont été testées : i) une poutre à section rectangulaire soumise à un effort axial et à un moment fléchissant, tous les deux cycliques et ii) une poutre trapézoïdale encastrée à section elliptique représentant la géométrie simplifiée d'une hémimandibule de brebis et soumise à un effort longitudinal cyclique à l'extrémité opposée. Ce modèle basé sur le travail de Manfredini *et al.* (1999) nous a permis d'évaluer à la fois l'influence de la géométrie et celle des conditions aux limites sur l'évolution globale de la pression du fluide, tout en gardant un temps de calcul raisonnable. En outre, bien que dans cette thèse, le modèle numérique ait été utilisé pour une étude animale spécifique, il pourrait être facilement adapté à d'autres

structures osseuses. Enfin, ce modèle nous a permis de valider la formulation de la théorie de la poroélasticité implémentées sous COMSOL multiphysics 3.5a afin de l'appliquer, dans un second temps, au modèle d'ostéogenèse au sein d'un scaffold présenté dans le chapitre V.

Dans le chapitre IV, un modèle numérique d'ostéogenèse multi-échelle et multi-physique 2D en éléments finis a été présenté. Il est basé sur les expérimentations animales présentées dans le chapitre II et est capable de prédire la formation des tissus osseux au sein des scaffolds en titane implantés sur les hémimandibules de brebis. La migration cellulaire et la croissance osseuse au sein du scaffold sont décrites par des équations de diffusion. En outre, l'activité des cellules mésenchymateuses est directement couplée au comportement mécanique du problème puisque la migration cellulaire suit les directions principales des contraintes. Le modèle a ensuite été corrélé à des données expérimentales. Une comparaison qualitative entre nos résultats numériques et les observations histologiques a été faite en termes de répartition cellulaire et de tissus osseux. Le modèle numérique a également été quantitativement comparé aux résultats expérimentaux obtenus à partir d'un essai quasi-statique effectué sur une hemimandible de brebis après douze semaines d'implantation du scaffold. Bien qu'une seule hémimandibule ait été utilisée pour valider notre modèle, la simulation numérique peut être tout de même considérée comme un outil utile et pertinent capable de prévoir la régénération osseuse au sein d'un scaffold.

Le chapitre V reprend les formulations présentées aux chapitres III et IV. Dans un premier temps, les formulations de poroélasticité présentées aux chapitres III ont été appliquées à la géométrie réelle de l'hémimandibule de brebis. Concernant l'évolution de la pression du fluide interstitiel, on retrouve les mêmes profils que ceux observés au sein des poutres rectangulaires et trapézoïdales (chapitre III). Ainsi, étant donné le temps de calcul plus important pour la géométrie réelle, il serait envisageable de se ramener à une géométrie simplifiée telle que la poutre trapézoïdale. Ensuite, un modèle complet poroélastique et mécanobiologique en éléments finis a été développé afin de décrire la régénération osseuse au sein du scaffold pendant 12 semaines. Etant donné le double couplage, un algorithme a été développé afin de pouvoir mettre à jour la répartition cellulaire et les propriétés mécaniques tout en prenant en compte l'évolution de la pression du fluide au cours du calcul en éléments finis. Comme observé expérimentalement, il prédit la régénération osseuse *via* le processus d'ossification primaire. L'algorithme mis en place semble être alors une bonne alternative afin de limiter le temps de calcul.

Ce travail alliant expérimentation *in vivo* et modélisation numérique ouvre la voie à des perspectives pour l'optimisation du design de scaffolds. Cependant, un certains nombres d'axes restent à être approfondis à la fois sur le plan expérimental que numérique.

Tout d'abord, concernant l'expérimentation animale, il serait intéressant de poursuivre les expérimentations sur un plus grand nombres de brebis en sélectionnant le gabarit des moutons afin de limiter le risque de fracture des implants. En outre, il serait envisageable d'améliorer le design de l'implant flexible (*i.e.* diminution progressive de la section depuis la partie proximale vers la partie distale de l'implant). Enfin, il serait nécessaire de poursuivre les examens histologiques afin de valider les résultats obtenus avec le µCT.

Concernant les modèles poroélastiques présentés au chapitre III et V, ils seraient intéressant d'évaluer l'influence de différents types de chargement sur l'évolution de la pression du fluide interstitiel. De plus, afin de rendre plus réaliste le modèle, il serait nécessaire de prendre en compte l'os spongieux ainsi que la porosité vasculaire.

Enfin, les résultats du modèle d'ostéogenèse 3D sont pour le moment préliminaires et des améliorations doivent encore être apportées. Il est en effet nécessaire de valider le modèle *via* les résultats expérimentaux. Il serait également intéressant d'évaluer l'influence des paramètres intrinsèques à l'implant, tel que son module d'Young ou encore sa porosité sur la répartition des tissus lors de la régénération osseuse.

BIBLIOGRAPHIE

M. Abu-Serriah, A. Ayoub, J. Boyd, C. Paterson, et D. Wray. The role of ultrasound in monitoring reconstruction of mandibular continuity defects using osteogenic protein-1 (rhOP-1). *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 32(6) :619–627, December 2003.

M. Abu-Serriah, A. Kontaxis, A. Ayoub, J. Harrison, E. Odell, et J. Barbenel. Mechanical evaluation of mandibular defects reconstructed using osteogenic protein-1 (rhOP-1) in a sheep model : a critical analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 34(3) :287–293, May 2005.

M. Abu-Serriah, A. Ayoub, D. Wray, N. Milne, S. Carmichael, et J. Boyd. Contour and volume assessment of repairing mandibular osteoperiosteal continuity defects in sheep using recombinant human osteogenic protein 1. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery : Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 34(3) : 162–167, April 2006.

T. Adachi, Y. Osako, M. Tanaka, M. Hojo, et S. J. Hollister. Framework for optimal design of porous scaffold microstructure by computational simulation of bone regeneration. *Biomaterials*, 27 :3964–3972, 2006.

D. Ambard et P. Swider. A predictive mechano-biological model of the bone-implant healing. *European Journal of Mechanics - A/Solids*, 25(6) :927–937, November 2006.

A. Andreykiv, P. J. Prendergast, F. van Keulen, W. Swieszkowski, et P. M. Rozing. Bone ingrowth simulation for a concept glenoid component design. *Journal of biomechanics*, 38 : 1023–1033, 2005.

A. Andreykiv, F. van Keulen, et P. J. Prendergast. Computational mechanobiology to study the effect of surface geometry on peri-implant tissue differentiation. *Journal of biomechanical engineering*, 130 :051015, 2008.

J. E. Aubin. Bone stem cells. *Journal of cellular biochemistry. Supplement*, 30-31 :73–82, 1998.

A. Bailón-Plaza et M. C. van der Meulen. A mathematical framework to study the effects of growth factor influences on fracture healing. *Journal of Theoretical Biology*, 212(2) : 191–209, September 2001.

A. Barbas, A.-S. Bonnet, P. Lipinski, R. Pesci, et G. Dubois. Development and mechanical characterization of porous titanium bone substitutes. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 9 :34–44, 2012.

A. Barbas. *Etude biomécanique de substituts osseux en titane poreux destinés à la chirurgie maxillo-faciale*. 2011.

E. Baril, L. P. Lefebvre, et S. A. Hacking. Direct visualization and quantification of bone growth into porous titanium implants using micro computed tomography. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 22(5) :1321–1332, May 2011.

G. Beaupre, T. Orr, et D. Carter. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling—theoretical development. *Journal of Orthopaedic Research*, 8(5) :651–661, 1990.

R. Bernhardt, D. Scharnweber, B. Müller, P. Thurner, H. Schliephake, P. Wyss, F. Beckmann, J. Goebbels, et H. Worch. Comparison of microfocus- and synchrotron X-ray tomography for the analysis of osteointegration around Ti6al4v implants. *European Cells & Materials*, 7 :42–51 ; discussion 51, June 2004.

M. A. Biot. Theory of elasticity and consolidation for a porous anisotropic solid. *Journal of Applied Physics*, 26(2) :182–185, February 1955.

M. A. Biot. General theory of three dimensional consolidation. *Journal of Applied Physics*, 12(2) :155–164, February 1941.

J. Blackburn, R. Hodgskinson, J. D. Currey, et J. E. Mason. Mechanical properties of microcallus in human cancellous bone. *Journal of Orthopaedic Research*, 10 :237–246, 1992.

V. Bousson, C. Bergot, A. Meunier, F. Barbot, C. Parlier-Cuau, A. M. Laval-Jeantet, et J. D. Laredo. CT of the middiaphyseal femur : cortical bone mineral density and relation to porosity. *Radiology*, 217(1) :179–187, October 2000.

M. L. Bouxsein, S. K. Boyd, B. A. Christiansen, R. E. Guldberg, K. J. Jepsen, et R. Müller. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 25(7) :1468–1486, July 2010.

P. J. Boyne. Application of bone morphogenetic proteins in the treatment of clinical oral and maxillofacial osseous defects. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 83-A Suppl 1(Pt 2) :S146–150, 2001.

P. J. Boyne. Animal studies of application of rhBMP-2 in maxillofacial reconstruction. *Bone*, 19(1, Supplement 1) :S83–S92, July 1996.

P. M. Buechner, R. S. Lakes, C. Swan, et R. A. Brand. A broadband viscoelastic spectroscopic study of bovine bone : implications for fluid flow. *Annals of Biomedical Engineering*, 29 (8) :719–728, August 2001.

E. H. Burger et J. Klein-Nulend. Mechanotransduction in bone–role of the lacuno-canalicular network. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 13 Suppl :S101–112, 1999.

E. H. Burger, J. Klein-Nulend, A. van der Plas, et P. J. Nijweide. Function of osteocytes in bone–their role in mechanotransduction. *The Journal of Nutrition*, 125(7 Suppl) :2020S–2023S, July 1995.

D. P. Byrne, D. Lacroix, J. A. Planell, D. J. Kelly, et P. J. Prendergast. Simulation of tissue differentiation in a scaffold as a function of porosity, young's modulus and dissolution rate : application of mechanobiological models in tissue engineering. *Biomaterials*, 28 :5544–5554, 2007.

S. C. P. Cachinho et R. N. Correia. Titanium scaffolds for osteointegration : mechanical, in vitro and corrosion behaviour. *Journal of materials science. Materials in medicine*, 19 : 451–457, 2008.

M. M. Carroll. An effective stress law for anisotropic elastic deformation. *Journal of Geophysical Research : Solid Earth*, 84(B13) :7510–7512, December 1979.

D. R. Carter. Mechanical loading histories and cortical bone remodeling. *Calcified Tissue International*, 36 Suppl 1 :S19–24, 1984.

D. R. Carter, P. R. Blenman, et G. S. Beaupré. Correlations between mechanical stress history and tissue differentiation in initial fracture healing. *Journal of Orthopaedic Research*, 6(5) : 736–748, 1988.

Y. Carter, C. D. L. Thomas, J. G. Clement, A. G. Peele, K. Hannah, et D. M. L. Cooper. Variation in osteocyte lacunar morphology and density in the human femur–a synchrotron radiation micro-CT study. *Bone*, 52(1) :126–132, January 2013.

S. Checa et P. J. Prendergast. Effect of cell seeding and mechanical loading on vascularization and tissue formation inside a scaffold : A mechano-biological model using a lattice approach to simulate cell activity. *Journal of Biomechanics*, 43 :961–968, 2010.

L. Claes, P. Augat, G. Suger, et H. J. Wilke. Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. *Journal of Orthopaedic Research : Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 15(4) :577–584, July 1997.

L. Claes et C. Heigele. Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. *Journal of Biomechanics*, 32(3) :255–266, 1999.

S. C. Cowin. Bone stress adaptation models. *Journal of biomechanical engineering*, 115 : 528–533, 1993.

S. C. Cowin, G. Gailani, et M. Benalla. Hierarchical poroelasticity : movement of interstitial fluid between porosity levels in bones. *Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 367(1902) :3401–3444, September 2009.

S. Cowin, L. Moss-Salentijn, et M. Moss. Candidates for the mechanosensory system in bone. *Journal of Biomechanical Engineering*, 113(2) :191–197, 1991.

S. C. Cowin. Bone poroelasticity. *Journal of Biomechanics*, 32(3) :217–238, March 1999.

S. C. Cowin. *Bone Mechanics Handbook, Second Edition.* Taylor & Francis, March 2001. ISBN 9780849391170.

T. A. Curtis, S. H. Ashrafi, et D. F. Weber. Canalicular communication in the cortices of human long bones. *The Anatomical record*, 212 :336–344, 1985.

M. de Wild, R. Schumacher, K. Mayer, E. Schkommodau, D. Thoma, M. Bredell, A. Kruse Gujer, K. W. Grätz, et F. E. Weber. Bone regeneration by the osteoconductivity of porous titanium implants manufactured by selective laser melting : a histological and micro computed tomography study in the rabbit. *Tissue Engineering. Part A*, 19(23-24) :2645–2654, December 2013.

F. C. den Boer, P. Patka, F. C. Bakker, B. W. Wippermann, A. van Lingen, G. Q. M. Vink, K. Boshuizen, et H. J. T. M. Haarman. New segmental long bone defect model in sheep : Quantitative analysis of healing with dual energy x-ray absorptiometry. *Journal of Orthopaedic Research*, 17 :654–660, 1999.

E. Detournay et A.-D. Cheng. Fundamentals of poroelasticity. *Comprehensive rock engineering. Vol. 2*, pages 113–171, 1993.

M. Doblaré et J. Garcia. Application of an anisotropic bone-remodelling model based on a damage-repair theory to the analysis of the proximal femur before and after total hip replacement. *Journal of Biomechanics*, 34(9) :1157, 2001.

M. Ekholm, J. Hietanen, R.-M. Tulamo, J. Muhonen, C. Lindqvist, M. Kellomäki, et R. Suuronen. The copolymer of epsilon-caprolactone-lactide and tricalcium phosphate does not enhance bone growth in mandibular defect of sheep. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 17(2) :139–145, February 2006.

E. F. Eriksen, L. Mosekilde, et F. Melsen. Trabecular bone remodeling and balance in primary hyperparathyroidism. *Bone*, 7(3) :213–221, 1986.

F. Evans et M. Lebow. The strength of human compact bone as revealed by engineering technics. *The American Journal of Surgery*, 83 :326–331, 1952.

X. Fan, B. Feng, Z. Liu, J. Tan, W. Zhi, X. Lu, J. Wang, et J. Weng. Fabrication of TiO2 nanotubes on porous titanium scaffold and biocompatibility evaluation in vitro and in vivo. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, 100(12) :3422–3427, December 2012.

P. E. P. Faria, A. L. Carvalho, D. N. B. Felipucci, C. Wen, L. Sennerby, et L. A. Salata. Bone formation following implantation of titanium sponge rods into humeral osteotomies in dogs : a histological and histometrical study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 12(1) :72–79, March 2010.

S. A. Feik, C. D. L. Thomas, et J. G. Clement. Age-related changes in cortical porosity of the midshaft of the human femur. *Journal of Anatomy*, 191(3) :407–416, 1997.

P. Fornells, J. García-Aznar, et M. Doblaré. A finite element dual porosity approach to model deformation-induced fluid flow in cortical bone. *Annals of Biomedical Engineering*, 35(10) : 1687–1698, 2007.

F. Forriol, U. G. Longo, C. Concejo, P. Ripalda, N. Maffulli, et V. Denaro. Platelet-rich plasma, rhOP-1® (rhBMP-7) and frozen rib allograft for the reconstruction of bony mandibular defects in sheep. a pilot experimental study. *Injury*, 40, Supplement 3 :S44–S49, December 2009.

H. Frost. Bone's mechanostat : a 2003 update. *The Anatomical Record Part A : Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, 275(2) :1081–1101, 2003.

S. Fujibayashi, H.-M. Kim, M. Neo, M. Uchida, T. Kokubo, et T. Nakamura. Repair of segmental long bone defect in rabbit femur using bioactive titanium cylindrical mesh cage. *Biomaterials*, 24(20) :3445–3451, September 2003.

S. Fujibayashi, M. Neo, H.-M. Kim, T. Kokubo, et T. Nakamura. Osteoinduction of porous bioactive titanium metal. *Biomaterials*, 25(3) :443–450, February 2004.

T. Funck-Brentano et M. Cohen-Solal. Le vieillissement osseux : les nouveaux acteurs de communication intercellulaire. *Médecine & Longévité*, 2 :200–204, 2010.

G. Gailani et S. Cowin. Ramp loading in russian doll poroelasticity. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 59(1) :103–120, 2011.

J. Gardinier, C. Townend, K.-P. Jen, Q. Wu, R. Duncan, et L. Wang. In situ permeability measurement of the mammalian lacunar-canalicular system. *Bone*, 46(4) :1075–1081, 2010.

E. Garner, R. Lakes, T. Lee, C. Swan, et R. Brand. Viscoelastic dissipation in compact bone : Implications for stress-induced fluid flow in bone. *Journal of Biomechanical Engineering*, 122(2) :166–172, November 1999.

H.-P. Gerber et N. Ferrara. Angiogenesis and bone growth. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 10 :223–228, 2000.

L. Geris, A. Gerisch, J. V. Sloten, R. Weiner, et H. V. Oosterwyck. Angiogenesis in bone fracture healing : a bioregulatory model. *Journal of Theoretical Biology*, 251(1) :137–158, March 2008.

A. E. Goodship et J. Kenwright. The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 67 : 650–655, 1985.

G. Goulet, N. Hamilton, D. Cooper, D. Coombe, D. Tran, R. Martinuzzi, et R. Zernicke. Influence of vascular porosity on fluid flow and nutrient transport in loaded cortical bone. *Journal of Biomechanics*, 41(10) :2169–2175, 2008.

L. V. Griffin, J. C. Gibeling, R. B. Martin, V. A. Gibson, et S. M. Stover. The effects of testing methods on the flexural fatigue life of human cortical bone. *Journal of Biomechanics*, 32 (1) :105–109, January 1999.

H. Gruler et B. D. Bültmann. Analysis of cell movement. *Blood Cells*, 10(1) :61–77, 1984.

R. Hambli et A. Kourta. A theory for internal bone remodeling based on interstitial fluid velocity stimulus function. *Applied Mathematical Modelling*, 2014.

Y. Han, S. Cowin, M. Schaffler, et S. Weinbaum. Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes. 101 :16689–16694, 2004.

K. M. Hannah, C. D. L. Thomas, J. G. Clement, F. De Carlo, et A. G. Peele. Bimodal distribution of osteocyte lacunar size in the human femoral cortex as revealed by micro-CT. *Bone*, 47(5) :866–871, November 2010.

Y. He, Z.-Y. Zhang, H.-G. Zhu, W. Qiu, X. Jiang, et W. Guo. Experimental study on reconstruction of segmental mandible defects using tissue engineered bone combined bone marrow stromal cells with three-dimensional tricalcium phosphate. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 18(4) :800–805, July 2007.

T. Histing, P. Garcia, J. H. Holstein, M. Klein, R. Matthys, R. Nuetzi, R. Steck, M. W. Laschke, T. Wehner, R. Bindl, S. Recknagel, E. K. Stuermer, B. Vollmar, B. Wildemann, J. Lienau, B. Willie, A. Peters, A. Ignatius, T. Pohlemann, L. Claes, et M. D. Menger. Small animal bone healing models : Standards, tips, and pitfalls results of a consensus meeting. *Bone*, 49(4) :591–599, October 2011.

S. T. Ho et D. W. Hutmacher. A comparison of micro CT with other techniques used in the characterization of scaffolds. *Biomaterials*, 27(8) :1362–1376, March 2006.

L. C. Hofbauer, S. Khosla, C. R. Dunstan, D. L. Lacey, W. J. Boyle, et B. L. Riggs. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15 :2–12, 2000.

M. Hoshino, T. Egi, H. Terai, T. Namikawa, et K. Takaoka. Repair of long intercalated rib defects using porous beta-tricalcium phosphate cylinders containing recombinant human bone morphogenetic protein-2 in dogs. *Biomaterials*, 27(28) :4934–4940, October 2006.

R. Huiskes. Failed innovation in total hip replacement. diagnosis and proposals for a cure. *Acta orthopaedica Scandinavica*, 64 :699–716, 1993.

R. Huiskes, H. Weinans, H. Grootenboer, M. Dalstra, B. Fudala, et T. Slooff. Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. *Journal of biomechanics*, 20(11) : 1135–1150, 1987.

R. Huiskes, W. D. V. Driel, P. J. Prendergast, et K. Søballe. A biomechanical regulatory model for periprosthetic fibrous-tissue differentiation. *Journal of Materials Science : Materials in Medicine*, pages 785–788, 1997.

K. A. Hussein, I. E. Zakhary, D. Hailat, R. Elrefai, M. Sharawy, et M. E. Elsalanty. Delayed versus immediate reconstruction of mandibular segmental defects using recombinant human bone morphogenetic protein 2/absorbable collagen sponge. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 71(6) :1107–1118, June 2013.

H. Isaksson, C. C. van Donkelaar, R. Huiskes, et K. Ito. Corroboration of mechanoregulatory algorithms for tissue differentiation during fracture healing : Comparison with in vivo results. *Journal of Orthopaedic Research : Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 24(5) :898–907, May 2006a.

H. Isaksson, W. Wilson, C. C. van Donkelaar, R. Huiskes, et K. Ito. Comparison of biophysical stimuli for mechano-regulation of tissue differentiation during fracture healing. *Journal of Biomechanics*, 39 :1507–1516, 2006b.

H. Isaksson, O. Comas, C. C. van Donkelaar, J. Mediavilla, W. Wilson, R. Huiskes, et K. Ito. Bone regeneration during distraction osteogenesis : Mechano-regulation by shear strain and fluid velocity. *Journal of Biomechanics*, 40 :2002–2011, 2007.

H. Isaksson, C. C. van Donkelaar, R. Huiskes, et K. Ito. A mechano-regulatory bone-healing model incorporating cell-phenotype specific activity. *Journal of theoretical biology*, 252 : 230–246, 2008.

C. Jacobs, J. Simo, G. Beaupre, et D. Carter. Adaptive bone remodeling incorporating simultaneous density and anisotropy considerations. *Journal of biomechanics*, 30(6) :603–613, 1997.

X. Jiang, S. Zou, B. Ye, S. Zhu, Y. Liu, et J. Hu. bFGF-Modified BMMSCs enhance bone regeneration following distraction osteogenesis in rabbits. *Bone*, 46(4) :1156–1161, April 2010.

M. W. Johnson. Behavior of fluid in stressed bone and cellular stimulation. *Calcified Tissue International*, 36 Suppl 1 :S72–76, 1984.

L. Jonášová, F. A. Müller, A. Helebrant, J. Strnad, et P. Greil. Biomimetic apatite formation on chemically treated titanium. *Biomaterials*, 25(7–8) :1187–1194, March 2004.

Y. Kameo, T. Adachi, et M. Hojo. Transient response of fluid pressure in a poroelastic material under uniaxial cyclic loading. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 56 (5) :1794–1805, May 2008.

Y. Kameo, T. Adachi, et M. Hojo. Fluid pressure response in poroelastic materials subjected to cyclic loading. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 57(11) :1815–1827, November 2009.

V. Karageorgiou et D. Kaplan. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*, 26 :5474–5491, 2005.

D. J. Kelly et P. J. Prendergast. Prediction of the optimal mechanical properties for a scaffold used in osteochondral defect repair. *Tissue engineering*, 12 :2509–2519, 2006.

M. Knothe Tate, P. Niederer, et U. Knothe. In vivo tracer transport through the lacunocanalicular system of rat bone in an environment devoid of mechanical loading. *Bone*, 22(2) : 107–117, 1998.

A. Kontaxis, M. Abu-Serriah, A. F. Ayoub, et J. C. Barbenel. Mechanical testing of recombinant human bone morphogenetic protein-7 regenerated bone in sheep mandibles. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, Journal of Engineering in Medicine*, 218(6) :381–388, 2004.

D. Lacroix et P. Prendergast. A mechano-regulation model for tissue differentiation during fracture healing : analysis of gap size and loading. *Journal of Biomechanics*, 35(9) :1163–1171, 2002.

G. Li, J. Bronk, K.-N. An, et P. Kelly. Permeability of cortical bone of canine tibiae. *Microvascular Research*, 34(3) :302–310, 1987.

W. Li, J. D. Gardinier, C. Price, et L. Wang. Does blood pressure enhance solute transport in the bone lacunar–canalicular system ? *Bone*, 47(2) :353–359, August 2010.

Y. Lin et S. Xu. AFM analysis of the lacunar-canalicular network in demineralized compact bone. *Journal of Microscopy*, 241(3) :291–302, March 2011.

M. Lind, B. Schumacker, K. Søballe, J. Keller, F. Melsen, et C. Bünger. Transforming growth factor-β enhances fracture healing in rabbit tibiae. *Acta Orthopaedica*, 64(5) :553–556, January 1993.

C. Lindqvist, A. L. Söderholm, A. Salo, J. Subasinghe, S. Ylijoki, K. Skutnabb, et D. Hallikainen. A comparative study on four screw-plate locking systems in sheep : a clinical and radiological study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 30(2) :160–166, April 2001.

G. Liu, L. Zhao, W. Zhang, L. Cui, W. Liu, et Y. Cao. Repair of goat tibial defects with bone marrow stromal cells and beta-tricalcium phosphate. *Journal of Materials Science : Materials in Medicine*, 19(6) :2367–2376, December 2007.

X. Liu et G. L. Niebur. Bone ingrowth into a porous coated implant predicted by a mechano-regulatory tissue differentiation algorithm. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 7 :335–344, 2008.

M. A. Lopez-Heredia, J. Sohier, C. Gaillard, S. Quillard, M. Dorget, et P. Layrolle. Rapid prototyped porous titanium coated with calcium phosphate as a scaffold for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 29 :2608–2615, 2008.

E. Malachanne, D. Dureisseix, P. Cañadas, et F. Jourdan. Experimental and numerical identification of cortical bone permeability. *Journal of Biomechanics*, 41(3) :721–725, 2008.

L. Malaval, F. Liu, P. Roche, et J. E. Aubin. Kinetics of osteoprogenitor proliferation and osteoblast differentiation in vitro. *Journal of cellular biochemistry*, 74(4) :616–627, September 1999.

P. Manfredini, G. Cocchetti, G. Maier, A. Redaelli, et F. M. Montevecchi. Poroelastic finite element analysis of a bone specimen under cyclic loading. *Journal of Biomechanics*, 32(2) : 135–144, February 1999.

S. Mantri, G. Shankaran, A. Bhasin, et P. Gupta. Scope of prosthodontic services for patients with head and neck cancer. *Indian Journal of Cancer*, 49(1) :39, 2012.

P. G. Marotti. The original contributions of the scanning electron microscope to the knowledge of bone structure. In *Ultrastructure of Skeletal Tissues*, number 7 in Electron Microscopy in Biology and Medicine, pages 19–39. Springer US, 1990. ISBN 978-1-4612-8800-8, 978-1-4613-1487-5.

M. Martola, C. Lindqvist, H. Hänninen, et J. Al-Sukhun. Fracture of titanium plates used for mandibular reconstruction following ablative tumor surgery. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, 80(2) :345–352, February 2007.

B. R. McCreadie, S. J. Hollister, M. B. Schaffler, et S. A. Goldstein. Osteocyte lacuna size and shape in women with and without osteoporotic fracture. *Journal of Biomechanics*, 37 (4) :563–572, April 2004.

E. Mittra, C. Rubin, et Y.-X. Qin. Interrelationship of trabecular mechanical and microstructural properties in sheep trabecular bone. *Journal of Biomechanics*, 38(6) :1229–1237, June 2005.

L. Monfoulet, B. Rabier, O. Chassande, et J.-C. Fricain. Drilled hole defects in mouse femur as models of intramembranous cortical and cancellous bone regeneration. *Calcified Tissue International*, 86(1) :72–81, January 2010.

V. C. Mow, S. C. Kuei, W. M. Lai, et C. G. Armstrong. Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression : Theory and experiments. *Journal of Biomechanical Engineering*, 102(1) :73–84, February 1980.

V. C. Mow, C. C. Wang, et C. T. Hung. The extracellular matrix, interstitial fluid and ions as a mechanical signal transducer in articular cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*, 7(1) : 41–58, January 1999.

G. F. Muschler, V. P. Raut, T. E. Patterson, J. C. Wenke, et J. O. Hollinger. The design and use of animal models for translational research in bone tissue engineering and regenerative medicine. *Tissue Engineering Part B : Reviews*, 16(1) :123–145, February 2010.

A. Nafei, C. C. Danielsen, F. Linde, et I. Hvid. Properties of growing trabecular ovine bone PART i : MECHANICAL AND PHYSICAL PROPERTIES. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 82-B :910–920, 2000.

M. Niinomi et M. Nakai. Titanium-Based Biomaterials for Preventing Stress Shielding between Implant Devices and Bone. *International Journal of Biomaterials*, 2011 :e836587, June 2011.

M. C. Nolff, N.-C. Gellrich, G. Hauschild, M. Fehr, K.-H. Bormann, K. Rohn, S. Spalthoff, M. Rücker, et H. Kokemüller. Comparison of two beta-tricalcium phosphate composite grafts used for reconstruction of mandibular critical size bone defects. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology : V.C.O.T*, 22(2) :96–102, 2009.

M. C. Nolff, H. Kokemueller, G. Hauschild, M. Fehr, K.-H. Bormann, S. Spalthoff, K. Rohn, M. Ruecker, et N.-C. Gellrich. Comparison of computed tomography and microradiography for graft evaluation after reconstruction of critical size bone defects using beta-tricalcium phosphate. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery : Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 38(1) :38–46, January 2010.

A. Nur et J. D. Byerlee. An exact effective stress law for elastic deformation of rock with fluids. *Journal of Geophysical Research*, 76(26) :6414–6419, September 1971.

B. Otsuki, M. Takemoto, S. Fujibayashi, M. Neo, T. Kokubo, et T. Nakamura. Pore throat size and connectivity determine bone and tissue ingrowth into porous implants : three-dimensional micro-CT based structural analyses of porous bioactive titanium implants. *Biomaterials*, 27 :5892–5900, 2006.

M. Otter, V. Palmieri, D. Wu, K. Seiz, L. MacGinitie, et G. Cochran. A comparative analysis of streaming potentials in vivo and in vitro. *Journal of Orthopaedic Research*, 10(5) : 710–719, 1992.

I. Owan, D. B. Burr, C. H. Turner, J. Qiu, Y. Tu, J. E. Onyia, et R. L. Duncan. Mechanotransduction in bone : osteoblasts are more responsive to fluid forces than mechanical strain. *The American Journal of Physiology*, 273(3 Pt 1) :C810–815, September 1997.

A. Ozaki, M. Tsunoda, S. Kinoshita, et R. Saura. Role of fracture hematoma and periosteum during fracture healing in rats : interaction of fracture hematoma and the periosteum in the initial step of the healing process. *Journal of Orthopaedic Science*, 5(1) :64–70, January 2000.

A. Palmquist, A. Snis, L. Emanuelsson, M. Browne, et P. Thomsen. Long-term biocompatibility and osseointegration of electron beam melted, free-form-fabricated solid and porous titanium alloy : experimental studies in sheep. *Journal of Biomaterials Applications*, 27 (8) :1003–1016, May 2013.

D. K. Pattanayak, A. Fukuda, T. Matsushita, M. Takemoto, S. Fujibayashi, K. Sasaki, N. Nishida, T. Nakamura, et T. Kokubo. Bioactive Ti metal analogous to human cancellous bone : Fabrication by selective laser melting and chemical treatments. *Acta Biomaterialia*, 7(3) :1398–1406, March 2011.

F. Pauwels. Eine neue theorie über den einfluß mechanischer reize auf die differenzierung der stützgewebe. *Anatomy and Embryology*, 121(6) :478–515, 1960.

A. I. Pearce, R. G. Richards, S. Milz, E. Schneider, et S. G. Pearce. Animal models for implant biomaterial research in bone : a review. *European cells & materials*, 13 :1–10, 2007.

D. H. Perrott, B. Rahn, D. Wahl, B. Linke, P. Thurüller, M. Troulis, J. Glowacki, et L. B. Kaban. Development of a mechanical testing system for a mandibular distraction wound. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 32(5) :523–527, 2003.

H. Petite, V. Viateau, W. Bensaïd, A. Meunier, C. de Pollak, M. Bourguignon, K. Oudina, L. Sedel, et G. Guillemin. Tissue-engineered bone regeneration. *Nature Biotechnology*, 18 (9) :959–963, September 2000.

J. Poirier et M. Catala. *Histologie : les tissus.* Masson, 2006.

S. Ponader, C. von Wilmowsky, M. Widenmayer, R. Lutz, P. Heinl, C. Körner, R. F. Singer, E. Nkenke, F. W. Neukam, et K. A. Schlegel. In vivo performance of selective electron beam-melted Ti-6al-4v structures. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, 92 (1) :56–62, January 2010.

P. J. Prendergast, S. Checa, et D. Lacroix. Computational models of tissue differentiation. In S. De, F. Guilak, et M. M. R. K, editors, *Computational Modeling in Biomechanics*, pages 353–372. Springer Netherlands, January 2010. ISBN 978-90-481-3574-5, 978-90-481-3575-2.

P. Prendergast et D. Taylor. Prediction of bone adaptation using damage accumulation. *Journal of biomechanics*, 27(8) :1067–1076, 1994.

P. Prendergast, R. Huiskes, et K. Søballe. Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces. *Journal of Biomechanics*, 30(6) :539–548, 1997.

M. A. Pérez et P. J. Prendergast. Random-walk models of cell dispersal included in mechano-biological simulations of tissue differentiation. *Journal of biomechanics*, 40(10) :2244–2253, 2007.

C. Price, X. Zhou, W. Li, et L. Wang. Real-time measurement of solute transport within the lacunar-canalicular system of mechanically loaded bone : Direct evidence for load-induced fluid flow. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(2) :277–285, 2011.

L. Qin, A. T. Mak, C. Cheng, L. Hung, et K. Chan. Histomorphological study on pattern of fluid movement in cortical bone in goats. *The Anatomical Record*, 255(4) :380–387, August 1999.

Y.-X. Qin, W. Lin, et C. Rubin. The pathway of bone fluid flow as defined by in vivo intramedullary pressure and streaming potential measurements. *Annals of Biomedical Engineering*, 30(5) :693–702, 2002.

B. Rai, M. E. Oest, K. M. Dupont, K. H. Ho, S. H. Teoh, et R. E. Guldberg. Combination of platelet-rich plasma with polycaprolactone-tricalcium phosphate scaffolds for segmental bone defect repair. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, 81(4) :888–899, June 2007.

C. Renghini, V. Komlev, F. Fiori, E. Verné, F. Baino, et C. Vitale-Brovarone. Micro-CT studies on 3-D bioactive glass–ceramic scaffolds for bone regeneration. *Acta Biomaterialia*, 5(4) :1328–1337, May 2009.

J. R. Rice et M. P. Cleary. Some basic stress diffusion solutions for fluid-saturated elastic porous media with compressible constituents. *Reviews of Geophysics*, 14(2) :227–241, May 1976.

A. Roshan-Ghias, A. Vogel, L. Rakotomanana, et D. P. Pioletti. Prediction of spatio-temporal bone formation in scaffold by diffusion equation. *Biomaterials*, 32 :7006–7012, 2011.

S. Rouhana, M. Johnson, D. Chakkalakal, R. Harper, et J. Katz. Permeability of compact bone. *Proceedings of the Joint ASME-ASCE Conference Biomechanics Symposium AMD*, 43 :169–172, 1981.

J. Rudnicki. *Effect of pore fluid diffusion on deformation and failure of rock.* Mech of Geomater, Rocks, Concr, Soils. 1985. ISBN 0471905410.

R. Salmon et W. Duncan. Determination of the critical size for non-healing defects in the mandibular bone of sheep. part 1 : A pilot study. *Journal of the New Zealand Society of Periodontology*, (81) :6–15, December 1996.

J. A. Sanz-Herrera, J. M. Garcia-Aznar, et M. Doblare. A mathematical model for bone tissue regeneration inside a specific type of scaffold. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 7(5) :355–366, October 2008a.

J. Sanz-Herrera, J. García-Aznar, et M. Doblaré. Micro–macro numerical modelling of bone regeneration in tissue engineering. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 197 :3092–3107, 2008b.

J. Sanz-Herrera, J. García-Aznar, et M. Doblaré. On scaffold designing for bone regeneration : A computational multiscale approach. *Acta Biomaterialia*, 5 :219–229, 2009.

K. Søballe. Hydroxyapatite ceramic coating for bone implant fixation. Mechanical and histological studies in dogs. *Acta Orthopaedica Scandinavica. Supplementum*, 255 :1–58, 1993.

K. Søballe, H. Brockstedt-Rasmussen, E. S. Hansen, et C. Bünger. Hydroxyapatite coating modifies implant membrane formation. Controlled micromotion studied in dogs. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 63(2) :128–140, April 1992a.

K. Søballe, E. S. Hansen, H. B-Rasmussen, P. H. Jørgensen, et C. Bünger. Tissue ingrowth into titanium and hydroxyapatite-coated implants during stable and unstable mechanical conditions. *Journal of Orthopaedic Research : Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 10(2) :285–299, March 1992b.

R. K. Schenk, D. Buser, W. R. Hardwick, et C. Dahlin. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects : a histologic study in the canine mandible. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 9 :13–29, 1994.

H. Schliephake, J. W. Knebel, M. Aufderheide, et M. Tauscher. Use of cultivated osteoprogenitor cells to increase bone formation in segmental mandibular defects : an experimental pilot study in sheep. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 30(6) :531–537, December 2001.

P. Schneider, M. Meier, R. Wepf, et R. Müller. Serial FIB/SEM imaging for quantitative 3d assessment of the osteocyte lacuno-canalicular network. *Bone*, 49(2) :304–311, August 2011.

W. Schneiders, A. Reinstorf, A. Biewener, A. Serra, R. Grass, M. Kinscher, J. Heineck, S. Rehberg, H. Zwipp, et S. Rammelt. In vivo effects of modification of hydroxyapatite/collagen composites with and without chondroitin sulphate on bone remodeling in the sheep tibia. *Journal of Orthopaedic Research : Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 27(1) :15–21, January 2009.

I. Seto, E. Marukawa, et I. Asahina. Mandibular reconstruction using a combination graft of rhBMP-2 with bone marrow cells expanded in vitro :. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(3) :902–908, March 2006.

D. Sharma, C. Ciani, P. A. R. Marin, J. D. Levy, S. B. Doty, et S. P. Fritton. Alterations in the osteocyte lacunar–canalicular microenvironment due to estrogen deficiency. *Bone*, 51 (3) :488–497, September 2012.

T. Smit, J. Huyghe, et S. Cowin. Estimation of the poroelastic parameters of cortical bone. *Journal of Biomechanics*, 35(6) :829–835, 2002.

M. Spector. Historical review of porous-coated implants. *The Journal of Arthroplasty*, 2 : 163–177, 1987.

E. D. Spoerke, N. G. Murray, H. Li, L. C. Brinson, D. C. Dunand, et S. I. Stupp. Titanium with aligned, elongated pores for orthopedic tissue engineering applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 84A(2) :402–412, 2008.

J.-P. St-Pierre, M. Gauthier, L.-P. Lefebvre, et M. Tabrizian. Three-dimensional growth of differentiating MC3T3-E1 pre-osteoblasts on porous titanium scaffolds. *Biomaterials*, 26 : 7319–7328, 2005.

R. Steck, P. Niederer, et M. L. Knothe Tate. A finite element analysis for the prediction of load-induced fluid flow and mechanochemical transduction in bone. *Journal of Theoretical Biology*, 220(2) :249–259, January 2003.

A. Syahrom, M. R. Abdul Kadir, J. Abdullah, et A. Öchsner. Mechanical and microarchitectural analyses of cancellous bone through experiment and computer simulation. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 49(12) :1393–1403, December 2011.

M. Takemoto, S. Fujibayashi, M. Neo, J. Suzuki, T. Kokubo, et T. Nakamura. Mechanical properties and osteoconductivity of porous bioactive titanium. *Biomaterials*, 26 :6014–6023, 2005.

J. C. M. Teo, K. M. Si-Hoe, J. E. L. Keh, et S. H. Teoh. Relationship between CT intensity, micro-architecture and mechanical properties of porcine vertebral cancellous bone. *Clinical Biomechanics (Bristol, Avon)*, 21(3) :235–244, March 2006.

J. J. Thomason, L. E. Grovum, A. G. Deswysen, et W. W. Bignell. In vivo surface strain and stereology of the frontal and maxillary bones of sheep : implications for the structural design of the mammalian skull. *The Anatomical record*, 264(4) :325–338, December 2001.

M. Thompson et J. R. Willis. A reformation of the equations of anisotropic poroelasticity. *Journal of Applied Mechanics*, 58(3) :612–616, September 1991.

S. M. Tommasini, A. Trinward, A. S. Acerbo, F. De Carlo, L. M. Miller, et S. Judex. Changes in intracortical microporosities induced by pharmaceutical treatment of osteoporosis as detected by high resolution micro-CT. *Bone*, 50(3) :596–604, March 2012.

M. G. Uglow, R. A. Peat, M. S. Hile, L. E. Bilston, E. J. Smith, et D. G. Little. Low-intensity ultrasound stimulation in distraction osteogenesis in rabbits. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (417) :303–312, December 2003.

J. Van der Stok, O. P. Van der Jagt, S. Amin Yavari, M. F. P. De Haas, J. H. Waarsing, H. Jahr, E. M. M. Van Lieshout, P. Patka, J. A. N. Verhaar, A. A. Zadpoor, et H. Weinans. Selective laser melting-produced porous titanium scaffolds regenerate bone in critical size cortical bone defects. *Journal of Orthopaedic Research : Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 31(5) :792–799, May 2013.

P. S. Vanzillotta, M. S. Sader, I. N. Bastos, et G. d. A. Soares. Improvement of in vitro titanium bioactivity by three different surface treatments. *Dental Materials*, 22(3) :275–282, March 2006.

F. J. Vermolen, A. Andreykiv, E. M. v. Aken, J. C. v. d. Linden, E. Javierre, et A. v. Keulen. A suite of mathematical models for bone ingrowth, bone fracture healing and intra-osseous wound healing. In *Advanced Computational Methods in Science and Engineering*, Lecture Notes in Computational Science and Engineering, pages 289–314. Springer Berlin Heidelberg, 2010.

V. Viateau, G. Guillemin, V. Bousson, K. Oudina, D. Hannouche, L. Sedel, D. Logeart-Avramoglou, et H. Petite. Long-bone critical-size defects treated with tissue-engineered grafts : a study on sheep. *Journal of Orthopaedic Research : Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 25(6) :741–749, June 2007.

W. R. Walsh, P. Sherman, C. R. Howlett, D. H. Sonnabend, et M. G. Ehrlich. Fracture healing in a rat osteopenia model. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (342) : 218–227, September 1997.

L. Wang, S. P. Fritton, S. C. Cowin, et S. Weinbaum. Fluid pressure relaxation depends upon osteonal microstructure : modeling an oscillatory bending experiment. *Journal of Biomechanics*, 32(7) :663–672, July 1999.

L. Wang, Y. Wang, Y. Han, S. Henderson, R. Majeska, S. Weinbaum, et M. Schaffler. In situ measurement of solute transport in the bone lacunar-canalicular system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(33) :11911–11916, 2005.

Y. Wang, L. McNamara, M. Schaffler, et S. Weinbaum. A model for the role of integrins in flow induced mechanotransduction in osteocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(40) :15941–15946, 2007.

P. H. Warnke, T. Douglas, P. Wollny, E. Sherry, M. Steiner, S. Galonska, S. T. Becker, I. N. Springer, J. Wiltfang, et S. Sivananthan. Rapid prototyping : porous titanium alloy scaffolds produced by selective laser melting for bone tissue engineering. *Tissue Engineering. Part C, Methods*, 15(2) :115–124, June 2009.

H. Weinans et P. Prendergast. Tissue adaptation as a dynamical process far from equilibrium. *Bone*, 19(2) :143–149, 1996.

S. Weinbaum, S. Cowin, et Y. Zeng. A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. *Journal of Biomechanics*, 27(3) :339–360, 1994.

J. Wieding, T. Lindner, P. Bergschmidt, et R. Bader. Biomechanical stability of novel mechanically adapted open-porous titanium scaffolds in metatarsal bone defects of sheep. *Biomaterials*, 46 :35–47, April 2015.

B. M. Willie, R. D. Bloebaum, W. R. Bireley, K. N. Bachus, et A. A. Hofmann. Determining relevance of a weight-bearing ovine model for bone ingrowth assessment. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 69(3) :567–576, June 2004.

B. M. Willie, X. Yang, N. H. Kelly, J. Merkow, S. Gagne, R. Ware, T. M. Wright, et M. P. G. Bostrom. Osseointegration into a novel titanium foam implant in the distal femur of a rabbit. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, 92(2) : 479–488, February 2010.

J. Wolff. Das gesetz der transformation der knochen. *Berlin : Quarto*, 1892.

W. Xue, B. V. Krishna, A. Bandyopadhyay, et S. Bose. Processing and biocompatibility evaluation of laser processed porous titanium. *Acta Biomaterialia*, 3 :1007–1018, 2007.

L. You, S. Cowin, M. Schaffler, et S. Weinbaum. A model for strain amplification in the actin cytoskeleton of osteocytes due to fluid drag on pericellular matrix. *Journal of Biomechanics*, 34(11) :1375–1386, 2001.

J. Yuan, L. Cui, W. J. Zhang, W. Liu, et Y. Cao. Repair of canine mandibular bone defects with bone marrow stromal cells and porous beta-tricalcium phosphate. *Biomaterials*, 28 (6) :1005–1013, February 2007.

J. Yuan, W. J. Zhang, G. Liu, M. Wei, Z. L. Qi, W. Liu, L. Cui, et Y. L. Cao. Repair of canine mandibular bone defects with bone marrow stromal cells and coral. *Tissue Engineering. Part A*, 16(4) :1385–1394, April 2010.

D. Zhang, S. Weinbaum, et S. C. Cowin. Estimates of the peak pressures in bone pore water. *Journal of Biomechanical Engineering*, 120(6) :697–703, December 1998.

D. Zhang et S. C. Cowin. Oscillatory bending of a poroelastic beam. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 42 :1575–1599, 1994.

M. Zhang, G.-l. Wang, H.-f. Zhang, X.-d. Hu, X.-y. Shi, S. Li, et W. Lin. Repair of segmental long bone defect in a rabbit radius nonunion model : comparison of cylindrical porous titanium and hydroxyapatite scaffolds. *Artificial Organs*, 38(6) :493–502, June 2014.

M. Zhou, X. Peng, C. Mao, F. Xu, M. Hu, et G.-y. Yu. Primate mandibular reconstruction with prefabricated, vascularized tissue-engineered bone flaps and recombinant human bone morphogenetic protein-2 implanted in situ. *Biomaterials*, 31(18) :4935–4943, June 2010.

X. Zhou, J. Novotny, et L. Wang. Modeling fluorescence recovery after photobleaching in loaded bone : Potential applications in measuring fluid and solute transport in the osteocytic lacunar-canalicular system. *Annals of Biomedical Engineering*, 36(12) :1961–1977, 2008.

TABLE DES FIGURES

I.1 Squelette humain [source : http ://www.anatomie-humaine.com]. 6

I.2 Os lamellaire en lumière polarisée [source : http ://www.inserm.fr]. 7

I.3 Os tissé (Schenk *et al.*, 1994). 7

I.4 Représentation schématique de l'os cortical et spongieux [source : www.wikipedia.fr]. 7

I.5 Os spongieux marqué en bleu (Poirier et Catala, 2006). 8

I.6 Ostéoblastes en activité dans l'os spongieux [source : www.vetmed.vt.edu]. . . 9

I.7 Ostéocytes et leurs prolongements cytoplasmiques au sein d'un tissu lamellaire - os compact (Poirier et Catala, 2006). 10

I.8 Ostéoclaste de rat et sa lacune de résorption [source : www.ucl.ac.uk]. 10

I.9 Cycle de remodelage osseux (Funck-Brentano et Cohen-Solal, 2010). 11

I.10 a) Représentation du taux de remodelage osseux en fonction de l'énergie de déformation et b) distribution de la densité apparente d'un fémur prédit par le modèle de remodelage osseux après 21 itérations (Huiskes *et al.*, 1987). 12

I.11 Ossification endochondrale. Plateau de croissance de l'epiphyse du tibia proximal d'une souris agée de deux semaines [source : www.bioscience.fr]. 13

I.12 Ossification intramembranaire [source : www.medcell.med.yale.edu]. 13

I.13 Phases biologiques lors de l'ostéointégration d'un scaffold d'après Ambard et Swider (2006). 14

I.14 a) Radiographie montrant un defect cranial et b) reconstruction du defect à l'aide d'une plaque en polymère (Mantri *et al.*, 2012). 15

I.15 3 types de scaffolds : a) en polymère (http ://pec.engr.wisc.edu/), b) en céramique (Faria *et al.*, 2010) et d) en titane (Takemoto *et al.*, 2005). 16

I.16 Réponse des cellules pour différentes tailles de pore a) 50μm b) 100μm c) 150μm d) 200μm e) 300μm et f) l'intérieur d'un pore. Si la taille du pore est $<$150 μm les cellules traversent directement le pore alors que si le pore est $>$200 μm les cellules grandissent au sein du pore (Xue *et al.*, 2007). 17

I.17 Les pores bien différenciés ont au moins une interconnexion large et courte (Pore A) alors que les pores peu différenciés ont des interconnexions plus longues (Pore B) et si des liaisons courtes existent, elles sont étroites (Pores C et D) (Otsuki *et al.*, 2006). 17

I.18 a) Reconstruction de defects interrupteurs réalisés sur le radius de lapins (Zhang *et al.*, 2014) et b) reconstruction de defects cylindriques réalisés sur le crâne de lapins (de Wild *et al.*, 2013). 18

I.19 a) Reconstruction de defects interrupteurs réalisés sur le métatarse de moutons (Wieding *et al.*, 2015) et b) reconstruction de defects cylindriques réalisés sur le fémur de chiens (Fan *et al.*, 2012). 18

II.1 Mandibule de mouton (http ://www.gwu.edu). 28

II.2 Le scaffold et l'implant contrôle sont implantés sur la même mandibule. Le scaffold est implanté sur l'hémimandibule droite et l'implant contrôle sur celle de gauche. 32

II.3 Schéma du Selective Laser Melting (www.custompartnet.com). 33

II.4 Schéma du motif élémentaire (en cm), vue de face, de côté et de dessus et représentation en 3 Dimensions (3D) (Barbas, 2011). 33

II.5 a) Implant contrôle et b) scaffold. 34

II.6 Implants flexibles : à gauche le scaffold et à droite l'implant contrôle. 35

II.7 Section droite de l'os et de la partie de l'implant supportant la charge. 35

II.8 Les fixations : a) première version, b) deuxième version et c) troisième version. 36

II.9 Opération d'un mouton (implant rigide). 38

II.10 Montage de flexion. 41

II.11 Position de la grille de corrélation d'images. 42

II.12 Choix du moment commun pour l'analyse comparative. 42

II.13 Résultats bruts de l'analyse par corrélation d'image. 43

II.14 Prise en compte du déplacement lié au pseudo-encastrement. 43

II.15 Résultats recalés de l'analyse par corrélation d'images. 44

II.16 Courbe de déflexion des hémimandibules provenant de la brebis 20018. 44

II.17 Modèle poutre de l'hémimandibule. 45

II.18 Modèle poutre à section elliptique de l'hémimandibule. 45

II.19 Déflexions expérimentales des fibres neutres des hémimandibules implantées et déflexion numérique de la fibre neutre de l'hémimandibule saine. 46

II.20 Déflexions expérimentales et numériques des fibres neutres des hémimandibules implantées après prise en compte des rigidités des interfaces distales. 47

II.21 Principe de la microtomographie à rayon X (Bouxsein *et al.*, 2010). 48

II.22 Écartement du specimen de la source de rayons X en fonction de sa taille (Scanco, Brüttisellen, Suisse). 49

II.23 Coupes issues d'un µCT : a) moyenne résolution et b) haute résolution. 49

II.24 Courbe représentant l'évolution des coefficients d'atténuation de l'os et des tissus mous en fonction de l'énergie du rayonnement X (Scanco, Brüttisellen, Suisse). 50

II.25 Coupes issues d'un µCT. Énergie : a) 45 keV, b) 55 keV, c) 70 keV et d) 90 keV. 50

II.26 Coupes issues d'un µCT : temps d'intégration de a) 150 ms, b) 800 ms et c) 1500 ms. 51

II.27 Coupes issues d'un µCT : intensité de a) 114 µA et b) 200 µA. 51

II.28 Méthode de post-traitment des µCT scan. 52

II.29 Segmentation des µCT : a) tissu osseux, b) titane et c) fenêtre d'acquisition. . 53

II.30 Obtention des volumes d'intérêt sous 3-Matic : a) le scaffold et les deux plans passant par ses interfaces distale et proximale, b) le scaffold et la fenêtre d'acquisition sectionnées par les deux plans, c) le scaffold avec un plan tangeant au corps de l'implant, d) l'enveloppe externe de l'implant, e) l'enveloppe externe de l'implant divisée en 3 sous volumes et f) le cylindre de rayon 3 mm au centre le l'implant. 53

II.31 Masques correspondant au volume de l'implant divisé en 3 (a), au volume total de la perte de substance osseuse (b) et au volume au centre de l'implant (c). . 54

II.32 a) Volume libre dans l'implant divisé en 3 sous volumes, b) volume du tissu osseux au sein de l'implant divisé en 3 volumes, c) volume total du tissu osseux créé au sein de la perte de substance osseuse, d) volume libre au centre de l'implant et e) volume du tissu osseux au centre de l'implant. 54

II.33 a) Halo considéré comme du tissu osseux minéralisé (vert), b) masque du titane (rose) dilaté de 3 pixels. 55

II.34 Méthode de post-traitment des µCT scan prenant en compte les artefacts dûs au titane. 55

II.35 Dilatation du masque du titane (rouge) : a) 3 pixels et b) 4 pixels. Le masque du tissu osseux est en vert. 56

II.36 Découpe des explants dans le sens longitudinal (Brebis 10314). 58

II.37 Radiographies des hémimandibules explantées gauche (a) et droite (b) de la brebis 10203. Les fixations de l'implant contrôle se sont fracturés. 59

II.38 Hémimandibules droite (a) et gauche (b) provenant de la brebis 10300. Tissus mous : c) au sein de l'implant contrôle, d) du scaffold et e) au sein des pores du scaffold de la brebis 80058. 59

II.39 Coupes histologiques teintes au trichrome modifié de Masson-Goldner du scaffold provenant de la brebis 10314. Le tissu osseux apparait en bleu et le tissu fibreux en violet. 60

II.40 Coupes histologiques provenant de la brebis 10300 : a) organisation longitudinale corticale partielle, b) tissu fibreux et c) pores remplis de tissu osseux en remodelage actif. 61

II.41 Coupes histologiques provenant de la brebis 90085 : a) tissu fibreux, b) chondrocytes hypertrophiés (zone réduite) et c) tissu osseux vascularisé (minéralisation active). 61

II.42 Radiographies des hémimandibules droites des brebis 20017 (a) et 20138 (b). . 62

II.43 Statistiques descriptives des BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles rigides. 64

II.44 Statistiques descriptives des BV/TV au sein des parties proximale, centrale et distale des scaffolds et des implants contrôles rigides. 64

II.45 Statistiques descriptives des BV/TV au centre et en périphérie des scaffolds et des implants contrôles rigides. 65

II.46 Radiographie des hémimandibules provenant de la brebis 00007. 65

II.47 Statistiques descriptives des BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles flexibles. 66

II.48 Statistiques descriptives des BV/TV au sein des parties proximale, centrale et distale des scaffolds et des implants contrôles flexibles. 67

II.49 Statistiques descriptives des BV/TV au centre et en périphérie des scaffolds et des implants contrôles flexibles. 67

II.50 Courbe de déflexion des hémimandibules provenant de la brebis 00014. 68

II.51 Statistiques descriptives des BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles flexibles avec traitement de surface à la soude. 69

II.52 Statistiques descriptives du BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles flexibles avec traitement de surface à la soude. 69

II.53 Statistiques descriptives du BV/TV au sein des scaffolds et des implants contrôles flexibles avec traitement de surface à la soude. 70

II.54 Statistiques descriptives du BV/TV au sein des scaffolds rigides et souples et des implants contrôles rigides et souples. 70

II.55 Statistiques descriptives du BV/TV au sein des scaffolds rigides et souples (a et b) et des implants contrôles rigides et souples (c et d). 72

II.56 Statistiques descriptives du BV/TV au sein des scaffolds rigides et souples et des implants contrôles rigides et souples. 73

II.57 Statistiques descriptives du BV/TV au sein des scaffolds souples avec et sans traitement de surface (a et b) et des implants contrôles souples avec et sans traitement de surface (c et d). 74

III.1 Représentation schématique de l'os cortical et spongieux (anatomybodypart.com). 82

III.2 Poutre à section rectangulaire utilisée dans le modèle de Zhang et Cowin (1994). 84

III.3 Pression du fluide interstitiel P en fonction de Y pour des valeurs de T égale à 0.1, 1 et 100, des valeurs de m égale à 0.1, 1 et 100 et des valeurs de η égale à 1 et l'infini (Zhang et Cowin, 1994). 85

III.4 Pression du fluide interstitiel P en fonction de Y pour des valeurs de T égale à 1, des valeurs de m égale à 0.1 et 100 et des valeurs de η égale à l'infini (Zhang et Cowin, 1994). 86

III.5 Contribution du fluide par rapport à la contrainte totale en fonction de log m et log T pour η=0 (Zhang et Cowin, 1994). 86

III.6 Poutre à section rectangulaire utilisée dans le modèle de Manfredini *et al.* (1999). De part les symétries, seulement un quart de la poutre (en gris) est étudiée. Les flux et les déplacements sont nuls sur le plan de symétrie normal. 87

III.7 Evolution de la pression du fluide P en fonction de Y pour $\eta \to \infty$, m = 1 et deux valeurs de T : a) T = 0.1 et b) T = 100. En haut de la figure, les évolutions de P et du chargement en fonction du temps au point de coordonnés x = 0, y = 0 et z = $w/2$ (a) et au point x = 0, y = 0.0231 et z = $w/2$ (b) sont représentées (Manfredini *et al.*, 1999). 87

III.8 Géométrie et conditions aux limites des poutres poroélastiques. (a) Poutre à section rectangulaire (b) Poutre trapézoïdale encastrée à section éliptique. . . 89

III.9 Pression du fluide interstitiel P en fonction de Y pour des valeurs de T égale à 1 et 100, des valeurs de m égale à 0.1, 1 et 100 et des valeurs de η égale à 1 et l'infini. 93

III.10 Pression du fluide interstitiel P_f à travers l'épaisseur de la poutre poroélastique trapezoïdale à section éliptique : a) T = 0.1 et η = 1, b) T = 100 et η = 1, c) T = 0.1 et $\eta \to \infty$ et d) T = 100 et $\eta \to \infty$. 94

III.11 Pression du fluide interstitiel P_f et de la contrainte axiale σ_x à travers l'épaisseur des poutres poroélastiques rectangulaire (a et b) et trapezoïdale (c). . . . 95

III.12 Distribution de la pression du fluide p_f au sein de la poutre rectangulaire (a) et trapézoïdale (b) en fonction de la coordonnée z pour différentes valeurs de y et de x (Points A, B, C et D). 96

III.13 Evolution de la pression du fluide interstitiel p_f en fonction de x suivant la ligne rouge au sein de la poutre rectangulaire (a) et trapézoïdale (b), pour différentes valeurs des paramètres η, m et T. 97

III.14 Pression du fluide interstitiel à travers l'épaisseur de cinq sections équiréparties (lignes rouges) le long de la poutre trapézoïdale à section elliptique ($\eta = 1$ et T =0.1). 98

III.15 Distributions de la pression du fluide p_f et de la contrainte axiale σ_x en fonction de la coordonnée x et évolutions de p_f et de σ_x au cours du temps pour différentes valeurs des paramètres η, T et m. Les lignes en couleur sur le graphique temporel représentent les huits instants équirépartis. 99

IV.1 Diagramme de différentiacion cellulaire au cours de l'ostéogenèse (Vermolen *et al.*, 2010). 104

IV.2 Diagramme de différenciation cellulaire de Weinans et Prendergast (1996). . . 105

IV.3 Diagramme de différenciation cellulaire de Carter *et al.* (1988). 106

IV.4 Diagramme de différenciation cellulaire de Claes et Heigele (1999). 106

IV.5 Diagramme de différenciation cellulaire de Prendergast *et al.* (1997). 107

IV.6 a) Taux de prolifération cellulaire et b) Taux de différentiation cellulaire en fonction du stimulus mécanique S (Andreykiv *et al.*, 2008). 109

IV.7 a) Modèle EF d'un scaffold (vert), les pores sont initialement occupés par un tissu de granulation(en rouge), b) le réseau généré pour chaque élément du tissu de granulation, c) évolution de la concentration des cellules (Byrne *et al.*, 2007). 110

IV.8 Evolution de la formation osseuse au sein d'un pore cubique l=1.6mm (Adachi *et al.*, 2006). 111

IV.9 a) Evolution au cours du temps de la distribution de la densité osseuse (g/cc) à l'échelle macroscopique. b) Evolution de la formation osseuse au sein de la microstructure du scaffold à l'échelle microscopique (Sanz-Herrera *et al.*, 2008b). 112

IV.10 Les deux hémimandibules NI-0 (a) et I-0 (b) provenant de la même brebis sacrifiée juste après l'opération (t=0). Le scaffold a été implanté juste après la résection de la partie non-dentée de l'hémimandibule (b). 115

IV.11 a) L'hémimandibule I-12 et b) la géométrie de l'hémimandibule EF implantée : les dimensions, les conditions aux limites et les domaines. A, B et C sont les trois points utilisés pour évaluer la concentration c_m lors de l'étude de sensibilité (Annexe C2). 115

IV.12 Courbes expérimentales de déflection des fibres neutres des hémimandibules NI-0 et I-0 à t=0 et de I-12 à t=12 semaines. 117

IV.13 Evolutions au cours du temps de la concentration normalisée c_m (a) et de la fraction du tissu osseux normalisé m_b (b) au sein du scaffold prédites par la simulation numérique. 119

IV.14 a) Examen histologique du scaffold : section médiane teinte au trichrome de Masson-Goldner (os minéralisé en bleu et tissu fibreux en violet). b) Fraction du tissu osseux m_b à t=12 semaines prédite par le modèle numérique. 119

IV.15 Courbes numériques (t=0 et 12 semaines) et expérimentales (t=12 semaine) de déflection de l'hémimandibule I-12. 120

V.1 Maillage volumique de l'hémimandibule de brebis obtenue sous 3-Matic (Leuven, Belgique) et importé sous COMSOL multiphysics 3.5a. 124

V.2 Géométrie et conditions aux limites de l'hémimandibule. 125

V.3 Pression du fluide interstitiel P_f à travers l'épaisseur de l'hémimandibule : a) $T = 0.1$ et $\eta = 1$, b) $T = 100$ et $\eta = 1$ c) $T = 0.1$ et $\eta \to \infty$ et d) $T = 100$ et $\eta \to \infty$. 126

V.4 Pression du fluide interstitiel p_f en fonction de x suivant les lignes rouges : au sein de la poutre trapézoïdale à section elliptique (a et c) et au sein de l'hémimandibule (b et d). 127

V.5 Pression du fluide interstitiel à travers l'épaisseur de 6 sections équiréparties (lignes rouges) le long de l'hémimandibule. 128

V.6 Profil de l'hémimandibule de brebis. 129

V.7 Distributions de la pression du fluide p_f et de la contrainte axiale σ_x en fonction de la coordonnée x et évolutions de p_f et de σ_x au cours du temps pour $\eta = 1$ et $T = 0.1$. Les lignes en couleur sur le graphique temporel représentent les huits instants équirépartis. 129

V.8 Distributions de la pression du fluide p_f et de la contrainte axiale σ_x en fonction de la coordonnée x et évolutions de p_f et de σ_x au cours du temps pour $\eta = 1$ et $T = 100$. Les lignes en couleur sur le graphique temporel représentent les huits instants équirépartis. 130

V.9 Distribution de la pression du fluide p_f à travers l'épaisseur z de 4 sections équiréparties le long de la hauteur de l'hémimandibule (A, B, C et D) pour différentes combinaisons des paramètres η et T. 131

V.10 Distribution de la pression du fluide p_f à travers l'épaisseur z de 4 sections équiréparties le long de la hauteur de l'hémimandibule (A, B, C et D) pour $\eta = 1$ et $T = 0.1$. 131

V.11 Géométrie du scaffold. 132

V.12 Algorithme. 137

V.13 Distribution du *stimuli* S à travers 8 coupes longitudinales (chacune espacée de 1.5 mm) du scaffold pour $v_f = v_{f,moyen}$. 137

V.14 Distribution des concentrations des cellules mésenchymateuses c_m et des ostéoblastes c_b ainsi que de la fraction de tissu osseux minéralisé m_b pour t égale à 0, 4,8 et 12 semaines. 138

A.1 Positionnement des gauges de déformation sur les hémimandibules de brebis (Thomason *et al.*, 2001). 171

A.2 Implant contrôle. 173

A.3 2 autres designs d'implants flexibles non réalisables par SLM. 174

A.4 2 autres designs d'implants flexibles non réalisables par SLM. 174

A.5 Déformation de l'implant flexible lors de la mastication. 175

A.6 Rotation des sections droites 176

A.7 Mise en plan du fond du support en aluminium. 177

A.8 Mise en plan du grand coté du support en aluminium. 178

A.9 Mise en plan du petit coté du support en aluminium. 178

A.10 Mise en plan du petit coté bis du support en aluminium. 178

A.11 Mise en plan de la plaque intermédiaire entre le support en aluminium et la glissière à billes. 179

A.12 Mandibule implantée (a) et et saine (b) provenant d'une même brebis sacrifiée juste après l'opération. 179

A.13 Courbe de deflexion des hémimandibules implantée et saine provenant de la même brebis sacrifiée juste après l'opération. 180

A.14 Coupes histologiques du scaffold de la brebis 10203. 183
A.15 Coupes histologiques de l'implant contrôle de la brebis 10203. 183
A.16 Agrandissements de la coupe centrale du scaffold de la brebis 10203 : a) tissu fibreux, quelques adipocytes, b) pores partiellement remplis d'os et c) pores remplis d'os avec une minéralisation très active (vascularisation). 183
A.17 Agrandissements de la coupe centrale du scaffold de la brebis 10203 : a) interface os/titane, pas de contact direct, b) organisation longitudinale. 184
A.18 Agrandissements de la coupe centrale du scaffold de la brebis 10203 : a) tissu musculaire, b) tissu osseux minéralisé très vascularisé et c) tissu fibreux vascularisé. 184
A.19 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 10203.185
A.20 Coupes histologiques du scaffold de la brebis 10314. 186
A.21 Coupes histologiques de l'implant contrôle de la brebis 10314. 186
A.22 Agrandissements de la coupe centrale du scaffold de la brebis 10314 : a) pores remplis de tissus fibreux vascularisés, b) pores remplis partiellement d'os. . . . 186
A.23 Agrandissements de la coupe centrale du scaffold de la brebis 10314 : a) Muqueuse sur tissu fibreux, b) tissu musculaire et c) zones de minéralisation active (lignes d'ostéoblastes). 187
A.24 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 10314.187
A.25 Coupes histologiques du scaffold de la brebis 10300. 188
A.26 Coupes histologiques de l'implant contrôle de la brebis 10300. 188
A.27 Coupes histologiques provenant de la brebis 10300 : a) organisation longitudinale corticale partielle, b) tissu fibreux et c) pores remplis de tissu osseux en remodelage actif. 188
A.28 Agrandissements de la coupe centrale de l'implant contrôle de la brebis 10203 : a) adypocites et b) minéralisation active, tissu osseux très vascularisé. 189
A.29 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 10300.189
A.30 Coupes histologiques du scaffold de la brebis 90085. 190
A.31 Coupes histologiques de l'implant contrôle de la brebis 90085. 190
A.32 Agrandissements de la coupe centrale du scaffold de la brebis 90085 : a) tissus fibreux, b) chondrocytes hypertrophiés (zone réduite) et c) tissu osseux vascularisé (minéralisation active). 190
A.33 Agrandissements de la coupe centrale du scaffold de la brebis 90085 : a) chondrocytes sous l'implant suggérant une désolidarisation de celui-ci ou une fracture, b) tissu fibreux et c) os minéralisé en remodelage actif. 191
A.34 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 90085.191
A.35 Hémimandibules provenant de la brebis 80058 : a) scaffold et b) implant contrôle.192
A.36 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 80058.192
A.37 Hémimandibules provenant de la brebis 00103 : a) scaffold et b) implant contrôle.193
A.38 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 00103.193
A.39 Hémimandibules provenant de la brebis 00042 : a) scaffold et b) implant contrôle.194
A.40 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 00042.194
A.41 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 20018.195
A.42 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 20260.196
A.43 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 20059.197
A.44 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 20017.198

A.45 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 20138.199
A.46 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 20053.200
A.47 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 90034.201
A.48 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 70047.202
A.49 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 10051.203
A.50 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 00083.204
A.51 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 80025.205
A.52 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 00014.206
A.53 a) volume d'intérêt correspondant aux interfaces proximale et distale et b) masque correspondant aux deux volumes. 207
A.54 Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 00014.207
A.55 a) hémi-mandibule noyée dans de la résine et b) Coupe longitudinale de 2 mm d'épaisseur. 208
A.56 Coupe histologique médiane du scaffold provenant de la brebis 70047. 209

B.1 Géométrie de l'hémimandibule EF implantée. 211
B.2 Fonction caractéristique $h_{\tau m}$ en fonction du temps. 212

C.1 Distributions de la pression du fluide p_f et de la contrainte axiale σ_x en fonction de la coordonnée x et évolutions de p_f et de σ_x au cours du temps pour $\eta \to \infty$ et $T = 0.1$. Les lignes en couleur sur le graphique temporel représentent les huits instants équirépartis. 215
C.2 Distributions de la pression du fluide p_f et de la contrainte axiale σ_x en fonction de la coordonnée x et évolutions de p_f et de σ_x au cours du temps pour $\eta \to \infty$ et $T = 100$. Les lignes en couleur sur le graphique temporel représentent les huits instants équirépartis. 216

LISTE DES TABLEAUX

I.1 Etudes expérimentales sur des scaffolds en titane. 19

I.2 Etudes expérimentales sur des scaffolds en titane. 20

I.3 Etudes expérimentales sur des scaffolds en titane. 21

II.1 Modèles ovins pour la reconstruction d'un defect mandibulaire (1). 30

II.2 Modèles ovins pour la reconstruction d'un defect mandibulaire (2). 31

II.3 Propriétés élasto-plastiques des éprouvettes poreuses déterminées théoriquement et expérimentalement et comparées à celles de l'os cortical, d'après Barbas (2011). 34

II.4 Récapitulatif des brebis équipées avec des implants rigides : références, poids (kg), âge (mois), temps de cicatrisation (semaine), version de l'implant, version des fixations, traitement de surface au NaOH. 39

II.5 Récapitulatif des brebis équipées avec des implants flexibles : références, poids (kg), âge (mois), temps de cicatrisation (semaine), version de l'implant, version des fixations, traitement de surface au NaOH. 39

II.6 Principaux essais de flexions avec l'effort de cisaillement et le moment de flexion associés. 40

II.7 Paramètres d'aquisition du µCT scan retenus. 51

II.8 Valeur de BV, TV et BV/TV au sein d'un scaffold et d'un implant contrôle vide pour des dilatations du masque du titane allant de 1 à 4 pixels. 56

II.9 Valeur de BV, TV, BV/TV et TBV au sein d'un scaffold et d'un implant contrôle vides rigides inclinés entre 30 et 60 degré. 57

II.10 Valeur de BV, TV, BV/TV et TBV au sein d'un scaffold et d'un implant contrôle vide flexibles inclinés entre 30 et 60 degré. 57

II.11 Rigidités des interfaces proximale et distale des scaffolds et des implants contrôles rigides provenant des brebis du groupe 1. La croix indique que l'hémimandibule ne présentait pas de zone de faiblesse à l'interface considérée. 62

II.12 Rigidités des interfaces proximales et distales des scaffolds et des implants contrôles rigides provenant des brebis du groupe 2. La croix indique que l'hémimandibule ne présentait pas de zone de faiblesse à l'interface considérée. . . 62

II.13 Rigidités des interfaces proximale et distale des scaffolds et des implants contrôles rigides. La croix indique que l'hémimandibule ne présentait pas de zone de faiblesse à l'interface considérée. 63

II.14 Valeur des $\frac{BV}{TV}$, $\frac{BV_p}{TV_p}$, $\frac{BV_c}{TV_c}$, $\frac{BV_d}{TV_d}$, $\frac{BV_m}{TV_m}$ et TBV au sein des scaffolds et implants contrôle rigides. 63

II.15 Valeur des $\frac{BV}{TV}$, $\frac{BV_p}{TV_p}$, $\frac{BV_c}{TV_c}$, $\frac{BV_d}{TV_d}$, $\frac{BV_m}{TV_m}$ et TBV au sein des scaffolds et implants contrôle flexibles. 66

II.16 Valeur des $\frac{BV}{TV}$, $\frac{BV_p}{TV_p}$, $\frac{BV_c}{TV_c}$, $\frac{BV_d}{TV_d}$, $\frac{BV_m}{TV_m}$ et TBV au sein des scaffolds et implants contrôles flexibles. 68

III.1 Paramètres géométriques et mécaniques des poutres rectangulaire et trapézoïdale. 91

IV.1 Paramètres du modèle numérique 118

A.1 Protocole expérimentale du montage de flexion simple 177

A.2 Récapitulatif des brebis équipées avec des implants rigides : références, poids (kg), âge (mois), temps de cicatrisation (semaine), version de l'implant, version des fixations, traitement de surface au NaOH, histologie, essai de flexion et µ-CT. 181

A.3 Récapitulatif des brebis équipées avec des implants flexibles : références, poids (kg), âge (mois), temps de cicatrisation (semaine), version de l'implant, version des fixations, traitement de surface au NaOH, histologie, essai de flexion et µ-CT. 182

A.4 Valeur des $\frac{BV}{TV}$, $\frac{BV_p}{TV_p}$, $\frac{BV_c}{TV_c}$, $\frac{BV_d}{TV_d}$, $\frac{BV_m}{TV_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 20018. 195

A.5 Valeur des $\frac{BV}{TV}$, $\frac{BV_p}{TV_p}$, $\frac{BV_c}{TV_c}$, $\frac{BV_d}{TV_d}$, $\frac{BV_m}{TV_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 20260. 196

A.6 Valeur des $\frac{BV}{TV}$, $\frac{BV_p}{TV_p}$, $\frac{BV_c}{TV_c}$, $\frac{BV_d}{TV_d}$, $\frac{BV_m}{TV_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 20059. 197

A.7 Valeur des $\frac{BV}{TV}$, $\frac{BV_p}{TV_p}$, $\frac{BV_c}{TV_c}$, $\frac{BV_d}{TV_d}$, $\frac{BV_m}{TV_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 20017. 198

A.8 Valeur des $\frac{BV}{TV}$, $\frac{BV_p}{TV_p}$, $\frac{BV_c}{TV_c}$, $\frac{BV_d}{TV_d}$, $\frac{BV_m}{TV_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 20138. 199

A.9 Valeur des $\frac{BV}{TV}$, $\frac{BV_p}{TV_p}$, $\frac{BV_c}{TV_c}$, $\frac{BV_d}{TV_d}$, $\frac{BV_m}{TV_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 20053. 200

A.10 Valeur des $\frac{BV}{TV}$, $\frac{BV_p}{TV_p}$, $\frac{BV_c}{TV_c}$, $\frac{BV_d}{TV_d}$, $\frac{BV_m}{TV_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 90034. 201

A.11 Valeur des $\frac{BV}{TV}$, $\frac{BV_p}{TV_p}$, $\frac{BV_c}{TV_c}$, $\frac{BV_d}{TV_d}$, $\frac{BV_m}{TV_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 10051. 203

A.12 Valeur des $\frac{BV}{TV}$, $\frac{BV_p}{TV_p}$, $\frac{BV_c}{TV_c}$, $\frac{BV_d}{TV_d}$, $\frac{BV_m}{TV_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 00083. 204

A.13 Valeur des $\frac{BV}{TV}$, $\frac{BV_p}{TV_p}$, $\frac{BV_c}{TV_c}$, $\frac{BV_d}{TV_d}$, $\frac{BV_m}{TV_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 80025. 205

A.14 Valeur des $\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$, $\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$, $\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$, $\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$, $\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 00014. 206

A.15 Rigidités et volume d'os néo-formé au niveau des interfaces proximale et distale des scaffolds et des implants contrôles rigides provenant des brebis du groupe 1. La croix correspond à une interface parfaite. 208

B.1 Valeur des variables utilisées dans les fonctions caractéristiques h_{ij} 212

B.2 Résultats numériques de l'étude de sensibilité. 213

ANNEXE A

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1 Effort de mastication

• **Moutons de petit gabarit**

Thomason *et al.* (2001) ont étudié les déformations de la mandibule de brebis lors de la mastication. Ils ont alors fixé 3 gauges de déformations sur les hémimandibules de 5 brebis adultes (50-70 kg) (Figure A.1).

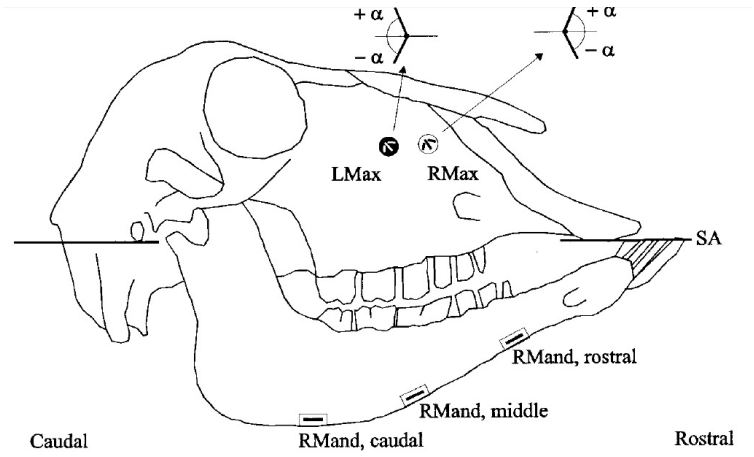


FIGURE A.1. Positionnement des gauges de déformation sur les hémimandibules de brebis (Thomason *et al.*, 2001).

La gauge rostral a mesuré des déformations moyennes de 400 $\mu\epsilon$ et maximales de l'ordre de 1200 $\mu\epsilon$. Il est alors possible d'obtenir à partir de ces déformations les efforts de mastication F moyen et maximale sur les incisives.

On considère alors que la gauge est placée à une distance L des incisives égale à 6 cm et que la section de l'hémimandibule à cet endroit est une ellipse creuse d'épaisseur e égale à 2 mm de petit axe a égale à 1 cm et de grand axe h égale à 2 cm. De plus on considère que la gauge est placée à la distance $\frac{h}{2}$ de la fibre neutre de l'hémimandibule.

En flexion la contrainte axiale est donnée par :

$$\sigma_{xx} = y\frac{M_f}{I_m} \tag{A.1}$$

où y est la position de la gauge par rapport à la fibre neutre soit $h/2$, M_f le moment de flexion tel que $M_f = FL$ et I_m l'inertie de l'hémimandibule tel que

$$I_m = \frac{\pi a h^3}{64} - \frac{\pi(a-2e)(h-2e)^3}{64} \tag{A.2}$$

De plus, la loi de Hooke nous donne

$$\sigma_{xx} = E\epsilon_{xx} \tag{A.3}$$

En substituant y, M_f, I_m et l'Equation A.3 dans l'Equation A.1, on obtient

$$F = \frac{\pi E \epsilon_{xx}(ah^3 - (a-2e)(h-2e)^3)}{32hL} \tag{A.4}$$

On obtient alors un effort de mastication moyen de 36 N et maximal de 109 N.

- **Moutons de gros gabarit**

Les brebis des deux derniers groupes (4 et 5) équipées des implants flexible ont un plus gros gabarit que les brebis de l'étude de (Thomason *et al.*, 2001). Leurs hémimandibules sont donc plus grandes et leurs efforts de mastication risquent d'être plus importants.

A partir de la limite élastique de l'os cortical, il est possible d'obtenir l'effort de mastication maximal auquel une hémimandibule peut être soumise. Cet effort de mastication évolue avec la géométrie de la mandibule, il sera alors différent en fonction du gabarit de la brebis.

Nous allons calculé cet effort pour deux gabarits de brebis.

Comme précédemment, on considère que l'hémimandibule à une section elliptique creuse d'épaisseur e égale à 2 mm de petit axe a et de grand axe h. L'inertie est donnée par l'Equation A.2.

Pour les brebis de petit gabarit, a est égale à 1 cm et h est égale à 2 cm, ce qui donne $I_{mp} = 2.7\ 10^{-9}$ m^4.

Pour les brebis de petit gabarit, a est égale à 1.3 cm et h est égale à 2.7 cm, ce qui donne $I_{mg} = 7.2\ 10^{-9}$ m^4.

De plus, si on considère que la contrainte axiale maximale $\sigma_{xx,max}$ (Equation A.1) doit être inférieure à la contrainte admissible de l'os cortical et que celle-ci est la même pour les brebis de petit et gros gabarit, on obtient

$$h_g \frac{M_{fg}}{I_{mg}} = h_p \frac{M_{fp}}{I_{mp}} \tag{A.5}$$

avec les indices g et p correspondant aux brebis de gros et petit gabarits. On obtient

$$\frac{M_{fg}}{M_{fp}} = \frac{h_p I_{mg}}{h_g I_{mp}} = 2.1 \tag{A.6}$$

Ensuite, si on considère que la limite élastique de l'os cortical est de 100 MPa, on peut *a posteriori* obtenir l'effort F auquel est censé résister l'hémimandibule. En effet, le moment de flexion M_f s'exprime à partir du bras de levier L de l'effort appliqué sur une hémimandibule F qu'on cherche à déterminer

$$M_f = FL \tag{A.7}$$

Ainsi, pour les moutons de petit gabarit, le bras de levier est de 6 cm. On obtient

$$F_p = \frac{2\sigma_{max} I_{mp}}{L h_p} = 363N \tag{A.8}$$

Pour les moutons de gros gabarit, le bras de levier est de 7 cm. On obtient

$$F_p = \frac{2\sigma_{max} I_{mg}}{L h_g} = 823N \tag{A.9}$$

2 Implant contrôle

Les encoches de l'implant contrôle ont été définies afin qu'il ait le même comportement (même flèche associée au même chargement) que le scaffold. Le raisonnement est alors le même que pour le dimensionnement de la poutre de l'implant flexible. Il faut que le produit EI soit constant. On a donc :

$$E_c I_c = E_s I_s \tag{A.10}$$

où E_c et E_s sont les modules d'Young respectifs de l'implant contrôle et du scaffold et I_c et I_s sont les inerties respectives de l'implant contrôle et du scaffold .

On considère les sections des implants cylindriques. L'inertie du scaffold est donné par :

$$I_s = \frac{\pi D_s^4}{64} \tag{A.11}$$

L'inertie de l'implant contrôle est plus compliqué à obtenir puisque celui-ci est un cylindre troué d'encoches. Plus particulièrement, il est composé de tranches pleines et de tranches trouées associées en série (Figure A.2). On considère que ces tranches sont des cylindres creux de rayon r et d'épaisseur e en titane.

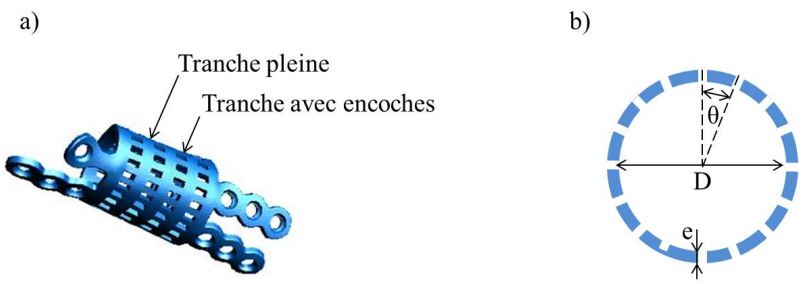


FIGURE A.2. Implant contrôle.

Les inerties des tranches pleines I_{t1} et trouées I_{t2} sont données par :

$$I_{t1} = \frac{\pi D_s^4}{64} - \frac{\pi (D-2e)^4}{64} \tag{A.12}$$

$$I_{t2} = \sum_{k=0}^{p/2} \int_{4k\pi/p}^{2(2k+1)\pi/p} \int_r^{r+e} r^3 \ sin^2\theta \ dr d\theta \tag{A.13}$$

où p/2 est le nombre d'encoches équi-réparties autour du cylindre.

L'inertie I_c de l'implant contrôle est alors l'inertie homogénéisée obtenue à partir de I_{t1} et I_{t2} :

$$I_c = 2\frac{I_{t1} I_{t2}}{I_{t1} + I_{t2}} \tag{A.14}$$

Sous mathematica, la valeur de p obtenu est de 36. Ainsi il faut qu'une tranche sur 2 comporte 18 encoches, afin que l'implant contrôle et le scaffold aient le même comportement.

3 Implant flexible

- **Autres designs proposés**

Afin de rendre plus souples les scaffolds, différents designs d'implant flexible sont été proposés. Ceux présentés ici, n'étaient pas réalisables par SLM. Le premier consistait à couper une poutre sur deux en quinconce (Figure A.3a), quant au deuxième, il consistait à supprimer les poutres au centre des mailles (Figure A.3b).

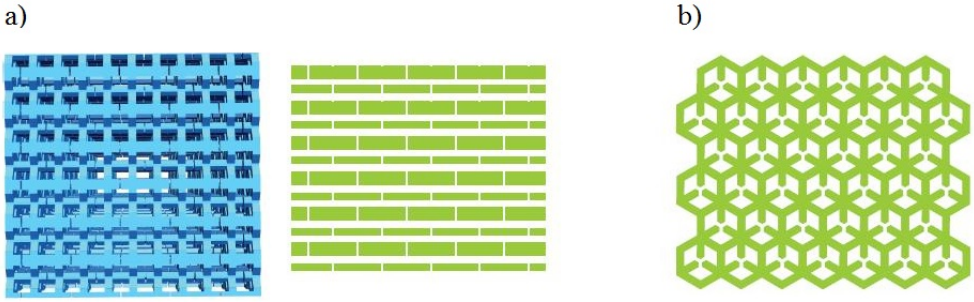


FIGURE A.3. 2 autres designs d'implants flexibles non réalisables par SLM.

- **Vérification de la tenue en service**

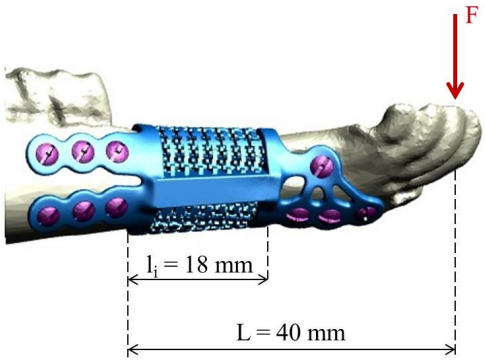


FIGURE A.4. 2 autres designs d'implants flexibles non réalisables par SLM.

L'implant ne doit pas plastifier lors de la mastication. Il est donc nécessaire de vérifier pour quelle valeur d'effort de mastication F, la contrainte axiale maximale σ_{xx} est égale à la limite élastique du titane grade σ_y obtenu par SLM égale à 500 MPa (Barbas, 2011). Sachant qu'en flexion, la contrainte axiale est donnée par

$$\sigma_{xx} = y\frac{M_f}{I_t} \tag{A.15}$$

où y est la position du point considéré par rapport à la fibre neutre, on a dans le cas extrême

$$\sigma_{xx,max} = \frac{h}{2}\frac{M_f}{I_t} \tag{A.16}$$

Le moment de flexion M_f s'exprime à partir du bras de levier L égale à 0.04 m et de l'effort appliqué sur une hémimandibule F qu'on cherche à déterminer

$$M_f = FL \tag{A.17}$$

Ainsi en substituant, l'équation A.17 dans l'équation A.16, on obtient

$$F = \frac{2\sigma_{xx,max} I_t}{bL} = \frac{\sigma_{xx,max} h^3}{6L} \tag{A.18}$$

L'implant risque de plastifier pour un effort de mastication supérieur à 109 N. On est donc à la limite pour un effort de mastication maximale de 150 N. Cependant, il ne risque pas de plastifier pour les efforts de mastication moyen qui sont de l'ordre de 36 N.

- **Calcul de la déformation lors de la mastication**

On cherche à caractériser l'élongation relative qui se produira sur la périphérie de l'implant flexible en considérant que les sections droites maillées n'apportent aucune rigidité et qu'elles restent perpendiculaires à la ligne moyenne.

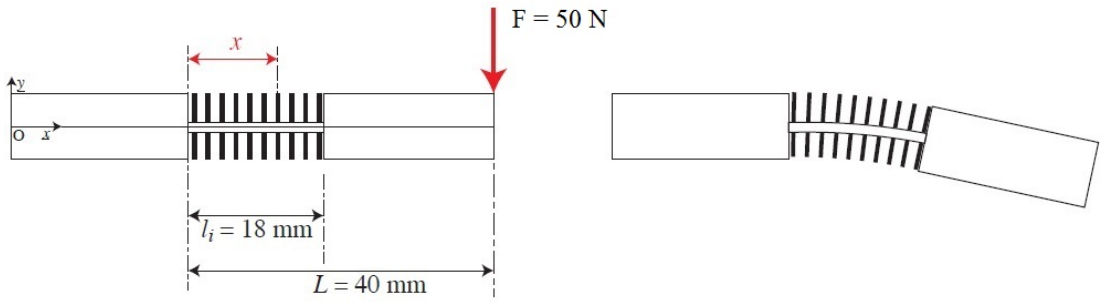


FIGURE A.5. Déformation de l'implant flexible lors de la mastication.

En écrivant l'équilibre statique d'un tronçon de poutre situé à l'abscisse x par rapport à la face gauche de l'implant, on obtient le moment de flexion subit par cette section

$$M_f(x) = -F(L - x) \tag{A.19}$$

De plus, la relation de comportement nous donne

$$M_f(x) = E_t I_t \nu''(x) = -F(L - x) \tag{A.20}$$

En intégrant une première fois, on trouve

$$E_t I_t \nu'(x) = F\left(\frac{x^2}{2} - Lx + A\right) \tag{A.21}$$

Or l'encastrement à $x = 0$ implique $\nu'(0)=0$, la constante d'intégration A est donc

$$A = 0 \tag{A.22}$$

En intégrant une deuxième, on obtient

$$E_t I_t \nu(x) = F\left(\frac{x^3}{6} - \frac{x^2}{2}L + B\right) \tag{A.23}$$

Or l'encastrement à $x = 0$ implique $\nu(0)=0$, la constante d'intégration B est donc

$$B = 0 \tag{A.24}$$

La flèche de l'implant $\nu(x)$ est donc

$$\nu(x) = \frac{F}{E_t I_t}\left(\frac{x^3}{6} - \frac{x^2}{2}L\right) \tag{A.25}$$

De plus, elle est maximale en $x = l_i$ et vaut

$$\nu_{max}(x) = \frac{F}{E_t I_t}\left(\frac{l_i^3}{6} - \frac{l_i^2}{2}L\right) = -0.12mm \tag{A.26}$$

La rotation des sections droites de l'implant (en radian) est donnée par

$$\nu'(x) = \frac{F}{E_t I_t}\left(\frac{x^2}{2} - Lx\right) \tag{A.27}$$

En considérant que le pas entre deux sections droites est p (Figure A.6), il est possible de déterminer l'allongement relatif de la matière qui sera coincée entre deux sections droites voisines sur la surface extérieure de l'implant.

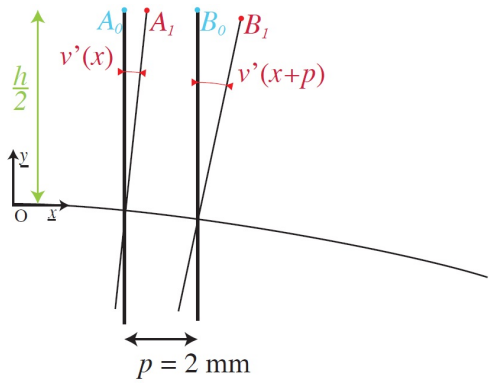


FIGURE A.6. Rotation des sections droites

On obtient

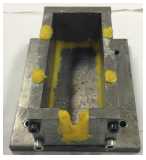
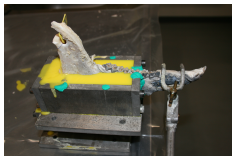
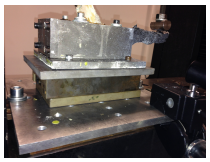
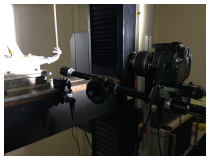
$$\epsilon = \frac{A_1B_1 - A_0B_0}{A_0B_0} = \frac{\frac{h}{2}[\nu'(x+p) - \nu'(x)]}{p} \tag{A.28}$$

où h est la hauteur des sections droites de l'implant ($h = 14$ mm).

On trouve une déformation qui varie de 0.6% à gauche de l'implant à 0.3% à droite.

4 Protocole détaillé de l'essai de flexion

TABLE A.1. Protocole expérimentale du montage de flexion simple

Préparation des spécimens	
Percer 3 trous de diamètre 3 mm équi-répartis sur la région proximale de l'hémimandibule qui sera ensuite encastrée puis visser 3 vis (ϕ4 x 40 mm). Effectuer un mouchetis à l'aide de peintures aérosols noire et blanche sur le côté de l'hémimandibule qui sera photographiée.	
Préparation du moule	
Monter le moule en aluminium puis mettre de la pâte à modeler pour éviter les fuites et graisser le moule à l'aide d'un aérosol.	
Placer correctement l'hémimandibule dans le moule à l'aide de pinces en vérifiant la dimension entre l'encastrement et les incisives. Préparer le mélange de PMMA (120 g de liquide pour 240 g de poudre) puis le verser dans le moule. Attendre 10 min le temps de la polymérisation.	
Machine Instron	
Fixer la glissière à bille sur la machine Instron puis le moule sur la glissière à bille.	
Placer l'appareil photo numérique face à l'hémimandibule à l'aide d'un bras articulé.	

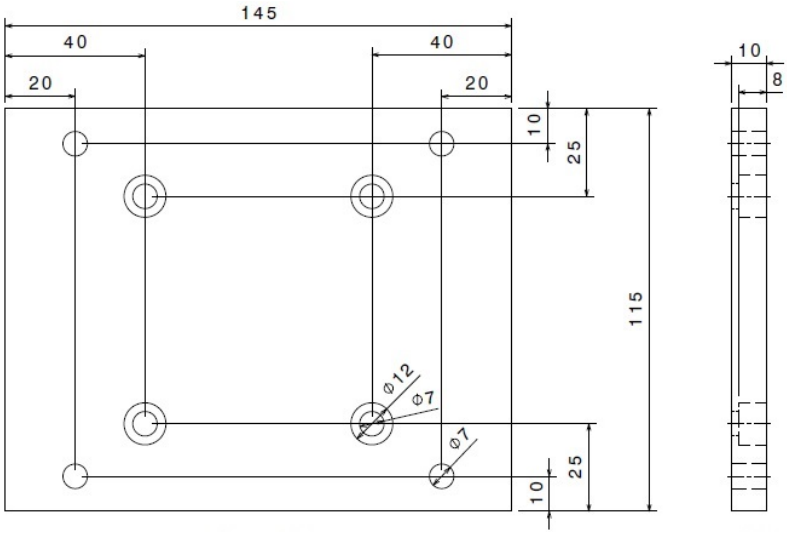


FIGURE A.7. Mise en plan du fond du support en aluminium.

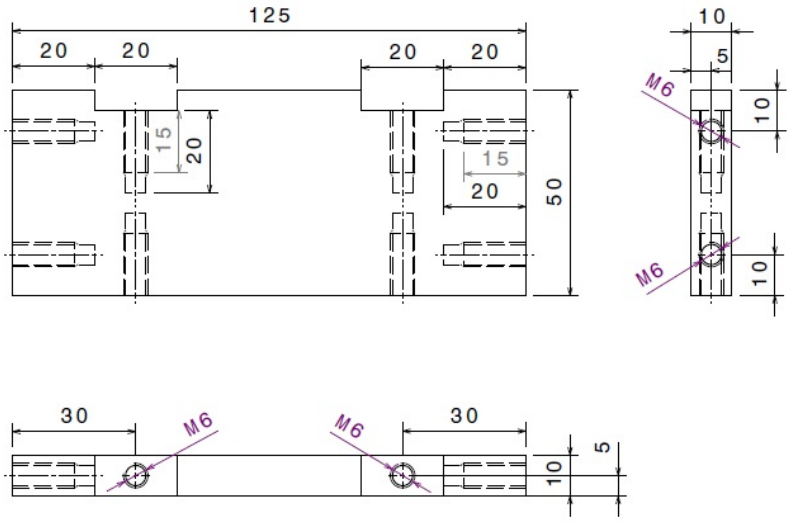


FIGURE A.8. Mise en plan du grand coté du support en aluminium.

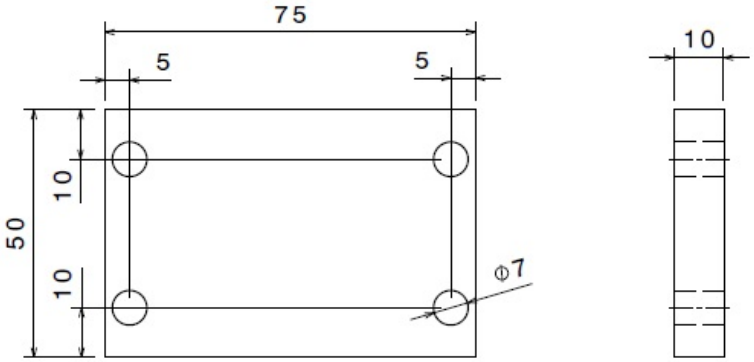


FIGURE A.9. Mise en plan du petit coté du support en aluminium.

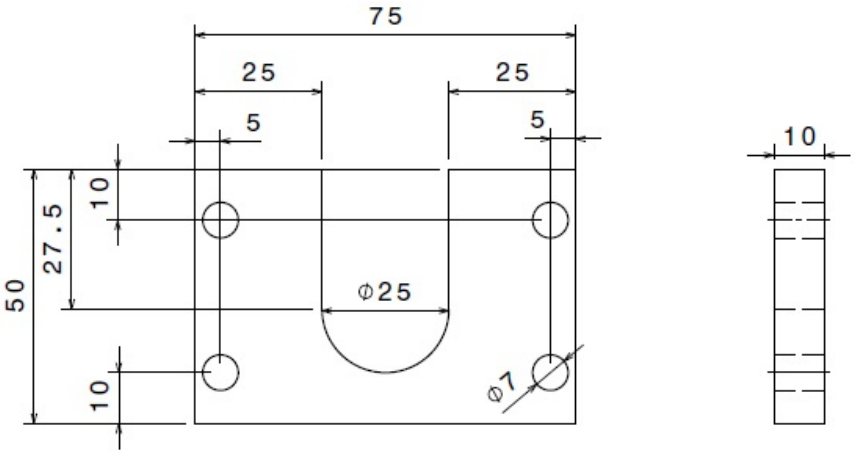


FIGURE A.10. Mise en plan du petit coté bis du support en aluminium.

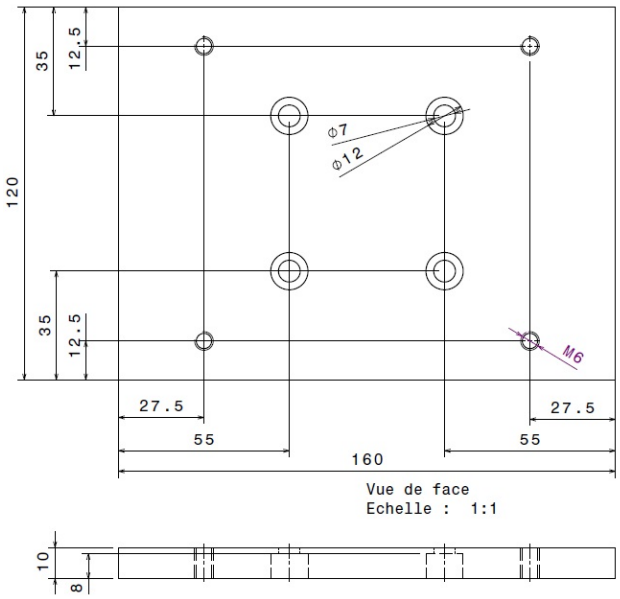


FIGURE A.11. Mise en plan de la plaque intermédiaire entre le support en aluminium et la glissière à billes.

5 Pré-essai de flexion

Des pré-essais de flexion ont été réalisés sur une hémimandibule implantée et une hémimandibule saine provenant d'une même brebis sacrifiée juste après l'opération (Figure A.12) afin de : i) valider la méthode de post-traitement et ii) caractériser le comportement mécanique de l'hémimandibule implantée au regard de celui de l'hémimandibule saine.

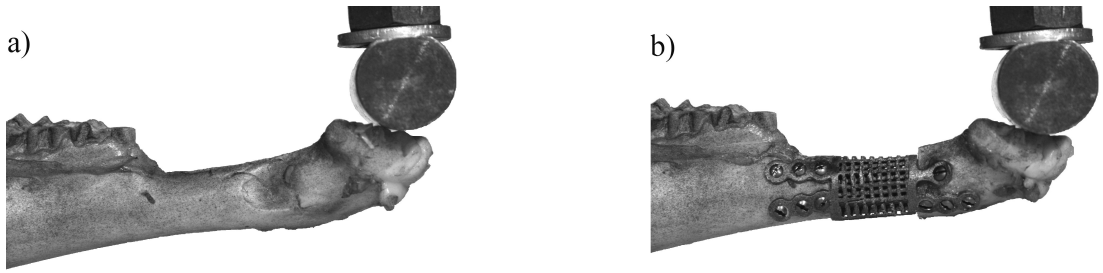


FIGURE A.12. Mandibule implantée (a) et et saine (b) provenant d'une même brebis sacrifiée juste après l'opération.

Plus particulièrement, ces pré-essais ont permis d'évaluer les interfaces os/implant à l'instant initial (sans recolonisation osseuse). Les courbes de deflexion expérimentales sont présentées sur la Figure A.13.

Il est possible d'observer une nette différence entre les deux courbes expérimentales. Concernant l'hémimandibule saine, la courbe est quasiment droite alors que celle correspondant à l'hémimandibule implantée présente deux changements locaux de pente relatifs aux interfaces os/implant proximale et distale. Le comportement mécanique de l'hémimandibule est donc affectée par l'implantation de l'implant. Ainsi, la flèche de l'hémimandibule implantée est plus importante que celle de la saine. Plus précisément, la flèche maximale est de 4,5 mm pour l'hémimandibule implantée et de 0,45 mm pour l'hémimandiule saine.

Les rigidités initiales des interfaces proximales et distales obtenus à l'aide du modèle poutre sont de 96 Nm/rad et de 5.7 Nm/rad respectivement. L'interface distale est beaucoup moins rigide que l'interface proximale.

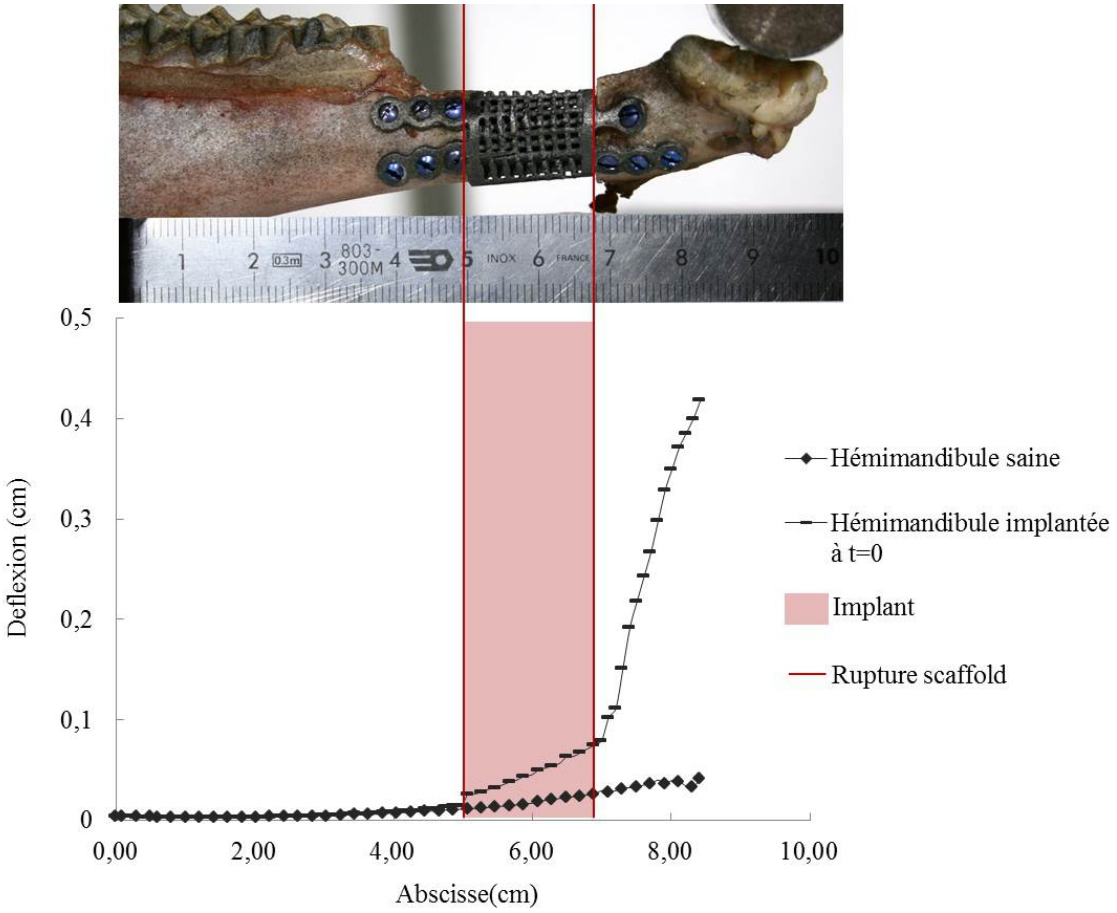


FIGURE A.13. Courbe de deflexion des hémimandibules implantée et saine provenant de la même brebis sacrifiée juste après l'opération.

6 Résultats expérimentaux détaillés

Dans cette section, les résultats des analyses histologiques et microtomographique et les résultats des essais de flexion relatifs à chaque brebis sont présentés. Les tableaux A.2 et A.3 résument les analyses qui ont été effectuées sur chaque hémimandibule explantée.

TABLE A.2. Récapitulatif des brebis équipées avec des implants rigides : références, poids (kg), âge (mois), temps de cicatrisation (semaine), version de l'implant, version des fixations, traitement de surface au NaOH, histologie, essai de flexion et µ-CT.

Références brebis	Poids (kg)	Âge (mois)	Temps de cicatrisation (semaine)	Version implant	Version fixations	Traitement de surface au NaOH	Histologie	Essai de flexion	µ-CT
10203		14	18	Rigide	Version 1	Non	X	X	
10314	50	12	15				X	X	
10300	48	12	12				X	X	
60258*	70	14	5						
80001*	75	12	3						
90085	70	40,5	12				X	X	
80058	>80	51			Version 2		X	X	
00103	>80	42					X	X	
00042	>80	31					X	X	
20018	64	13,5			Version 3			X	X
20260	72	12						X	X
20059		13,5						X	X
20017	62	14						X	X
20138	60	14						X	X
20053	40	14						X	X

TABLE A.3. Récapitulatif des brebis équipées avec des implants flexibles : références, poids (kg), âge (mois), temps de cicatrisation (semaine), version de l'implant, version des fixations, traitement de surface au NaOH, histologie, essai de flexion et µ-CT.

Références brebis	Poids (kg)	Âge (mois)	Temps de cicatrisation (semaine)	Veriosn implant	Version fixation	Traitement de surface au NaOH	Histologie	Essai de flexion	µ-CT
90043*	>80	43	12	Flexible	Version 3	Non			
90046*	>80	43,5	13						
10133	>80	44	12						X
00187	80	44							X
00049	78	45							X
00095	72	44,5							X
90040*	>80	57,5	2						
00007	>80	45,5	12						X
90034	>80	58				Oui		X	X
70047	>80	82						X	X
10051	>80	34						X	X
00083	>80	45						X	X
80025	>80	70						X	X
00014	75	46						X	X

- **Brebis 10203**

Histologie

Les Figure A.14 et A.15 présentent des coupes longitudinales polies et colorées au trichrome de Masson Goldner, allant de la face externe à la face interne du scaffold et de l'implant contrôle respectivement.

FIGURE A.14. Coupes histologiques du scaffold de la brebis 10203.

FIGURE A.15. Coupes histologiques de l'implant contrôle de la brebis 10203.

Le scaffold est entouré d'une masse osseuse minéralisée non structurée. L'intérieur est partiellement comblé par un matériel minéralisé. La minéralisation est très active, et la vascularisation très développée au sein et autour de l'implant (Figure A.16).

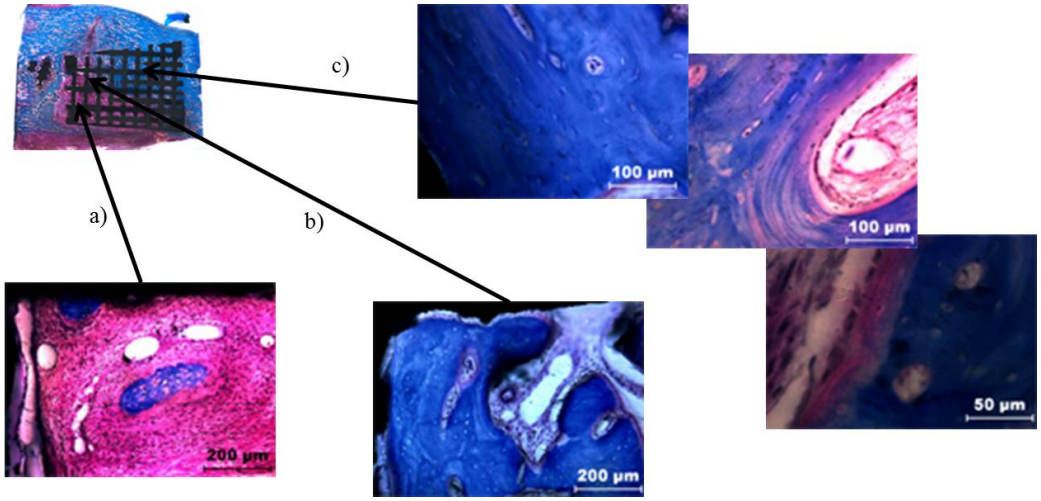


FIGURE A.16. Agrandissements de la coupe centrale du scaffold de la brebis 10203 : a) tissu fibreux, quelques adipocytes, b) pores partiellement remplis d'os et c) pores remplis d'os avec une minéralisation très active (vascularisation).

De plus, On peut noter un début d'organisation corticale sur la partie supérieure de l'implant (Figure A.17). A certains endroits, le titane n'est pas en contact direct avec l'os néo-formé (Figure A.17).

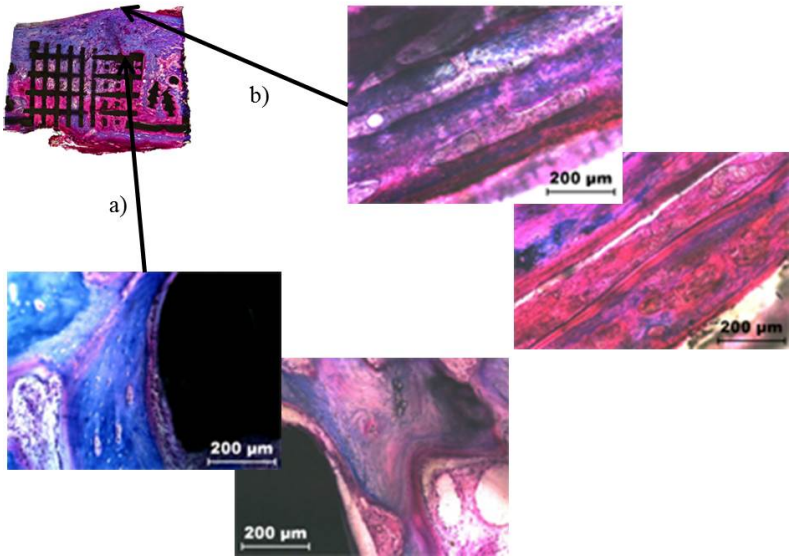


FIGURE A.17. Agrandissements de la coupe centrale du scaffold de la brebis 10203 : a) interface os/titane, pas de contact direct, b) organisation longitudinale.

La partie inférieure et l'intérieur de l'implant contrôle sont entourés/comblés de tissus fibreux. Cependant, du tissu osseux néoformé est visible sous l'implant, formant une structure jointive entre l'avant et l'arrière de la mâchoire (Figure A.18). Ce tissu semble correspondre à une réparation spontanée entre les deux segments qui se retrouvent rapprochés du fait de la faillite de l'implant.

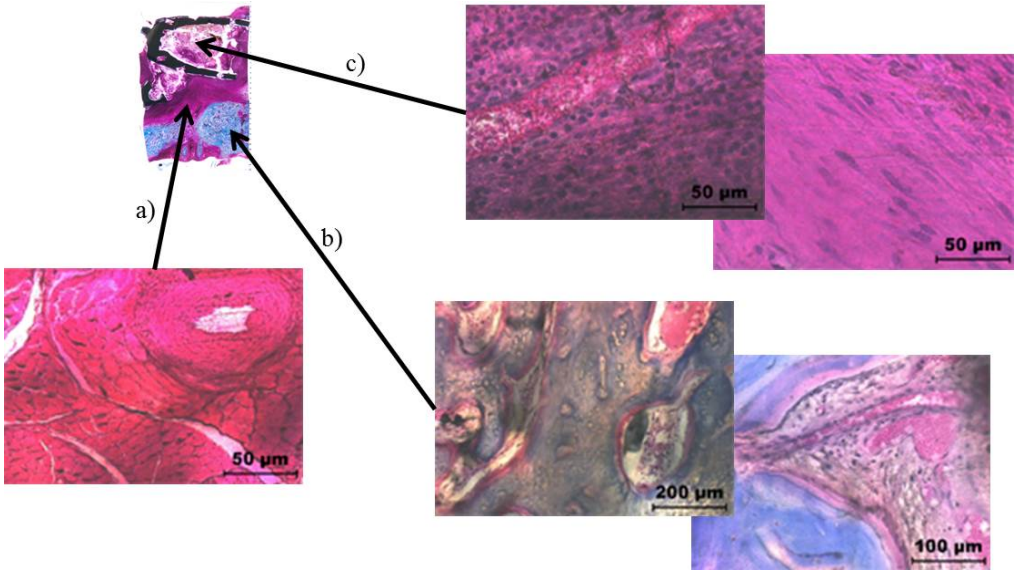


FIGURE A.18. Agrandissements de la coupe centrale du scaffold de la brebis 10203 : a) tissu musculaire, b) tissu osseux minéralisé très vascularisé et c) tissu fibreux vascularisé.

Essai de flexion

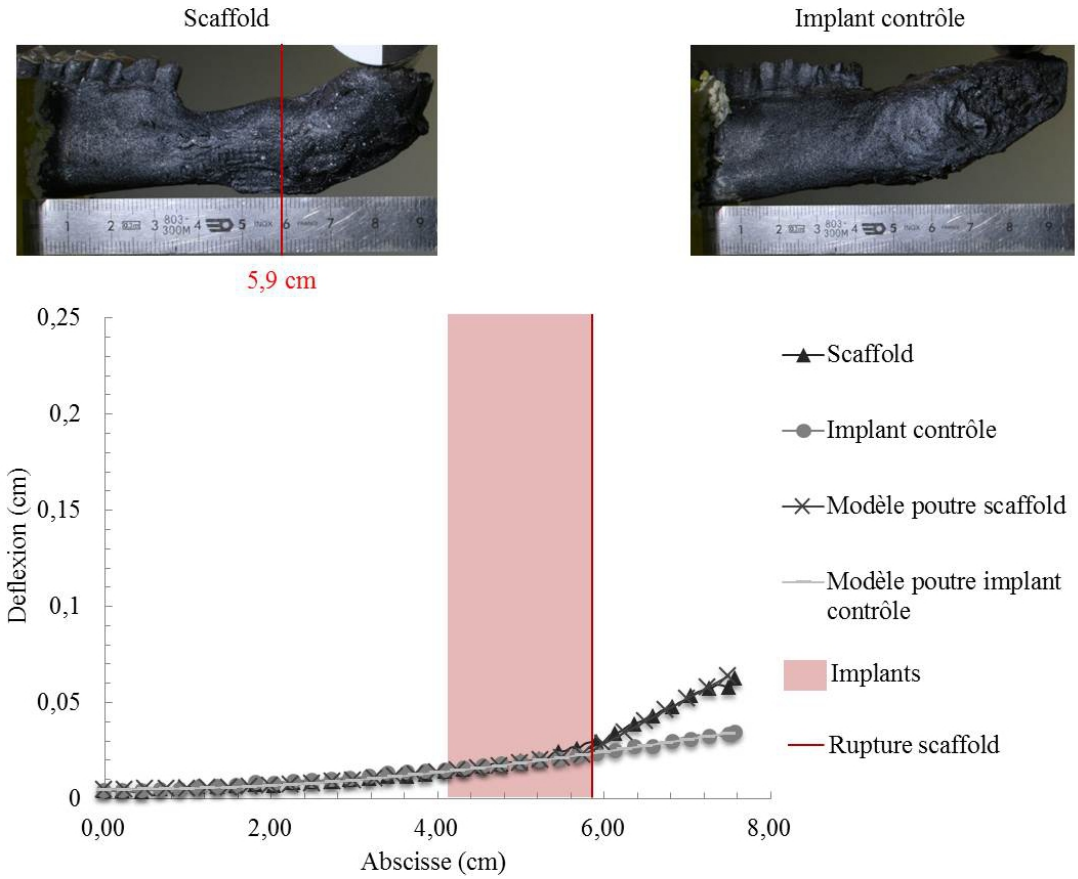


FIGURE A.19. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 10203.

L'hémimandibule équipée de l'implant contrôle ne présente aucune zone de faiblesse, les interfaces proximale et distale sont parfaites. Quant à celle équipée du scaffold, sa zone de faiblesse est l'interface distale qui a une rigidité de 84,7 Nm/rad.

- **Brebis 10314**

Histologie

Les Figure A.20 et A.21 présentent des coupes longitudinales polies et colorées au trichrome de Masson Goldner, allant de la face externe à la face interne du scaffold et de l'implant contrôle respectivement.

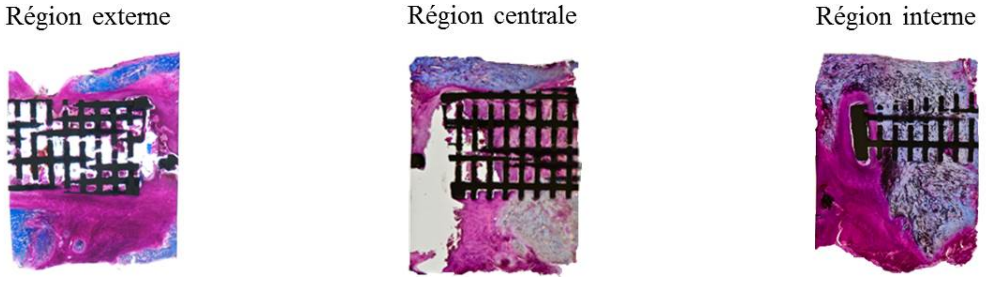


FIGURE A.20. Coupes histologiques du scaffold de la brebis 10314.

FIGURE A.21. Coupes histologiques de l'implant contrôle de la brebis 10314.

Le scaffold est partiellement entouré d'une masse osseuse minéralisée non structurée. L'intérieur comporte peu de matériel minéralisé (Figure A.22). Une structure presque jointive est retrouvée au-dessus du scaffold, sans structure corticale toutefois.

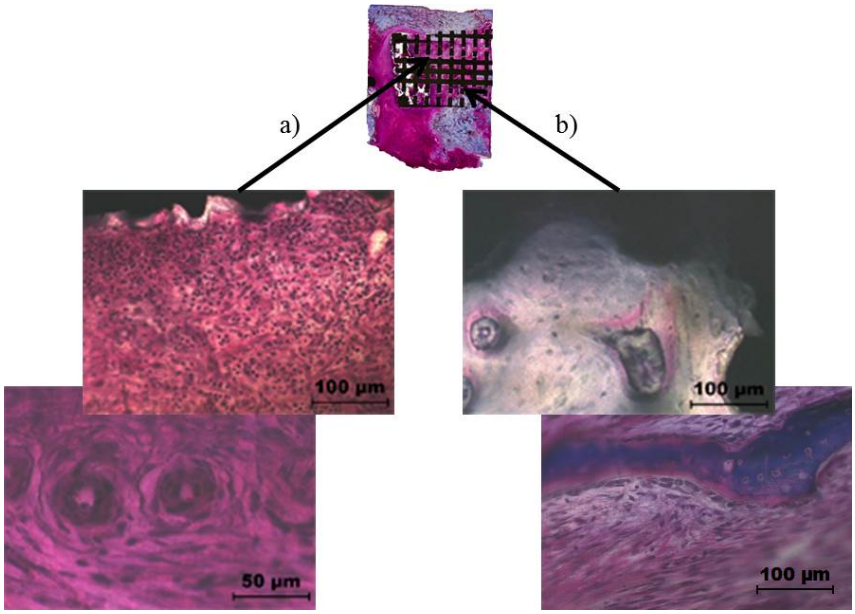


FIGURE A.22. Agrandissements de la coupe centrale du scaffold de la brebis 10314 : a) pores remplis de tissus fibreux vascularisés, b) pores remplis partiellement d'os.

L'intérieur de l'implant contrôle est vide et ne comporte pas de matériel minéralisé. Cependant, il est recouvert par un manchon osseux minéralisé non structuré. Concernant les deux implants, la minéralisation et la masse osseuse sont plus importantes sur la face interne

(bouche) par rapport à la face externe (joue) ; et semblent progresser de l'extérieur vers l'intérieur des implants.

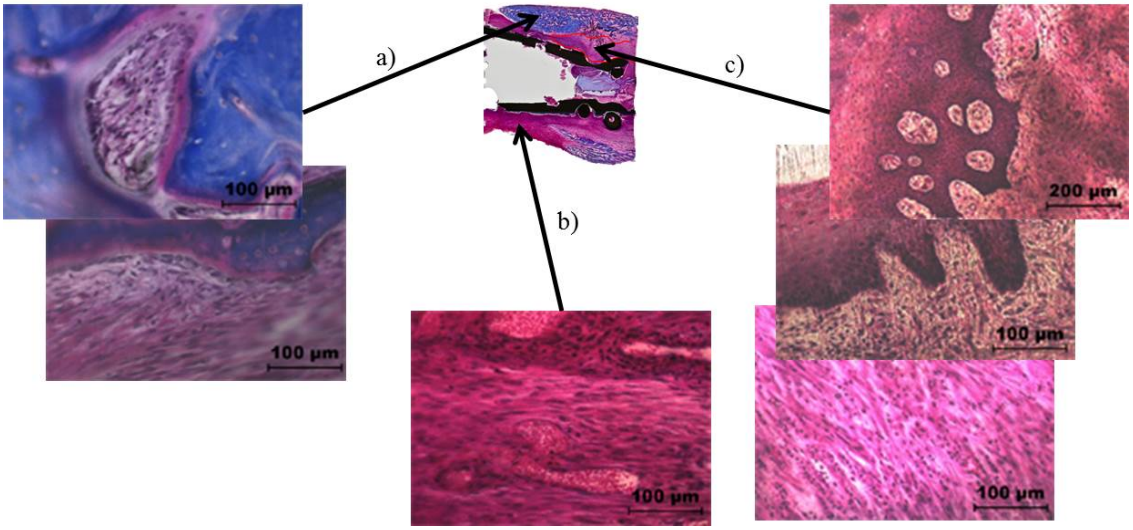


FIGURE A.23. Agrandissements de la coupe centrale du scaffold de la brebis 10314 : a) Muqueuse sur tissu fibreux, b) tissu musculaire et c) zones de minéralisation active (lignes d'ostéoblastes).

Essai de flexion

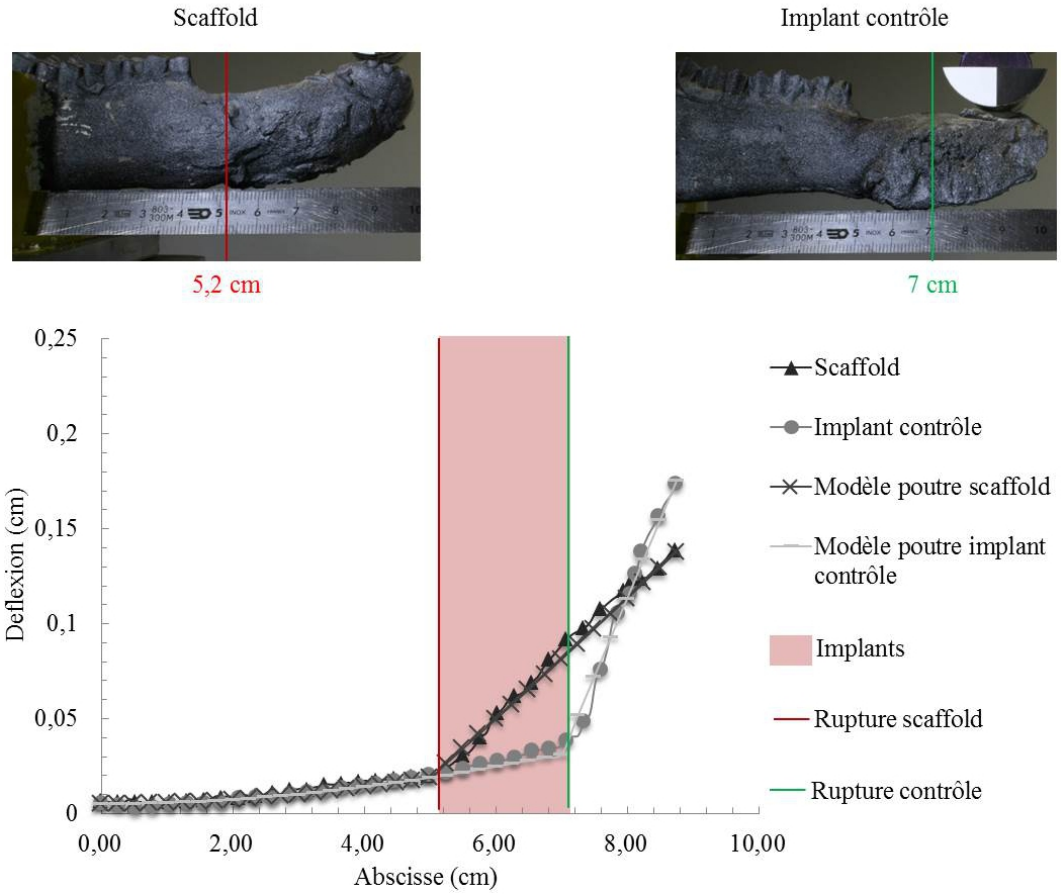


FIGURE A.24. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 10314.

Les deux hémimandibules présentent chacune une zone de faiblesse. En effet, l'interface proximale du scaffold et l'interface distale de l'implant contrôle ont des rigidités respectives de 108 Nm/rad et 21.6 Nm/rad. Les deux autres interfaces sont parfaites.

- **Brebis 10300**

Histologie

Les Figure A.25 et A.26 présentent des coupes longitudinales polies et colorées au trichrome de Masson Goldner, allant de la face externe à la face interne du scaffold et de l'implant contrôle respectivement.

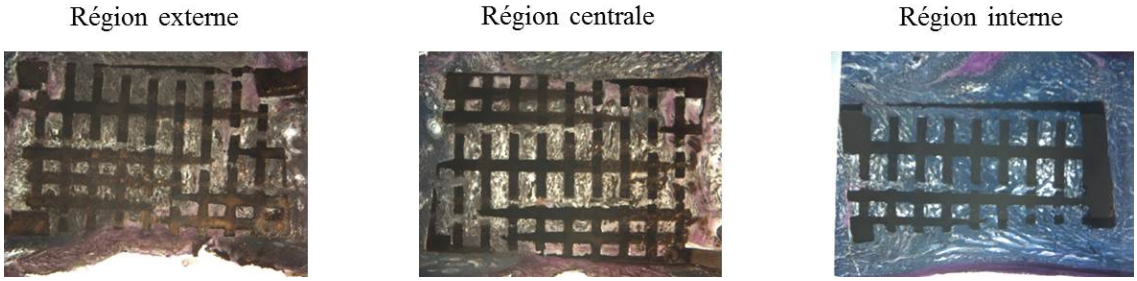


FIGURE A.25. Coupes histologiques du scaffold de la brebis 10300.

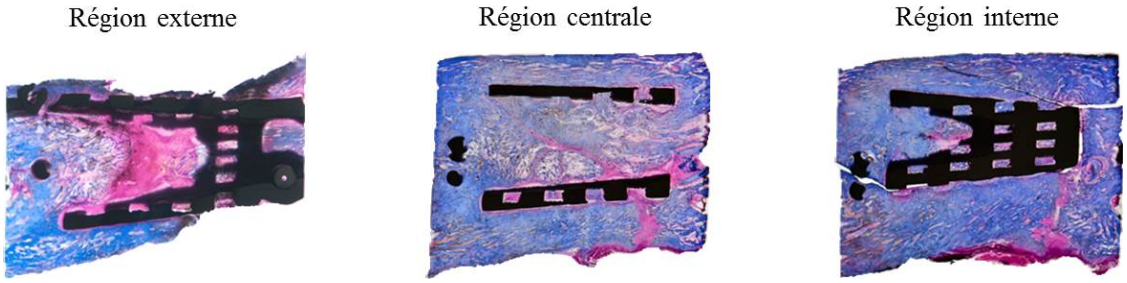


FIGURE A.26. Coupes histologiques de l'implant contrôle de la brebis 10300.

Le scaffold est intégré dans une masse osseuse minéralisée globalement non structurée. L'intérieur est comblé majoritairement par un tissu minéralisé (Figure A.27c) et en partie par un tissu fibreux (Figure A.27b). On note une organisation corticale partielle à la surface de l'os, traduisant un remodelage plus avancé (Figure A.27a).

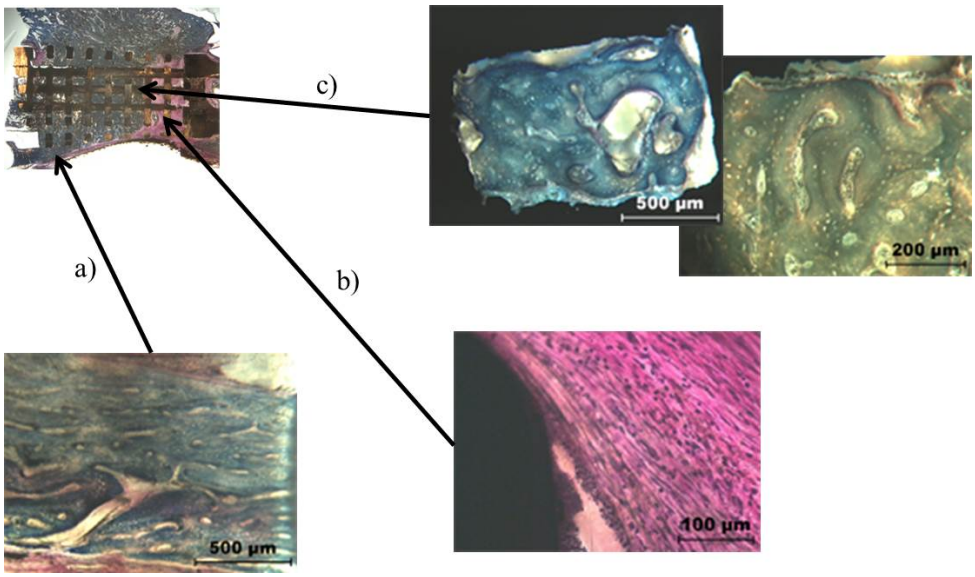


FIGURE A.27. Coupes histologiques provenant de la brebis 10300 : a) organisation longitudinale corticale partielle, b) tissu fibreux et c) pores remplis de tissu osseux en remodelage actif.

L'implant est entouré d'une masse osseuse minéralisée non structurée. L'intérieur est pratiquement comblé par un matériel osseux non structuré en synthèse active (Figure A.28b). La face externe comporte plus de tissu fibreux, correspondant à une non intégration.

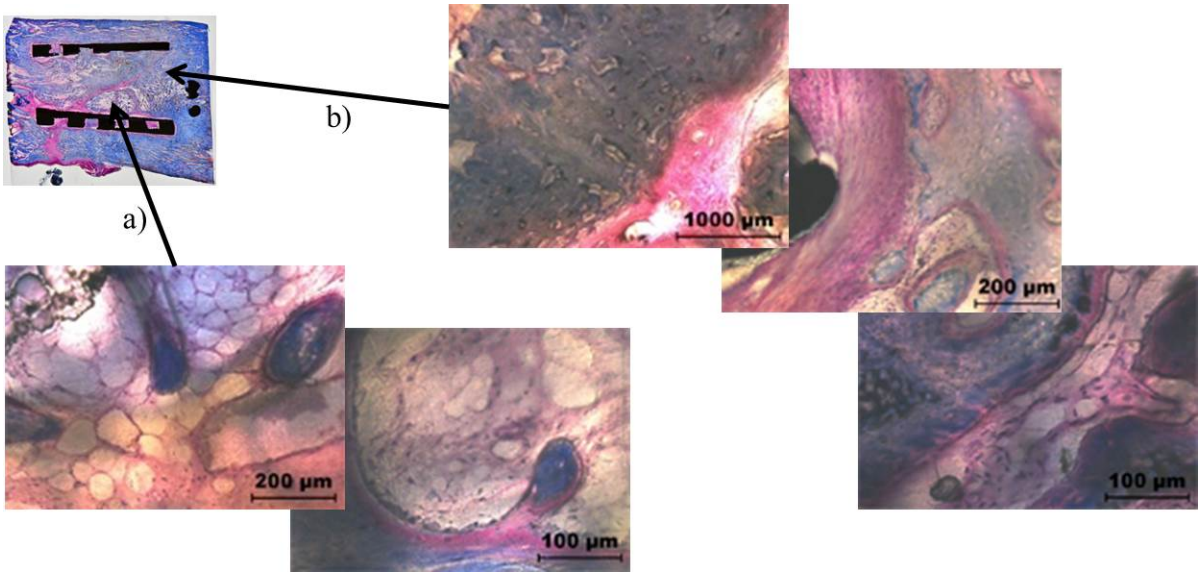


FIGURE A.28. Agrandissements de la coupe centrale de l'implant contrôle de la brebis 10203 : a) adypocites et b) minéralisation active, tissu osseux très vascularisé.

Essai de flexion

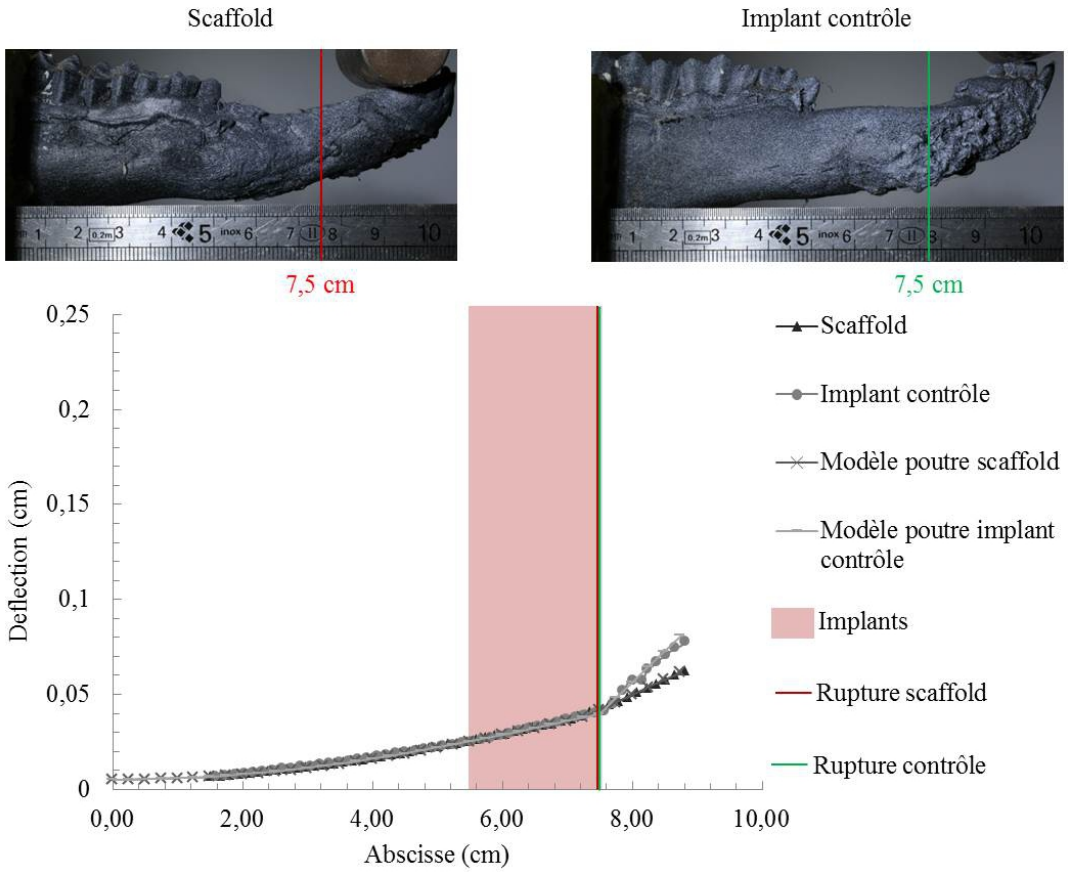


FIGURE A.29. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 10300.

Les deux hémimandibules présentent des zones de faiblesse aux interfaces distales. Les rigidités associées sont de 150 Nm/rad et 48 Nm/rad pour le scaffold et l'implant contrôle respectivement. Les deux interfaces proximales sont, quant à elles, parfaites.

- **Brebis 90085**

Histologie

Les Figure A.30 et A.31 présentent des coupes longitudinales polies et colorées au trichrome de Masson Goldner, allant de la face externe à la face interne du scaffold et de l'implant contrôle respectivement.

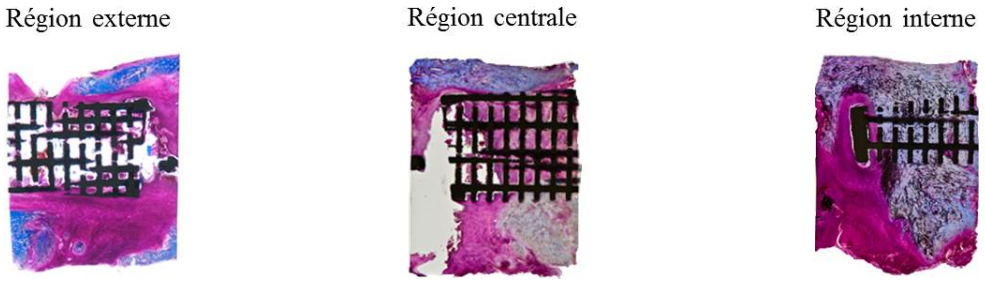


FIGURE A.30. Coupes histologiques du scaffold de la brebis 90085.

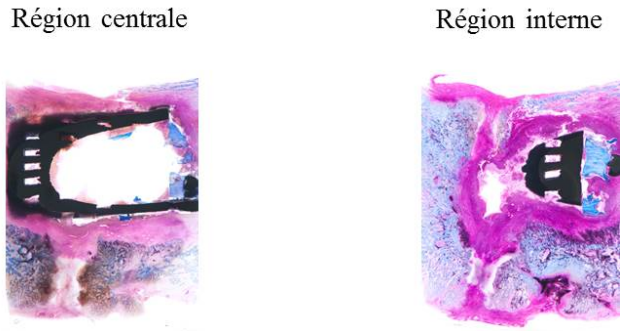


FIGURE A.31. Coupes histologiques de l'implant contrôle de la brebis 90085.

Le scaffold est entouré par deux masses osseuses minéralisées non structurées. L'intérieur est partiellement comblé par un matériel en remodelage actif (Figure A.32).

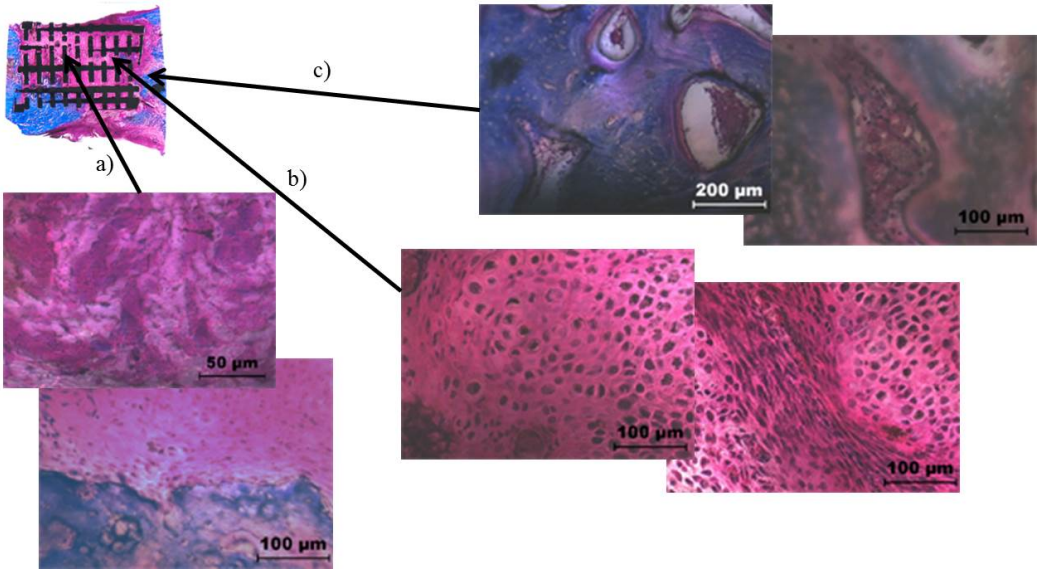


FIGURE A.32. Agrandissements de la coupe centrale du scaffold de la brebis 90085 : a) tissus fibreux, b) chondrocytes hypertrophiés (zone réduite) et c) tissu osseux vascularisé (minéralisation active).

L'implant contrôle est entouré d'une masse osseuse minéralisée non structurée, en remodelage actif. Il y a presque jonction entre les segments antérieur et postérieur sous l'implant. Cependant, l'intérieur de l'implant est vide.

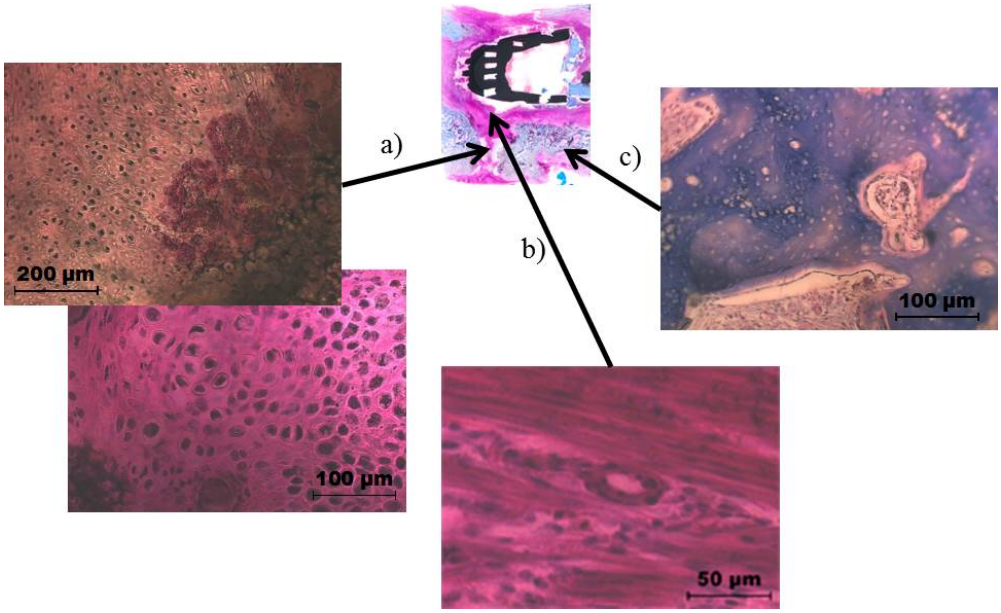


FIGURE A.33. Agrandissements de la coupe centrale du scaffold de la brebis 90085 : a) chondrocytes sous l'implant suggérant une désolidarisation de celui-ci ou une fracture, b) tissu fibreux et c) os minéralisé en remodelage actif.

Essai de flexion

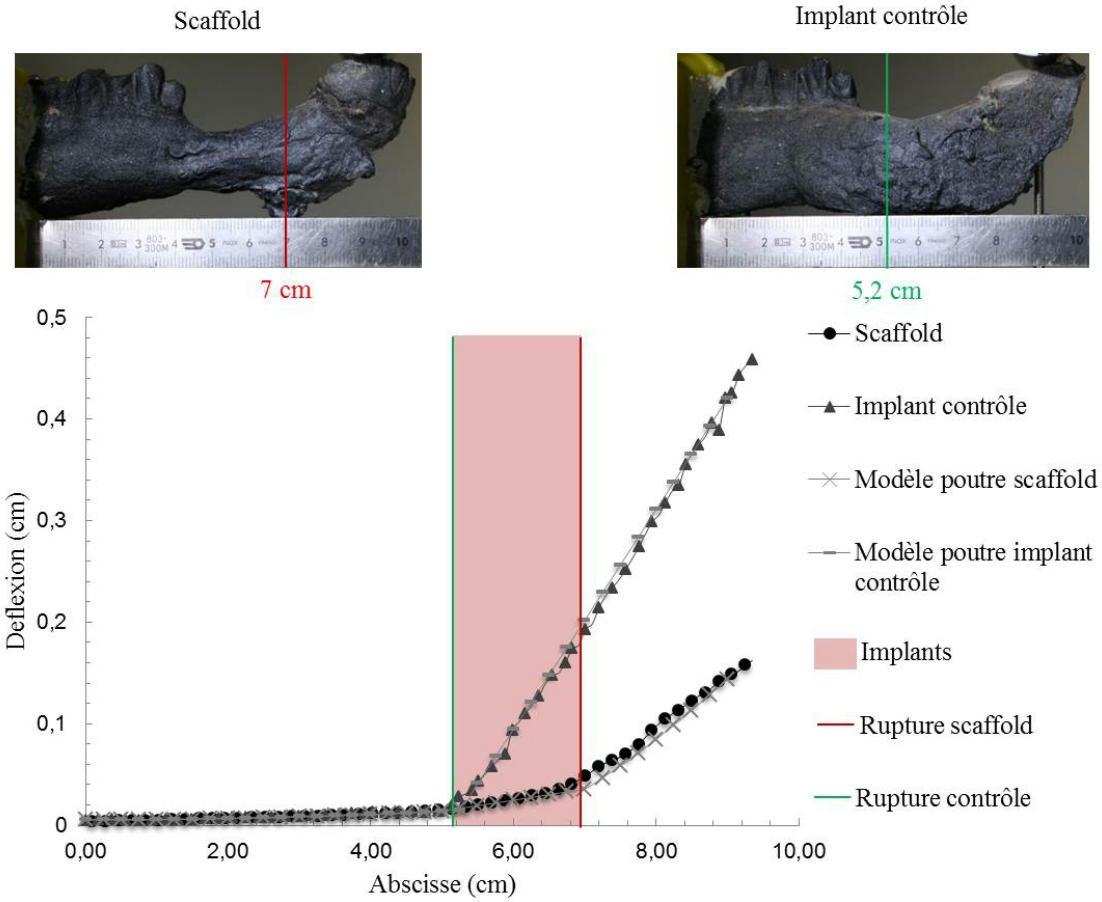


FIGURE A.34. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 90085.

Les deux hémimandibules présentent chacune une zone de faiblesse. En effet, l'interface distale du scaffold et l'interface proximale de l'implant contrôle ont des rigidités respectives de 45.9 Nm/rad et 26.4 Nm/rad. Les deux autres interfaces sont parfaites.

- **Brebis 80058**

Histologie

Les deux implants ne sont pas recouverts de tissus osseux (Figure A.35) . De plus, ils étaient remplis de tissus mous. Il n'a alors pas été possible de réaliser de coupes histologiques puisque les tissus ne restaient pas lors de la coupe à la scie diamantée.

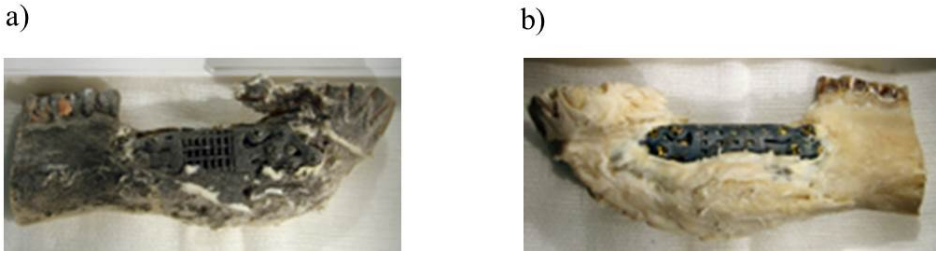


FIGURE A.35. Hémimandibules provenant de la brebis 80058 : a) scaffold et b) implant contrôle.

Essai de flexion

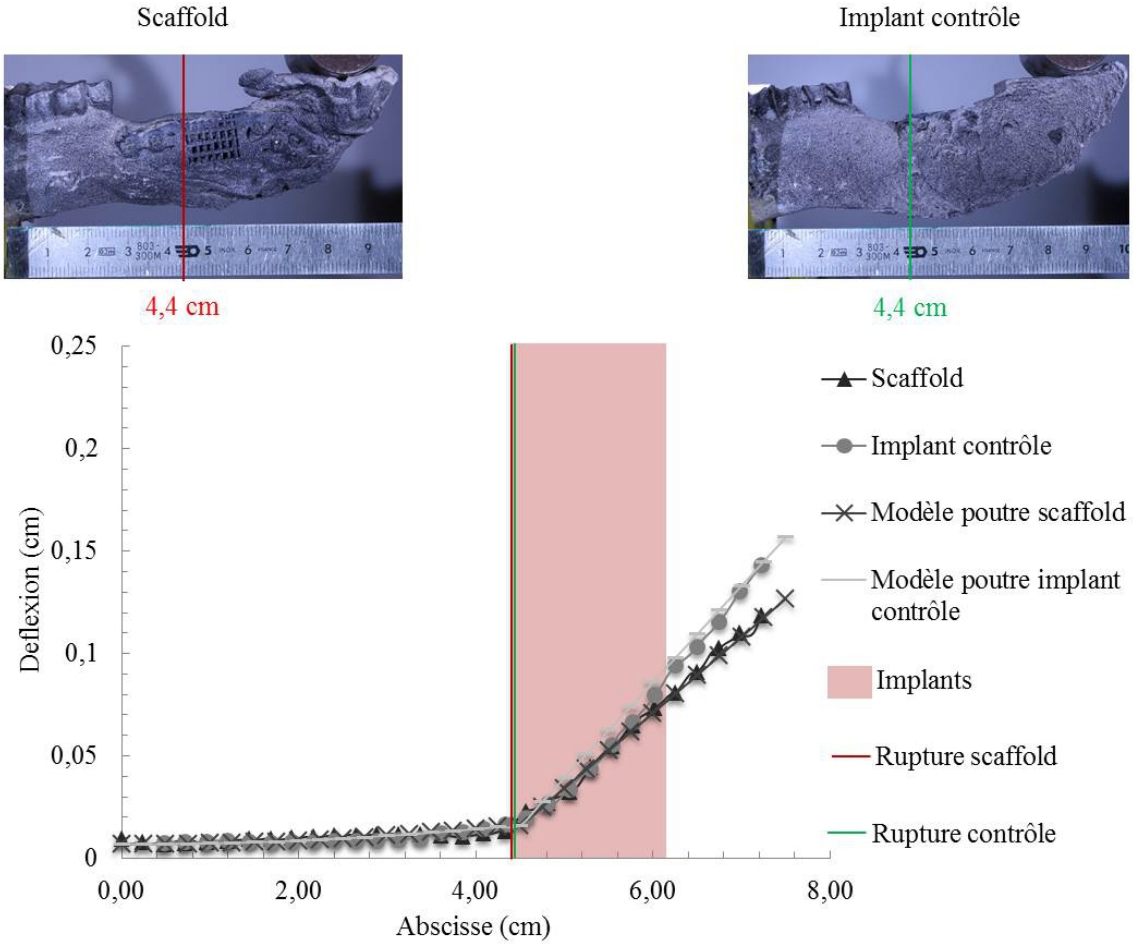


FIGURE A.36. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 80058.

Les deux hémimandibules présentent des zones de faiblesse aux interfaces proximales. Les rigidités associées sont de 75 Nm/rad et 57.1 Nm/rad pour le scaffold et l'implant contrôle respectivement. Les deux interfaces distales sont, quant à elles, parfaites.

- **Brebis 00103**

Histologie

Tout comme la précédente brebis. Les deux implants ne sont pas recouverts de tissus osseux (Figure A.37) . De plus, ils étaient remplis de tissus mous. Il n'a alors pas été possible de réaliser de coupes histologiques puisque les tissus ne restaient pas lors de la coupe à la scie diamantée.

FIGURE A.37. Hémimandibules provenant de la brebis 00103 : a) scaffold et b) implant contrôle.

Essai de flexion

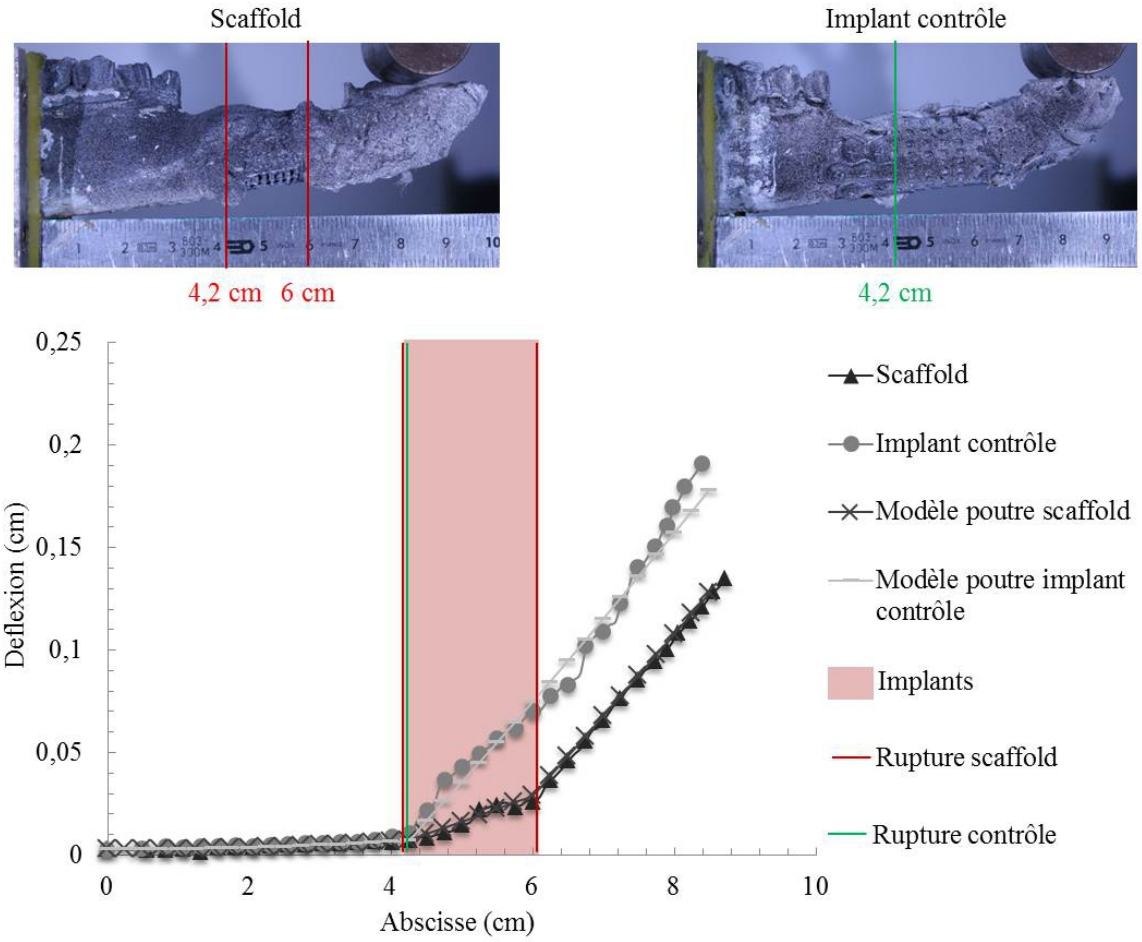


FIGURE A.38. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 00103.

L'hémimandibule équipée du scaffold présente deux zones de faiblesse correspondant aux interfaces proximale et distale. Leurs rigidités sont de 286.7 Nm/ra et de 51.7 Nm/rad respectivement. Quant à l'hémimandibule equipée de l'implant contôle, elle ne présente q'une zone de faiblesse, l'interface proximale, d'une rigidité de 73.7 Nm/rad.

- **Brebis 00042**

Histologie

Tout comme les précédentes brebis. Les deux implants ne sont pas recouverts de tissus osseux (Figure A.39). De plus, ils étaient remplis de tissus mous. Il n'a alors pas été possible de réaliser de coupes histologiques puisque les tissus ne restaient pas lors de la coupe à la scie diamantée.

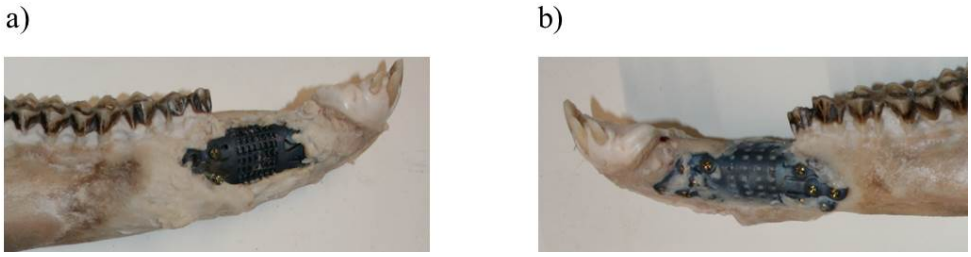


FIGURE A.39. Hémimandibules provenant de la brebis 00042 : a) scaffold et b) implant contrôle.

Essai de flexion

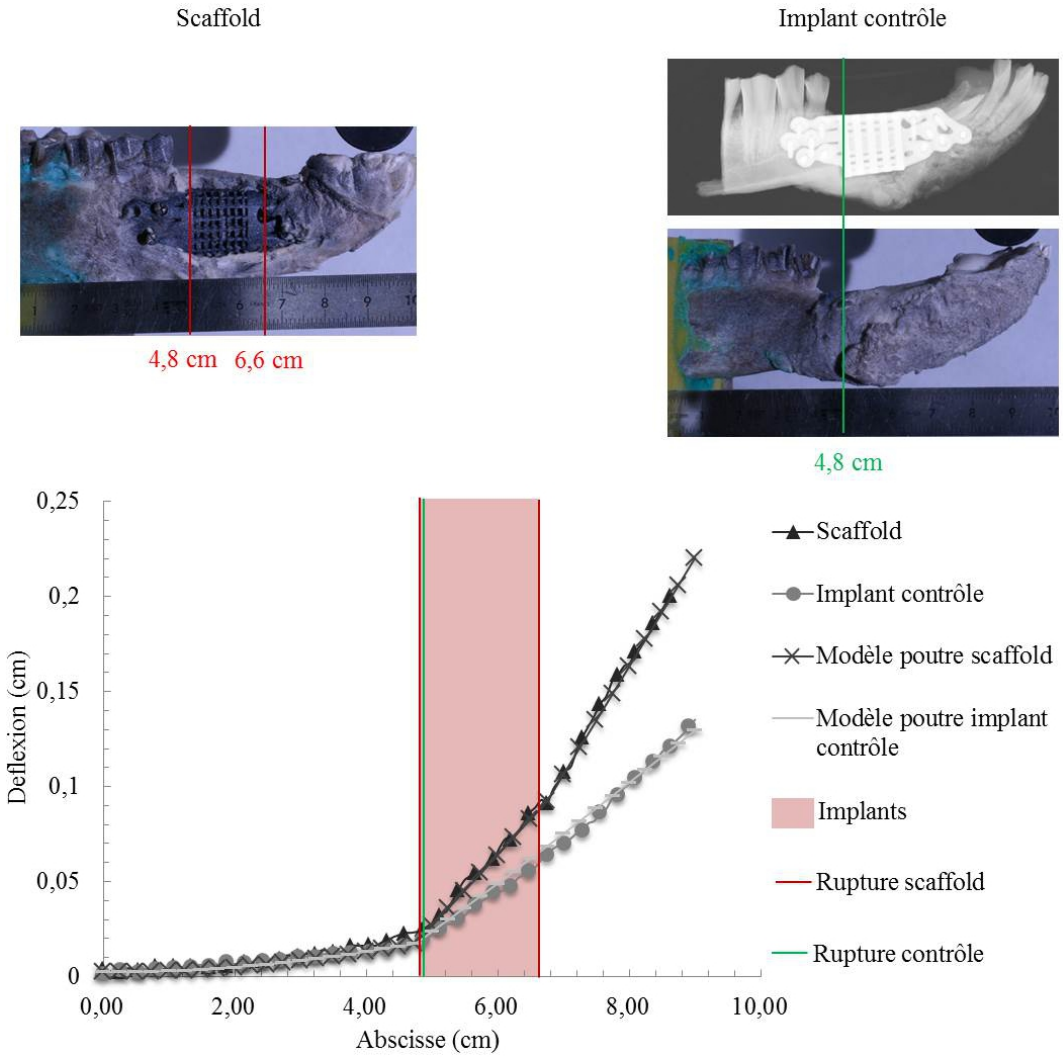


FIGURE A.40. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 00042.

L'hémimandibule équipée du scaffold présente deux zones de faiblesse correspondant aux interfaces proximale et distale. Leurs rigidités sont toutes les deux de 85 Nm/ra. Quant à l'hémimandibule equipée de l'implant contôle, elle ne présente q'une zone de faiblesse, l'interface proximale d'une rigidité de 70.4 Nm/rad.

- **Brebis 20018**

Essai de flexion

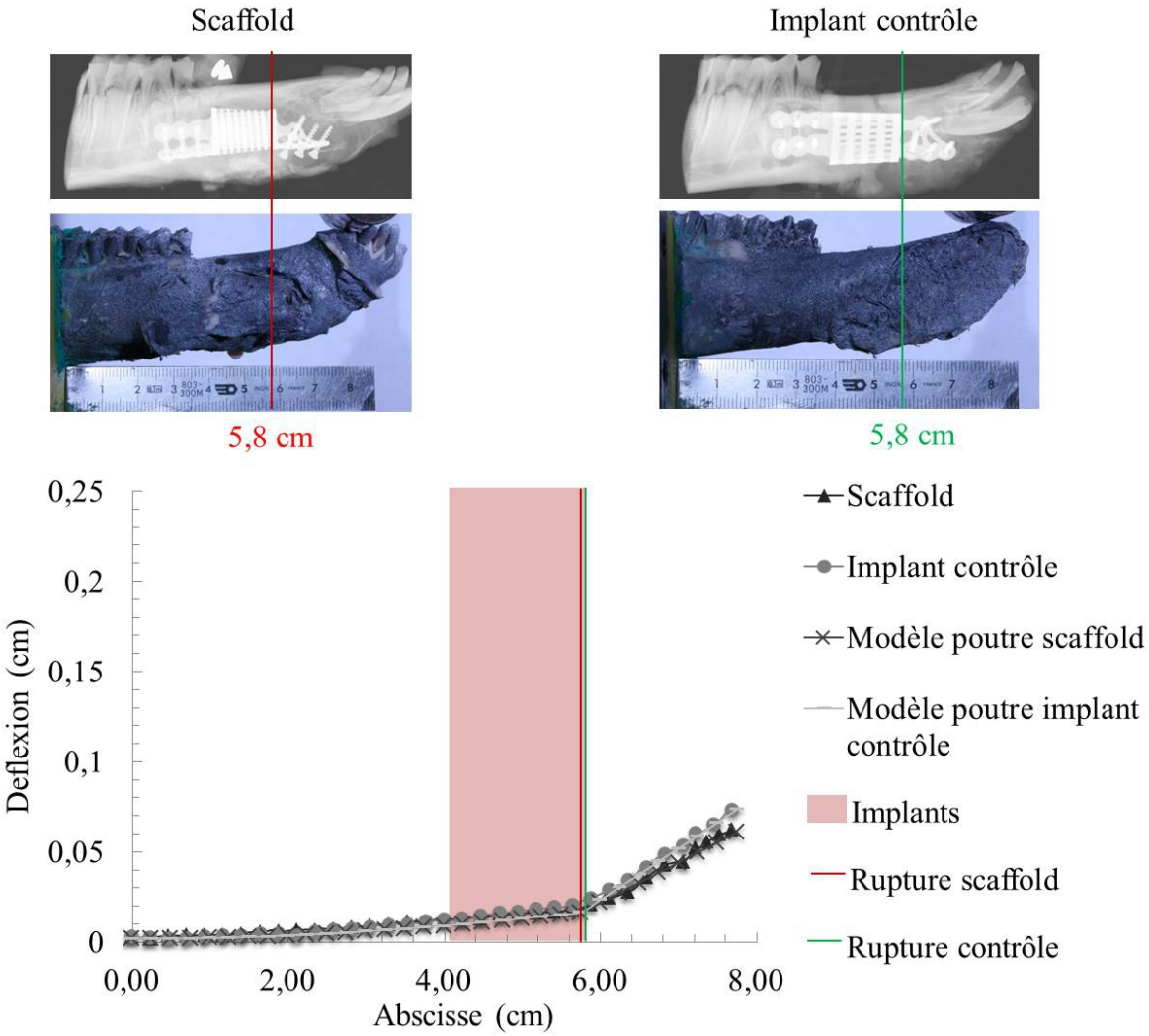


FIGURE A.41. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 20018.

Les deux hémimandibules présentent des zones de faiblesse aux interfaces distales. Les rigidités associées sont de 95.4 Nm/rad et 70.4 Nm/rad pour le scaffold et l'implant contrôle respectivement. Les deux interfaces proximales sont, quant à elles, parfaites.

$\mu - CT$

TABLE A.4. Valeur des $\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$, $\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$, $\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$, $\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$, $\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 20018.

	$\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$	$\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$	$\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$	$\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$	$\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$	TBV (mm^3)
Scaffold	0.26	0.25	0.25	0.29	0.28	2099.9
Contrôle	0.046	0.052	0.039	0.047	0	1367.5

- **Brebis 20260**

Essai de flexion

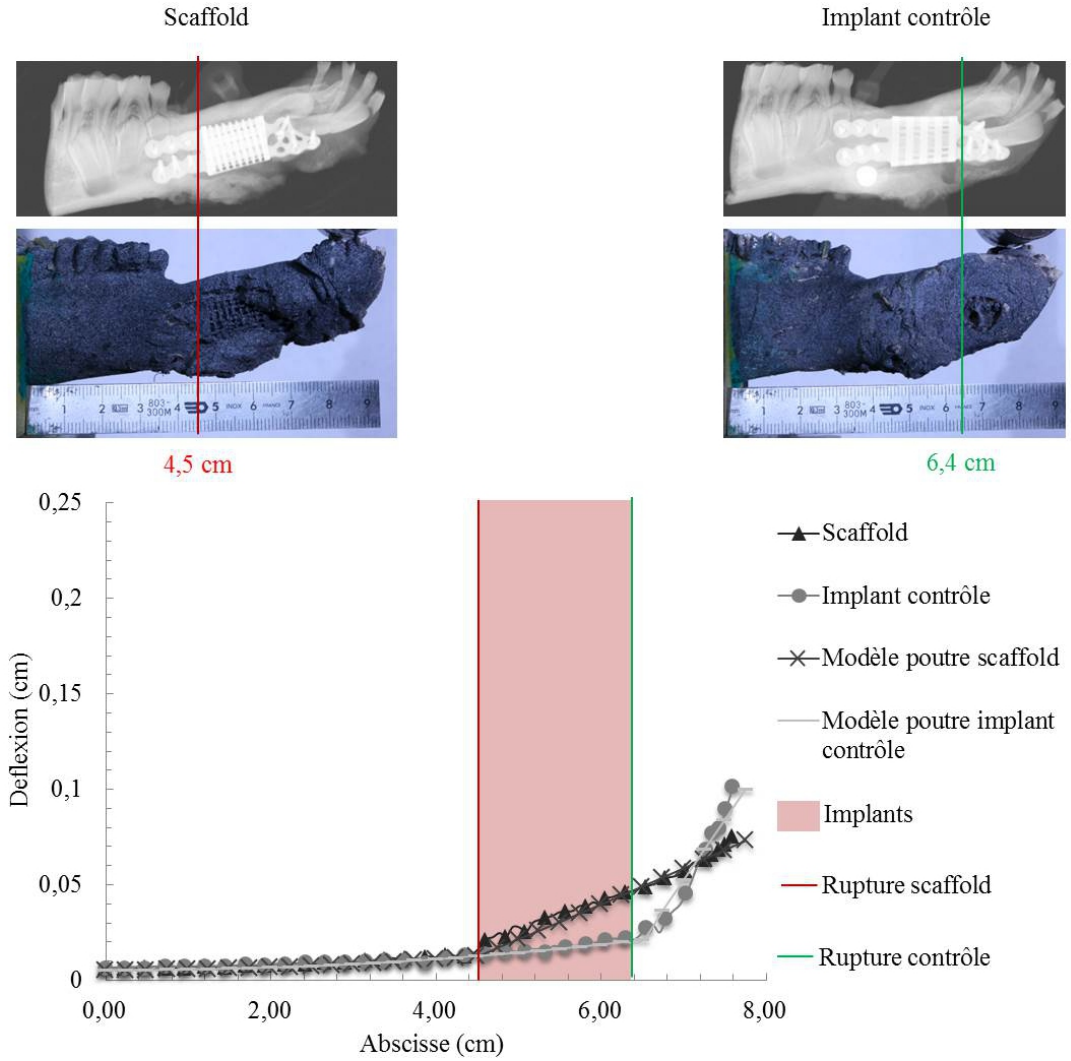


FIGURE A.42. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 20260.

Les deux hémimandibules présentent chacune une zone de faiblesse. En effet, l'interface proximale du scaffold et l'interface distale de l'implant contrôle ont des rigidités respectives de 180 Nm/rad et 24.8 Nm/rad. Les deux autres interfaces sont parfaites.

$\mu - CT$

TABLE A.5. Valeur des $\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$, $\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$, $\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$, $\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$, $\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 20260.

	$\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$	$\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$	$\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$	$\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$	$\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$	TBV (mm^3)
Scaffold	0.19	0.27	0.16	0.15	0.19	1269.7
Contrôle	0.048	0.071	0.031	0.039	0.019	1273.9

- **Brebis 20059**

Essai de flexion

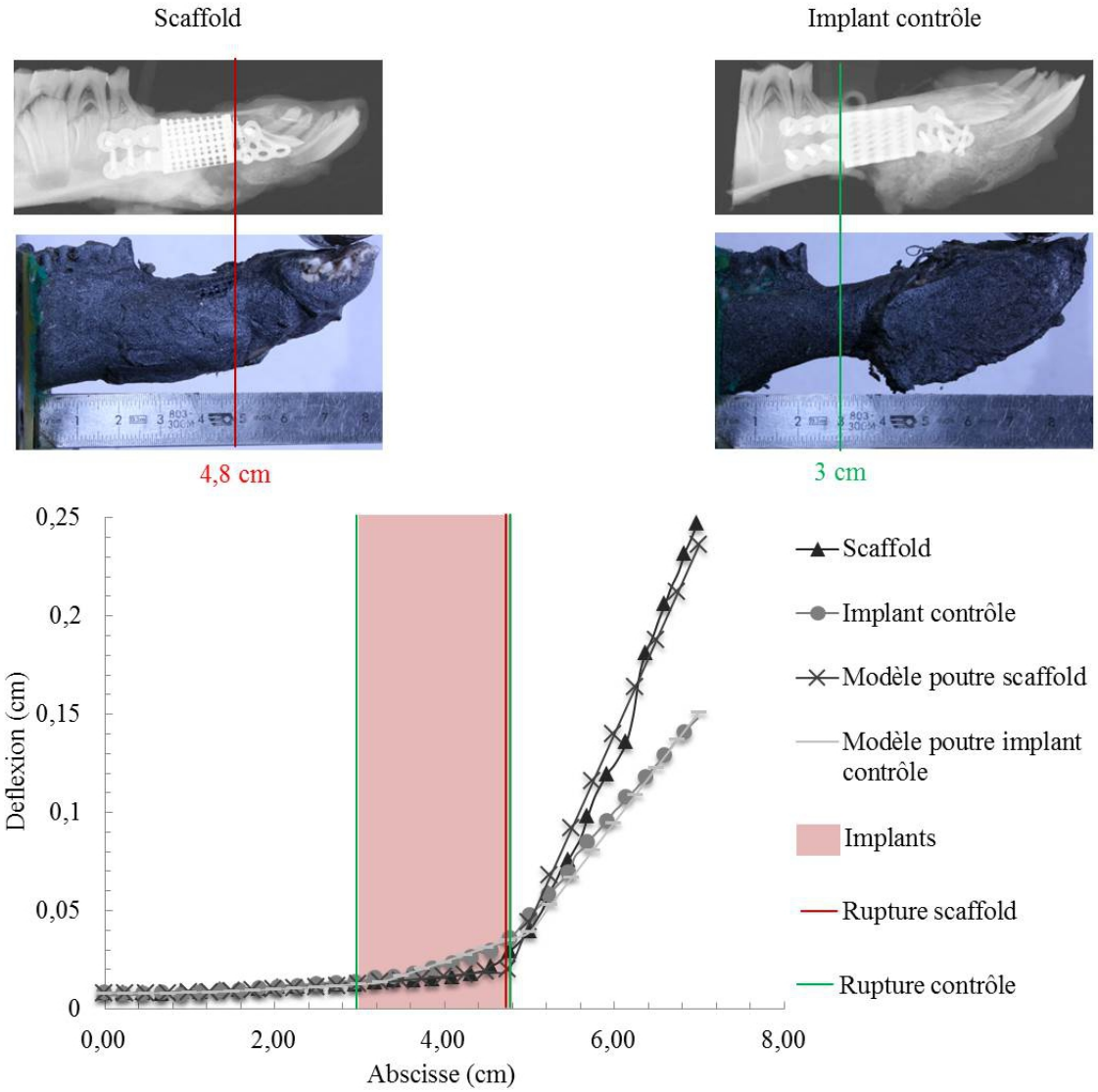


FIGURE A.43. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 20059.

L'hémimandibule équipée de l'implant contrôle présente deux zones de faiblesse correspondant aux interfaces proximale et distale. Leurs rigidités sont de 240 Nm/ra et de 26.4 Nm/rad respectivement. Quant à l'hémimandibule equipée du scaffold, elle ne présente q'une zone de faiblesse, l'interface distale d'une rigidité de 14.7 Nm/rad.

$\mu - CT$

TABLE A.6. Valeur des $\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$, $\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$, $\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$, $\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$, $\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 20059.

	$\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$	$\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$	$\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$	$\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$	$\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$	TBV (mm^3)
Scaffold	0.18	0.22	0.18	0.15	0.20	1221.2
Contrôle	0.18	0.31	0.15	0.077	0.054	963.3

- **Brebis 20017**

Essai de flexion

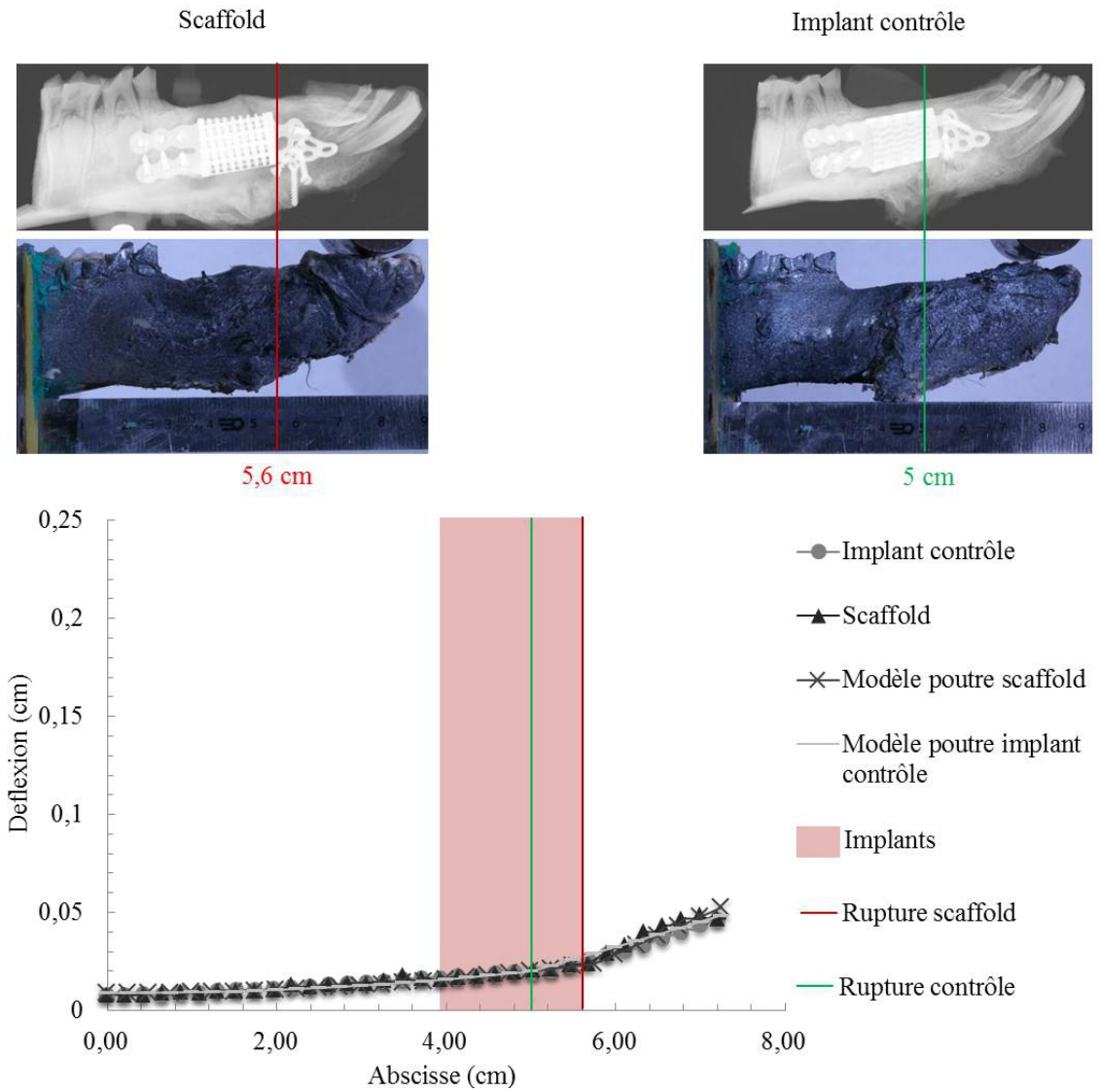


FIGURE A.44. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 20017.

L'hémimandibule équipée de l'implant contrôle présente une zone de faiblesse qui ne correspond à aucune des deux interface. Elle se situe aux environ de 5 cm où on observe sur la radiographie une zone non minéralisée. L'hémimandibule équipée du scaffold présente une faiblesse au niveau de l'interface proximale dont la rigidité est de 115.4 Nm/rad.

$\mu - CT$

TABLE A.7. Valeur des $\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$, $\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$, $\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$, $\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$, $\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 20017.

	$\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$	$\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$	$\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$	$\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$	$\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$	TBV (mm^3)
Scaffold	0.17	0.19	0.19	0.10	0.16	1698.7
Contrôle	0.041	0.46	0.030	0.049	0.0031	1955.2

- **Brebis 20138**

Essai de flexion

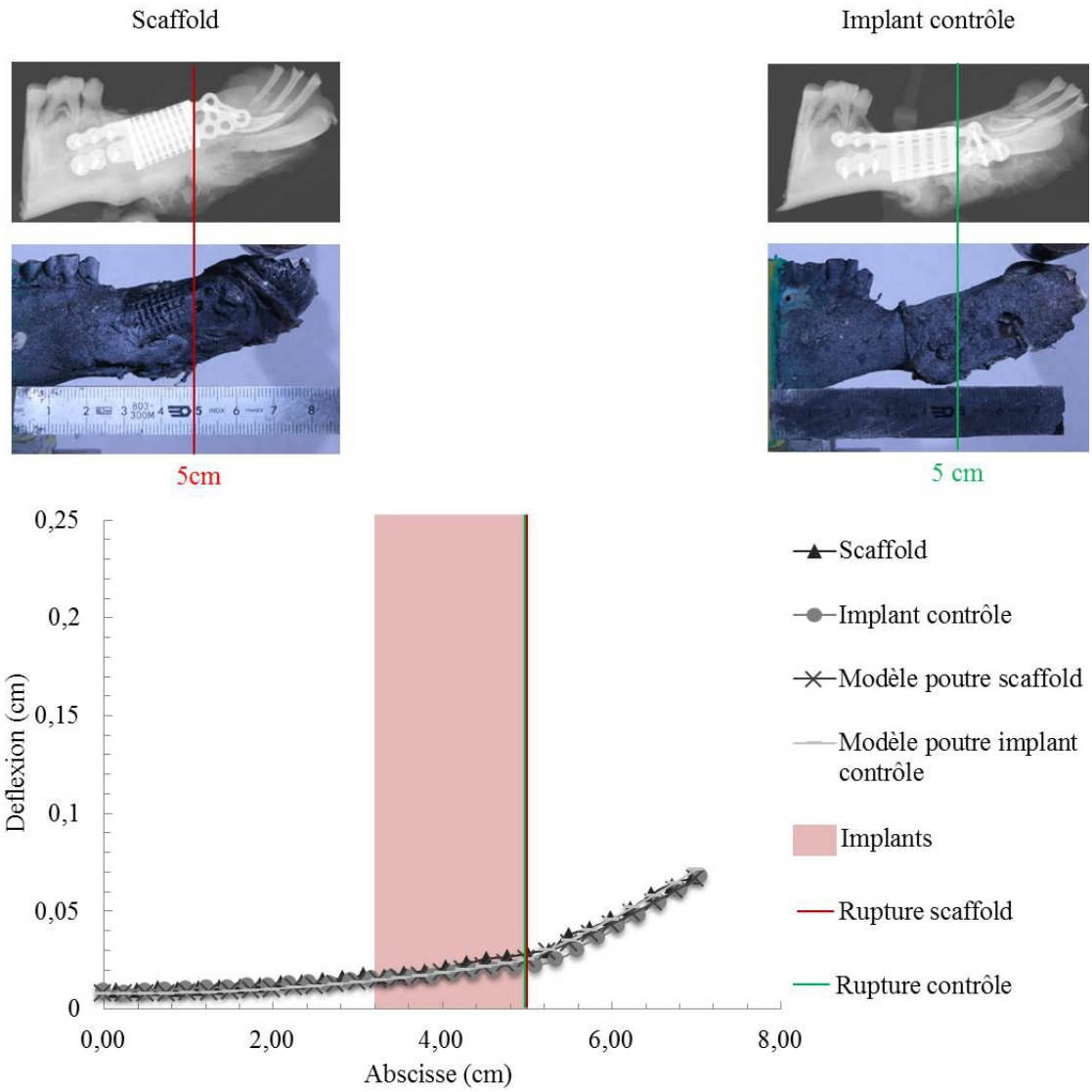


FIGURE A.45. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 20138.

Les deux hémimandibules présentent des zones de faiblesse aux interfaces distales. Les rigidités associées sont de 214.3 Nm/rad et 150 Nm/rad pour le scaffold et l'implant contrôle respectivement. Les deux interfaces proximales sont, quant à elles, parfaites.

$\mu - CT$

TABLE A.8. Valeur des $\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$, $\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$, $\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$, $\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$, $\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 20138.

	$\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$	$\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$	$\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$	$\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$	$\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$	TBV (mm^3)
Scaffold	0.21	0.27	0.19	0.15	0.22	1554.8
Contrôle	0.30	0.47	0.18	0.24	0.28	873.1

- **Brebis 20053**

Essai de flexion

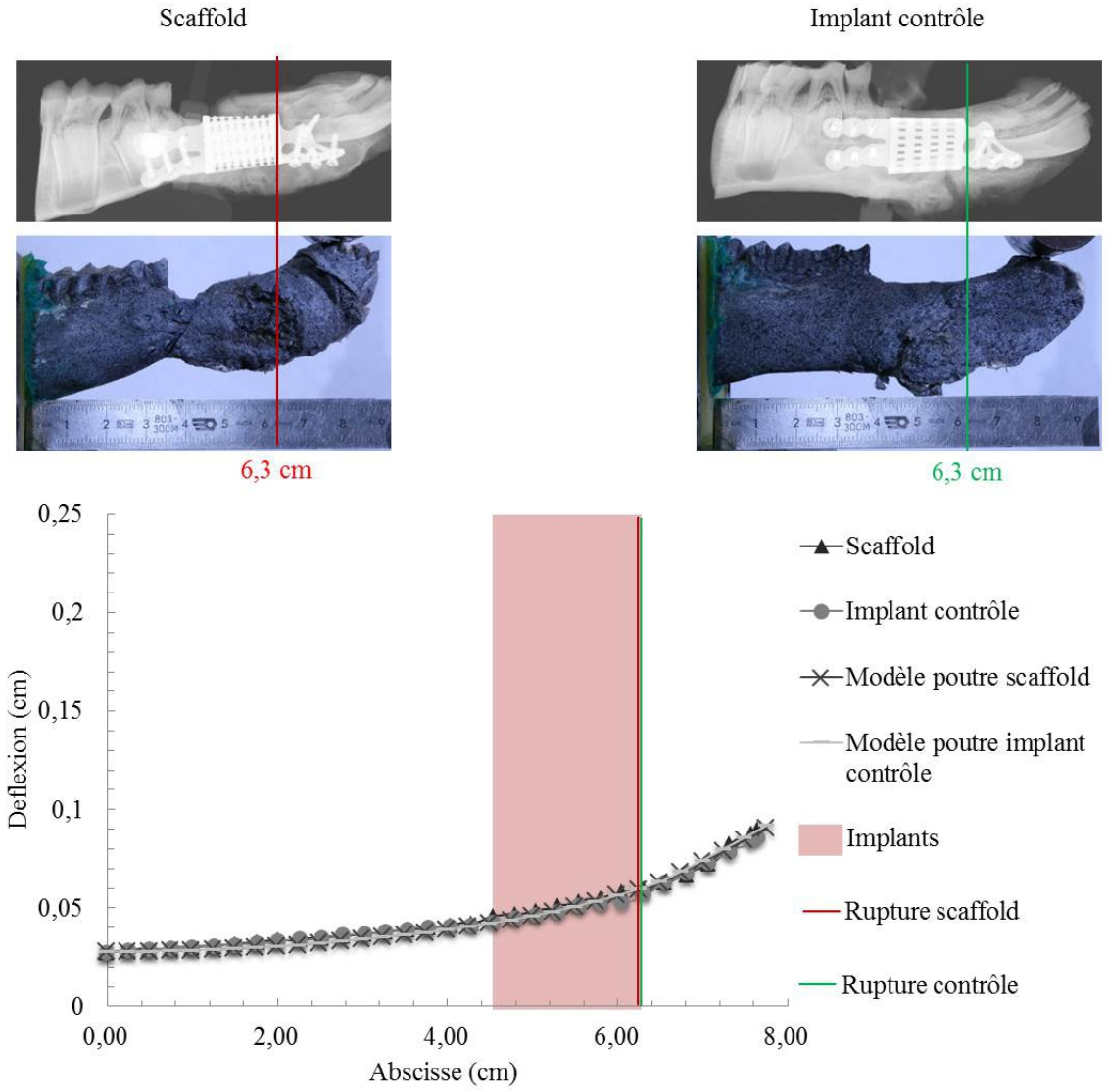


FIGURE A.46. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 20053.

Les deux hémimandibules présentent des zones de faiblesse aux interfaces distales. Les rigidités associées sont toutes les deux de 171.4 Nm/rad. Les deux interfaces proximales sont, quant à elles, parfaites.

$\mu - CT$

TABLE A.9. Valeur des $\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$, $\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$, $\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$, $\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$, $\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 20053.

	$\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$	$\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$	$\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$	$\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$	$\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$	TBV (mm^3)
Scaffold	0.38	0.52	0.39	0.21	0.33	803.4
Contrôle	0.40	0.35	0.030	0.058	0.0025	1138.6

- **Brebis 90034**

Essai de flexion

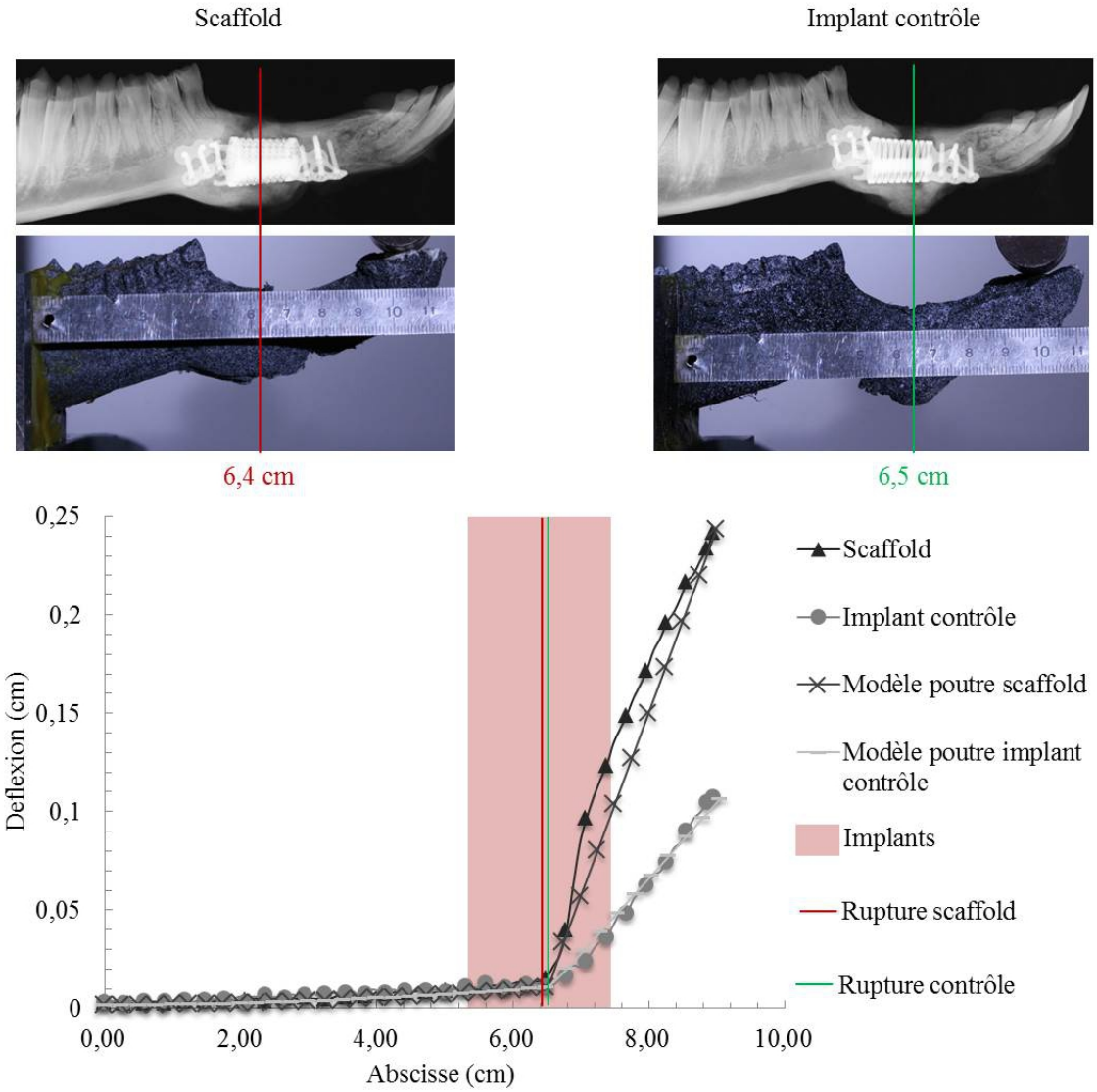


FIGURE A.47. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 90034.

$\mu - CT$

TABLE A.10. Valeur des $\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$, $\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$, $\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$, $\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$, $\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 90034.

	$\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$	$\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$	$\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$	$\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$	$\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$	TBV (mm^3)
Scaffold	0.32	0.34	0.28	0.34	0.31	2643.69
Contrôle	0.21	0.35	0.16	0.11	0.32	2313.59

- **Brebis 70047**

Essai de flexion

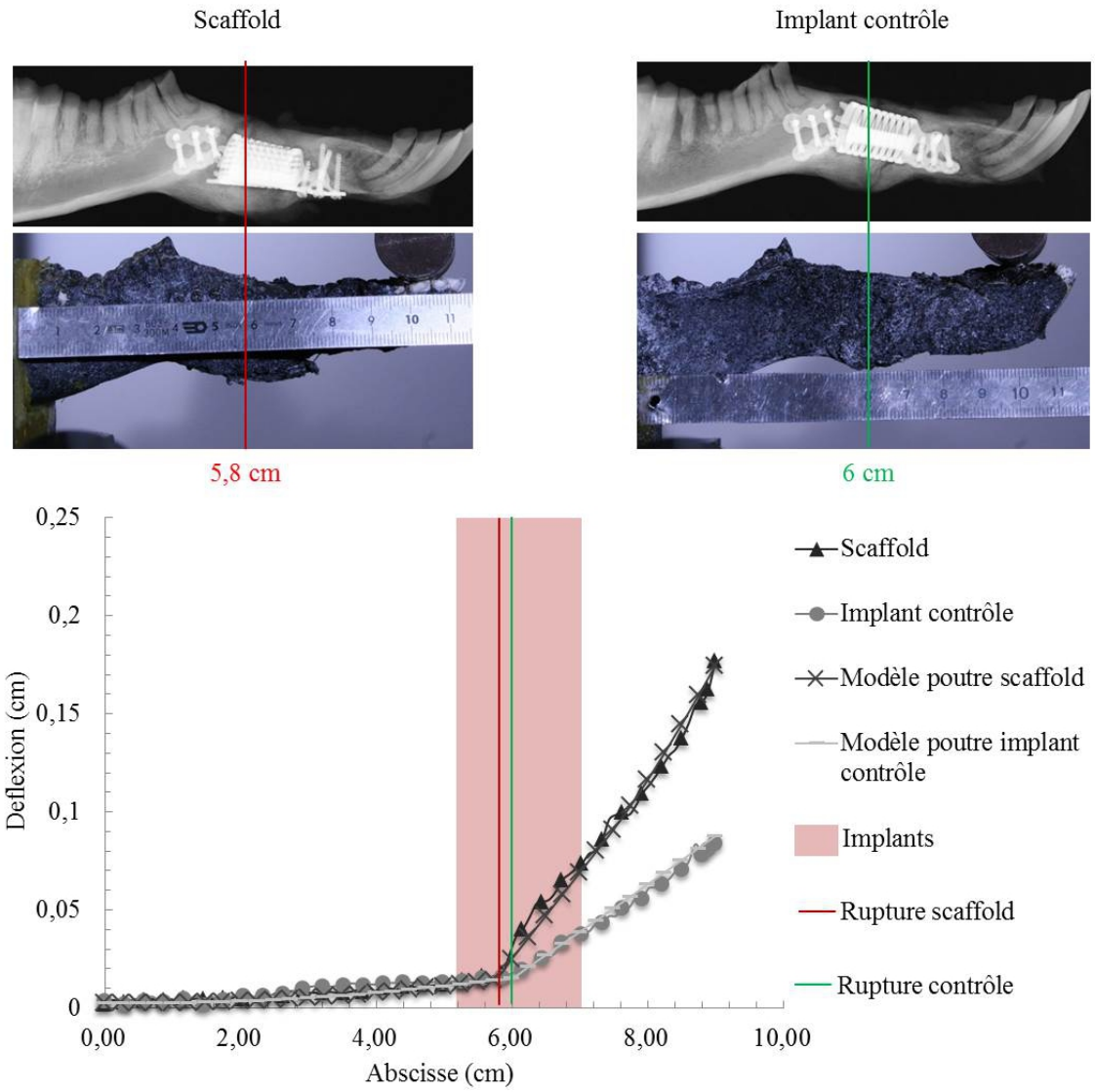


FIGURE A.48. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 70047.

- **Brebis 10051**

Essai de flexion

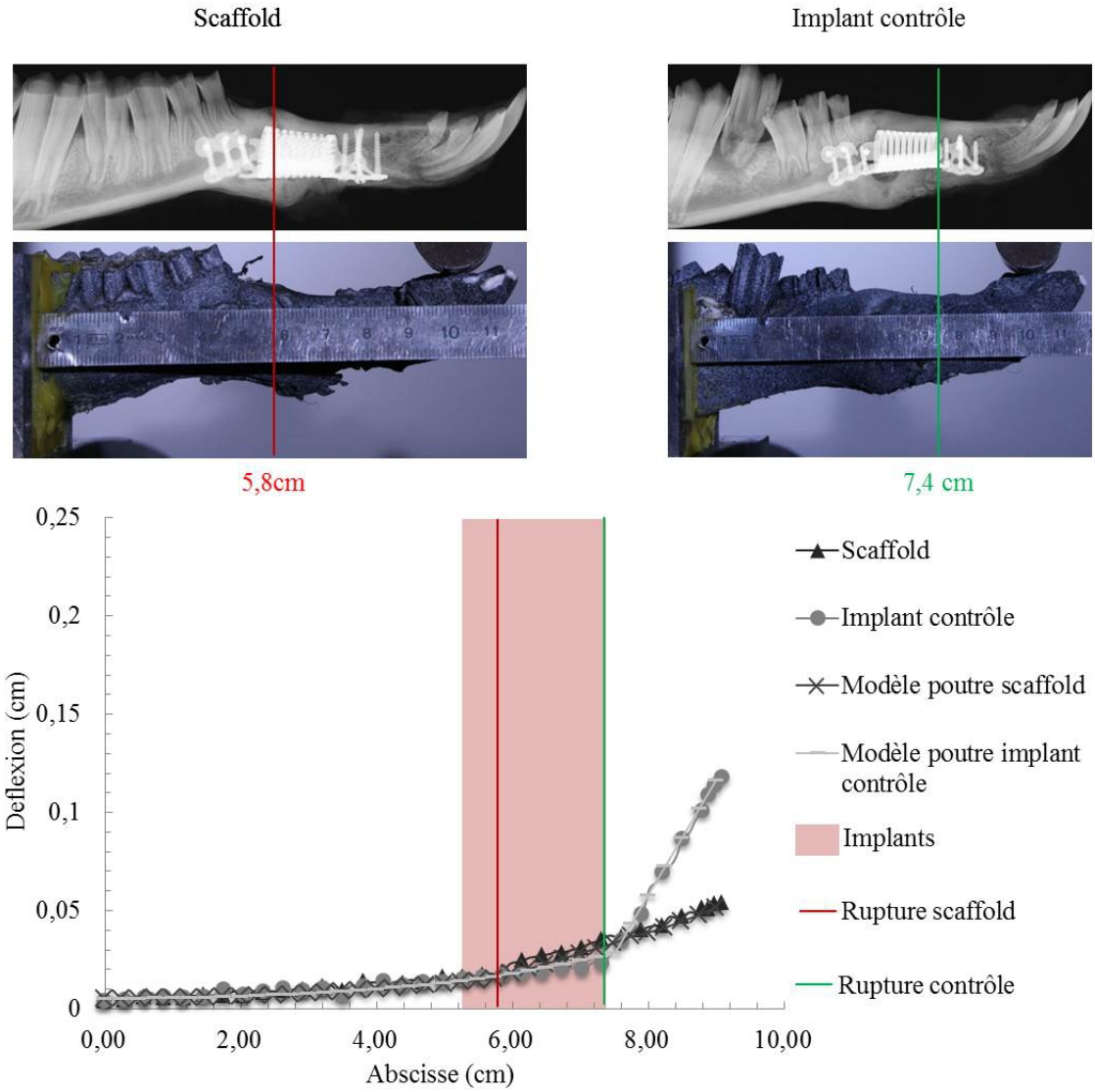


FIGURE A.49. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 10051.

$\mu - CT$

TABLE A.11. Valeur des $\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$, $\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$, $\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$, $\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$, $\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 10051.

	$\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$	$\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$	$\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$	$\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$	$\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$	TBV (mm^3)
Scaffold	0.41	0.38	0.43	0.41	0.37	2032.20
Contrôle	0.056	0.045	0.057	0.068	0.013	2255.10

- **Brebis 00083**

Essai de flexion

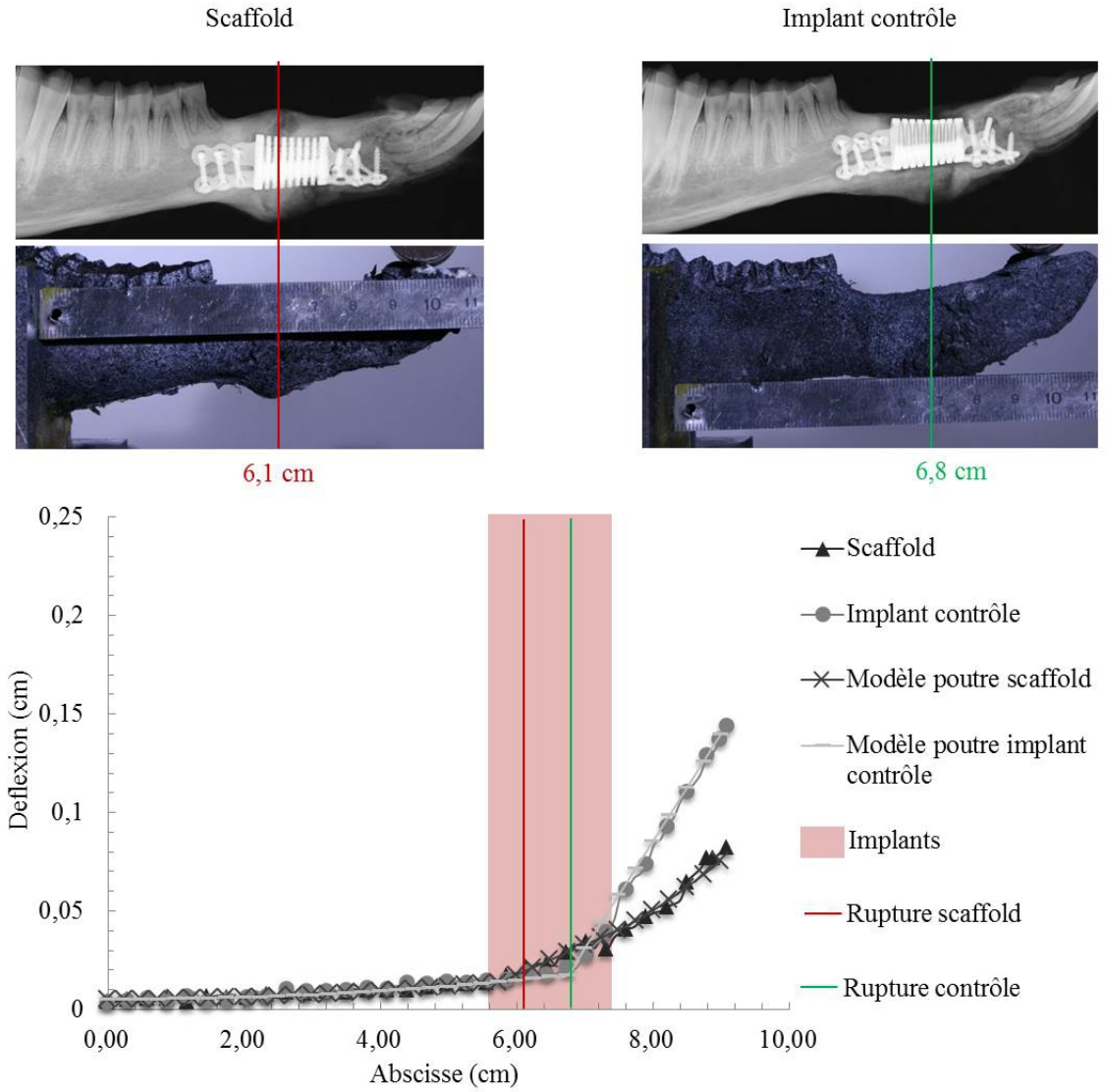


FIGURE A.50. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 00083.

$\mu - CT$

TABLE A.12. Valeur des $\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$, $\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$, $\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$, $\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$, $\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 00083.

	$\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$	$\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$	$\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$	$\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$	$\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$	TBV (mm^3)
Scaffold	0.46	0.41	0.59	0.33	0.44	1721.09
Contrôle	0.31	0.43	0.29	0.18	0.36	1829.80

- **Brebis 80025**

Essai de flexion

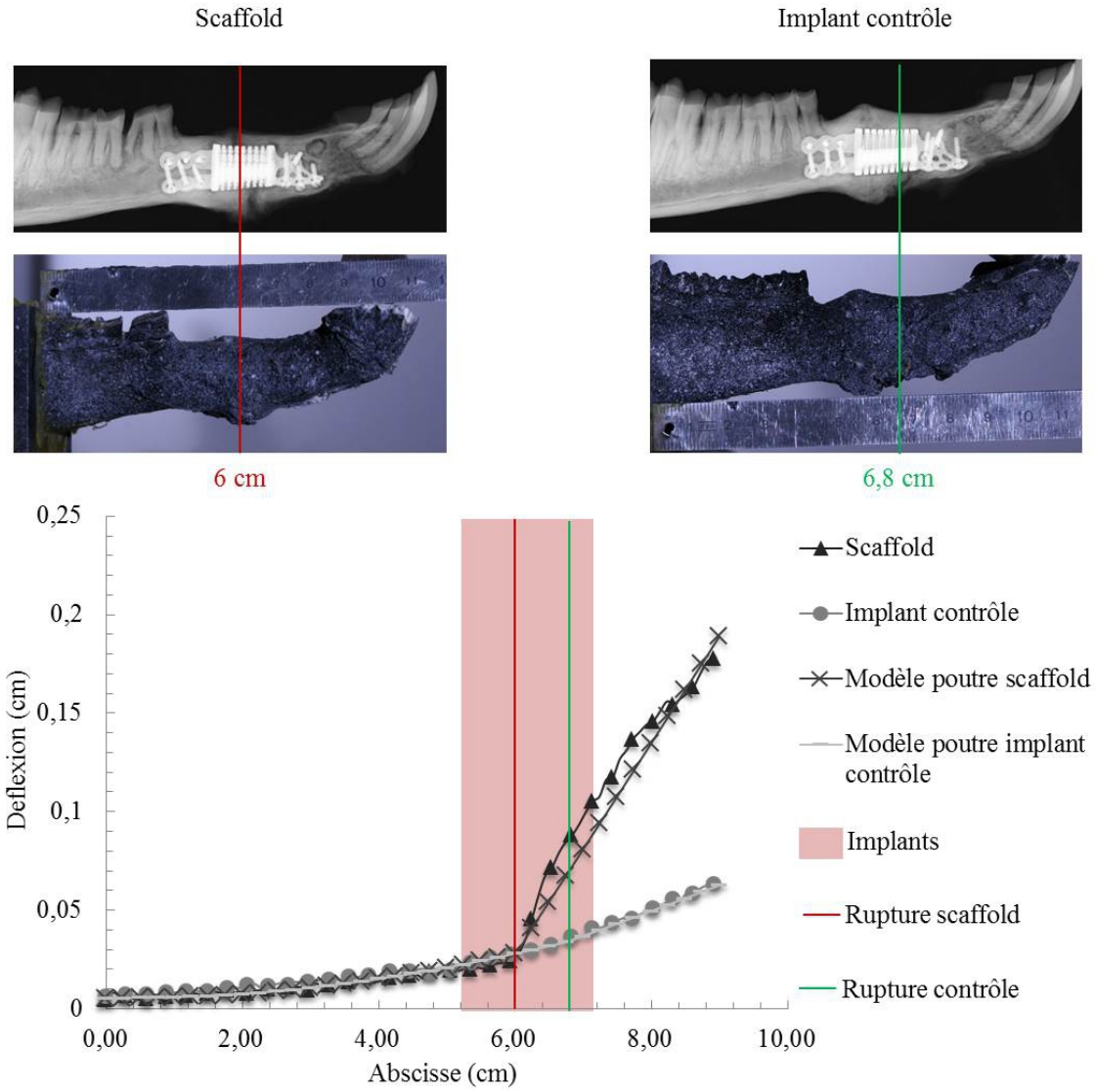


FIGURE A.51. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 80025.

$\mu - CT$

TABLE A.13. Valeur des $\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$, $\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$, $\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$, $\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$, $\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 80025.

	$\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$	$\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$	$\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$	$\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$	$\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$	TBV (mm^3)
Scaffold	0.31	0.31	0.30	0.32	0.32	1256.30
Contrôle	0.40	0.49	0.43	0.27	0.41	1856.50

- **Brebis 00014**

Essai de flexion

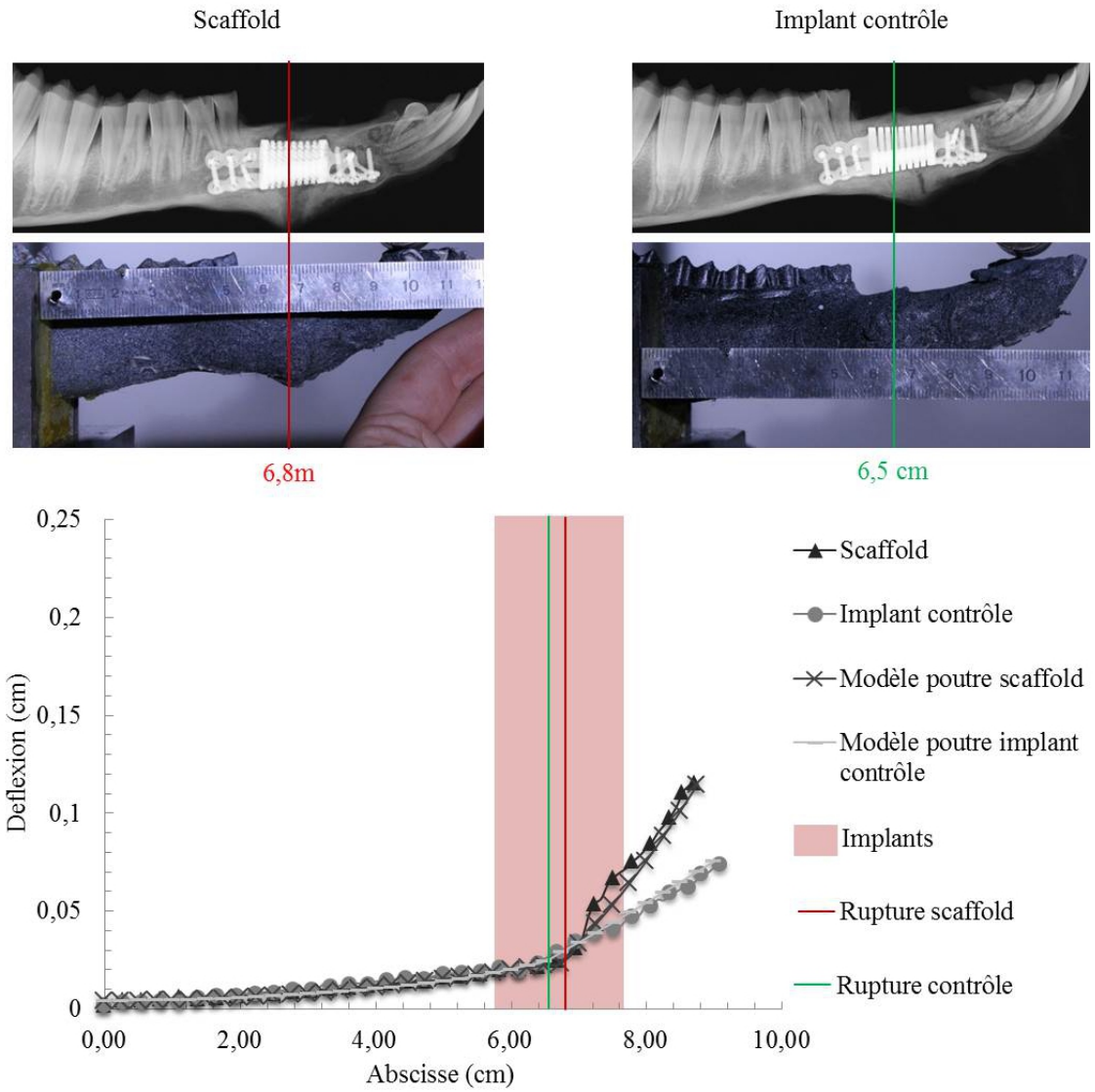


FIGURE A.52. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 00014.

$\mu - CT$

TABLE A.14. Valeur des $\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$, $\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$, $\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$, $\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$, $\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$ et TBV au sein du scaffolds et de l'implant contrôle rigide de la brebis 00014.

	$\frac{\mathrm{BV}}{\mathrm{TV}}$	$\frac{\mathrm{BV}_p}{\mathrm{TV}_p}$	$\frac{\mathrm{BV}_c}{\mathrm{TV}_c}$	$\frac{\mathrm{BV}_d}{\mathrm{TV}_d}$	$\frac{\mathrm{BV}_m}{\mathrm{TV}_m}$	TBV (mm^3)
Scaffold	0.27	0.30	0.24	0.28	0.29	2170.28
Contrôle	0.37	0.40	0.39	0.31	0.37	2380.21

7 Essai de flexion *vs* µ-CT

Une comparaison entre les raideurs des interfaces et les volumes d'os néo-formé aux interface proximale et distale a été effectuée afin de savoir si elles sont liées.

• Méthode d'obtention des volumes d'os néo-formé aux interfaces proximale et distale

Tout d'abord, la quantité d'os néo-formé aux interfaces a été obtenue à partir des µCT. Les volumes d'intêrets correspondant aux interfaces sont obtenues à partir du volume de la fenêtre d'acquisition.

Sous 3-matic, celle-ci est coupée par 2 paires de plan, chaque paire correspondant à une interface. Les deux plans de chaque paire sont parallèles à la face de l'implant correspondant à l'interface. De plus, les deux plans se situe à 3 mm de l'interface suivant les deux directions opposées (Figure A.53a). Les volumes sont importés sous mimics et deux masques sont créés à partir de ces objets (Figure A.53b).

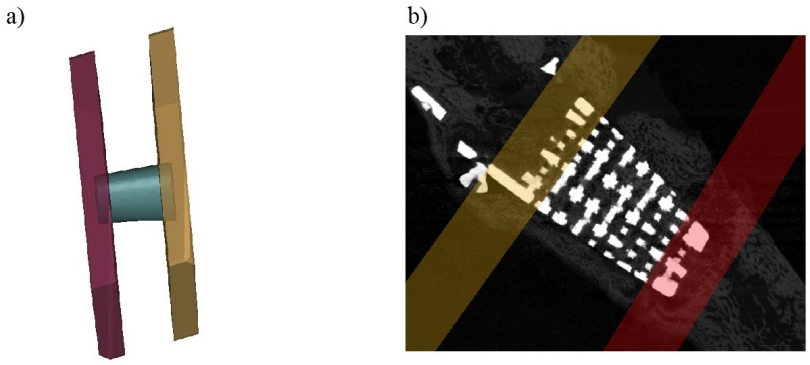


FIGURE A.53. a) volume d'intérêt correspondant aux interfaces proximale et distale et b) masque correspondant aux deux volumes.

Puis une opération booléenne d'intersection est effectuée entre le masque du tissu osseux et ceux des interfaces. Il est alors possible d'évaluer les deux volumes de tissu osseux aux interfaces proximale et distale TBV$_i p$ et TBV$_i d$ (Figure A.54).

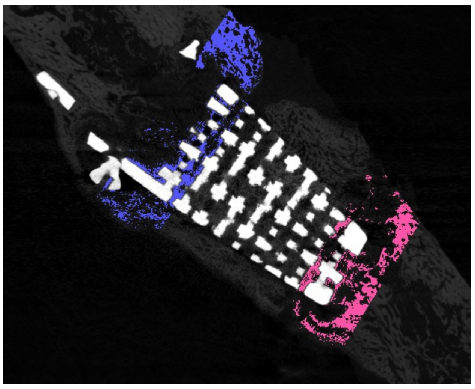


FIGURE A.54. Résultats des essais de flexion réalisés sur les hémimandibules de la brebis 00014.

• Comparaison des rigidités des interfaces proximale et distale aux volumes de tissus osseux correspondant

TABLE A.15. Rigidités et volume d'os néo-formé au niveau des interfaces proximale et distale des scaffolds et des implants contrôles rigides provenant des brebis du groupe 1. La croix correspond à une interface parfaite.

	Scaffold rigide				Implant contrôle rigide			
	Proximale		Distale		Proximale		Distale	
Brebis	Rigidité (Nm/rad)	TBV$_{ip}$ (mm^3)	Rigidité (Nm/rad)	TBV$_{id}$ (mm^3)	Rigidité (Nm/rad)	TBV$_{ip}$ (mm^3)	Rigidité (Nm/rad)	TBV$_{id}$ (mm^3)
20018	X	762	95.4	526.5	X	639.4	70.4	399.6
20260	180	665.8	X	343.9	X	664	24.8	293.5
20059	X	714.4	14.7	90.3	240	484.5	26.4	174
20017	X	718.9	115.4	285.95	X	816.3	X	644.1
20138	X	652.4	214.3	446.2	X	531.9	150	335.1
20053	X	390.7	171.4	215	X	563.3	171.4	346

8 Pré-essai - histologie

Afin d'identifier les tissus formés au sein d'un scaffold (Brebis 70047), des pré-essais ont été réalisés en collaboration avec Clayton Adams (Professeur Invité à l'Institut de biomécanique).

Tout comme l'analyse histologique conventionelle, l'explant a tout d'abord été déshydraté en étant immergé dans différents bains de méthanol. Puis, il a été sectionné en deux à l'aide d'une scie à diamantée et enfin noyé dans de la résine (Figure A.55a).

Après quelques jours de polymérisation sous vide, le bloc d'échantillon a durci et a ensuite été découpé en tranche dans le sens longitudinal (Figure A.55b). Enfin, chaque tranche a été polie puis micro-fraisée afin d'atteindre une épaisseur inférieur à 300 µm.

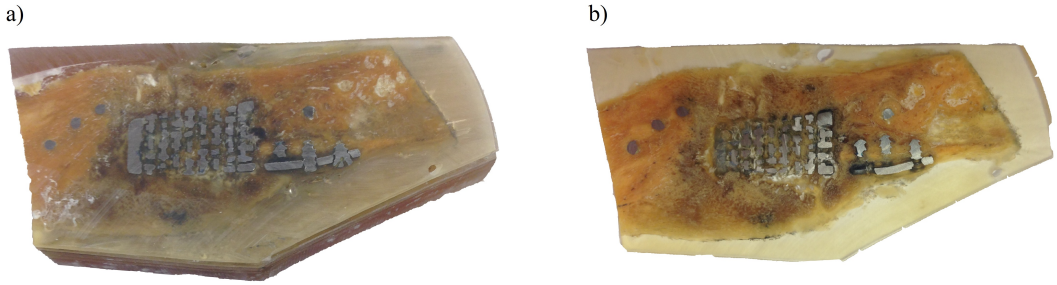


FIGURE A.55. a) hémi-mandibule noyée dans de la résine et b) Coupe longitudinale de 2 mm d'épaisseur.

Chaque tranche a été examinée à l'aide d'un microscope (Figure A.56). Il est alors possible d'observer en noir le titane du scaffold. On peut également noter que le tissu osseux des domaines proximale et distale est plus foncé que le tissu néo-formé au sein de l'implant. Cependant, sans coloration préalable des coupes, il n'est pas possible de savoir si le tissu dans les pores du scaffold est du tissu osseux.

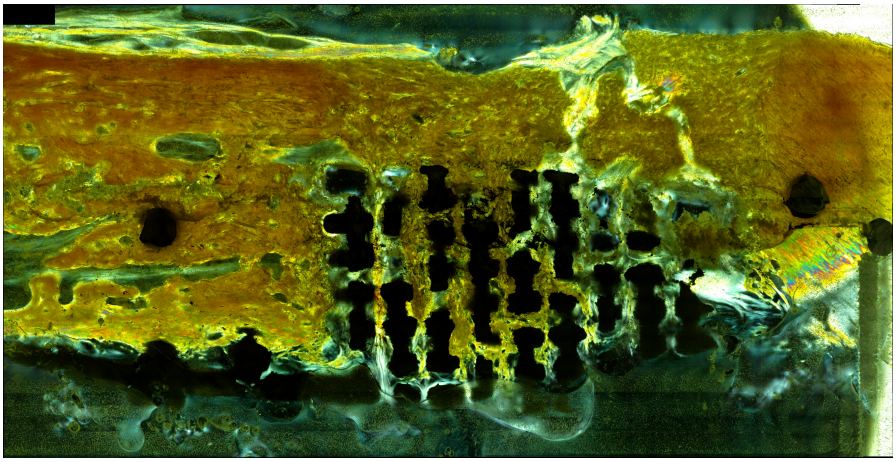


FIGURE A.56. Coupe histologique médiane du scaffold provenant de la brebis 70047.

ANNEXE B

MODÈLE D'OSTÉOGÉNÈSE AU SEIN D'UN SCAFFOLD

1 Fonctions caractéristiques

Plusieurs fonctions caractéristiques sont utilisées dans le modèle d'ostéogenèse 2D, à savoir les fonctions caractéristiques h_s, h_{ij} et h_{τ_m}.

h_s et h_{ij} permettent de définir les domaines respectifs Σ_s du scaffold et Σ_{ij} des 4 interfaces os/scaffold (Figure B.1).

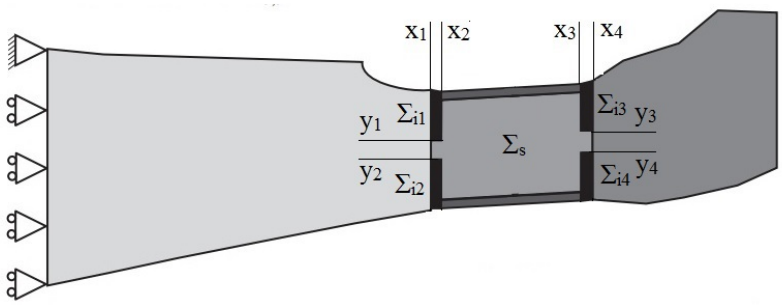


FIGURE B.1. Géométrie de l'hémimandibule EF implantée.

Ces fonctions sont définies comme suit

$$h_{i1} = \begin{cases} 1 \text{ si } x_1 < x < x_2 \text{ et } y > y_1 \\ 0 \text{ sinon} \end{cases} \tag{B.1}$$

$$h_{i2} = \begin{cases} 1 \text{ si } x_1 < x < x_2 \text{ et } y < y_2 \\ 0 \text{ sinon} \end{cases} \tag{B.2}$$

$$h_{i3} = \begin{cases} 1 \text{ si } x_3 < x < x_4 \text{ et } y > y_3 \\ 0 \text{ sinon} \end{cases} \tag{B.3}$$

$$h_{i4} = \begin{cases} 1 \text{ si } x_3 < x < x_4 \text{ et } y < y_4 \\ 0 \text{ sinon} \end{cases} \tag{B.4}$$

où les valeurs de x_1, x_2, x_3, x_4, y_1, y_2, y_3 et y_4 sont les coordonnées délimitant les interfaces (Figure B.1), leurs valeurs sont répertoriées dans le Tableau B.1.

La fonction h_s est définie comme le complémentaire de h_{ij},

TABLE B.1. Valeur des variables utilisées dans les fonctions caractéristiques h_{ij}

Variable	x_1	x_2	x_3	x_4	y_1	y_2	y_3	y_4
Valeur (cm)	5	5.1	6.9	7	0	-0.3	1	-0.2

h_{τ_m} est la fonction caractéristique permettant d'initialiser le processus de minéralisation et est définie par

$$h_{\tau m} = \begin{cases} 1 \text{ si t} > 14 \text{ jours} \\ 0 \text{ sinon} \end{cases} \tag{B.5}$$

De plus, le "scale" de cette fonction permet de faire durer la minéralisation pendant 20 jours (Figure B.2).

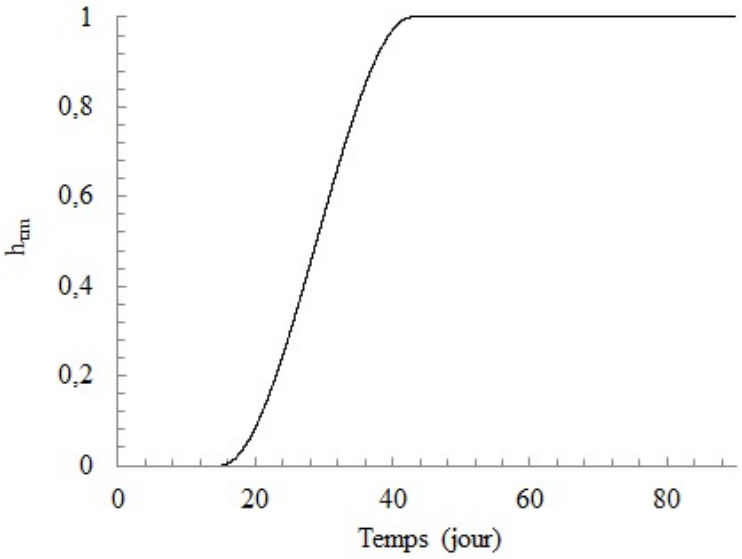


FIGURE B.2. Fonction caractéristique $h_{\tau m}$ en fonction du temps.

2 Étude de sensibilité

Le modèle 2D présente 14 paramètres. Parmi eux, 2 ont été déterminés à partir de la corrélation d'images ($E_{b,p}$ et $E_{b,d}$) et 5 ont été obtenus (E_t, $\Phi_{s,0}$ et τ_m) ou déduits ($E_{s,0}$ et E_b) à partir de la littérature.

Ainsi, afin de déterminer quels sont les paramètres qui influencent le plus les résultats et plus particulièrement la valeur finale de la concentration des cellules mésenchymateuses c_m, une étude de sensibilité a été effectuée en faisant varier de ±10% les 6 paramètres restant : γ, α_b, β_b, α_s, β_s et $P_{m,0}$. La valeur de c_m à $t = 12$ semaines a été évaluée au point A, B et C (Figure IV.11, section IV.2.1.2), puis comparée à la valeur de la simulation standard au même point A,B et C (section VI.2.2.2). Les résultats sont présentés dans le tableau B.2.

Le paramètre le plus influent est la constante de diffusion β_s. En effet, lorsque β_s augmente ou diminue, c_m diminue (entre 3.9% et 10%) et augmente (entre 6% et 12%) également. Cependant, lorsque γ, α_b, β_b, α_s, et $P_{m,0}$ évolue, la valeur finale de c_m ne varie que de 0.23% à 1.1%.

TABLE B.2. Résultats numériques de l'étude de sensibilité.

			Déviation de c_m par rapport aux valeurs de la section IV.2.2.2 (%).		
Constante	Variation (%)	Valeur	Point A	Point B	Point C
γ	+10	$1.1e^{-7}$ m^2/s	-1.0	-0.77	+0.52
	-10	$0.9e^{-7}$ m^2/s	-1.1	-0.83	+0.23
α_b	+10	$1.1e^{-20}$ m^2/s	-0.83	-0.71	+0.44
	-10	$0.9e^{-20}$ m^2/s	-0.89	-0.74	+0.51
β_b	+10	$3.3e^{-13}$ m^2/s	-0.77	-0.56	+0.55
	-10	$2.7e^{-13}$ m^2/s	-0.89	-0.78	+0.33
α_s	+10	$1.1e^{-20}$ m^2/s	-1.0	-0.83	+0.44
	-10	$0.9e^{-20}$ m^2/s	-0.69	-0.64	+0.49
β_s	+10	$3.3e^{-15}$ m^2/s	+3.9	+10	+6
	-10	$2.7e^{-15}$ m^2/s	-6.3	-12	-6
$P_{m,0}$	+10	$2.2e^{-9}$ m^2/s	-0.78	-0.53	+0.45
	-10	$1.8e^{-9}$ m^2/s	-0.85	-0.76	+0.56

ANNEXE C

MODÈLE DE POROÉLASTICITÉ

1 Géométrie réelle d'une hémimandibule

Les figures C.1 et C.2 représentent l'évolution de la pression du fluide p_f et de la contrainte axiale σ_x en fonction de x au sein des parties supérieure et inférieure de l'hémimandibule pour deux combinaisons de paramètre ($\eta \to \infty$ avec $T = 0.1$ et $T = 100$).

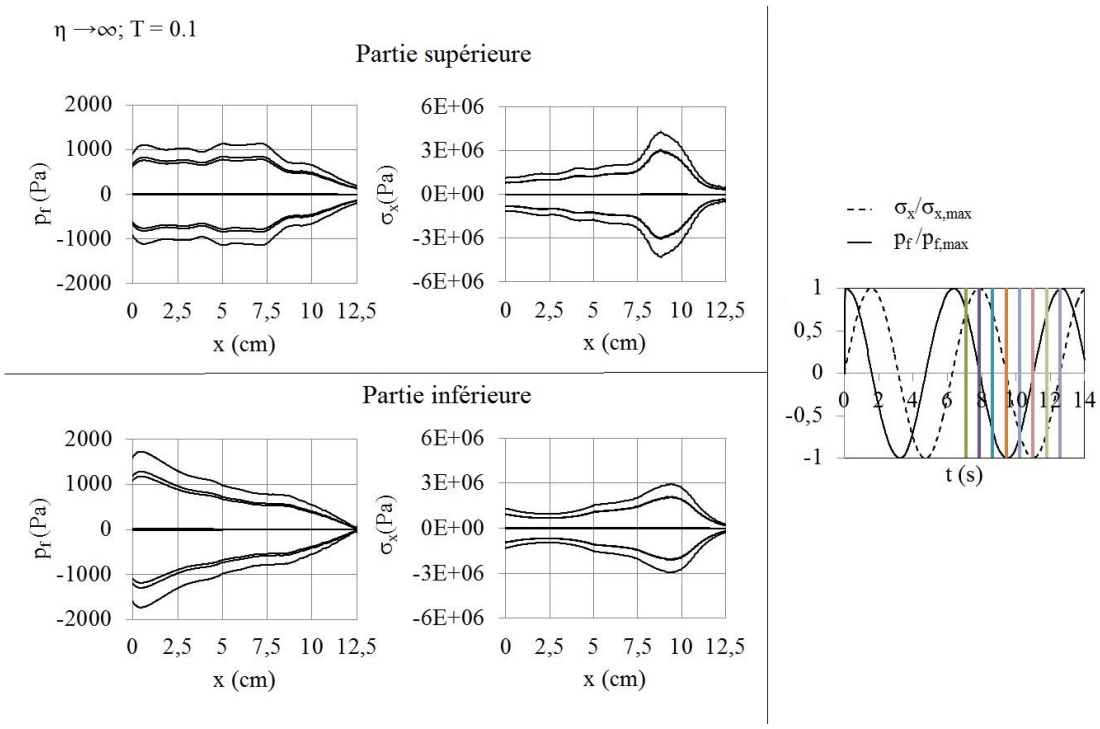


FIGURE C.1. Distributions de la pression du fluide p_f et de la contrainte axiale σ_x en fonction de la coordonnée x et évolutions de p_f et de σ_x au cours du temps pour $\eta \to \infty$ et $T = 0.1$. Les lignes en couleur sur le graphique temporel représentent les huits instants équirépartis.

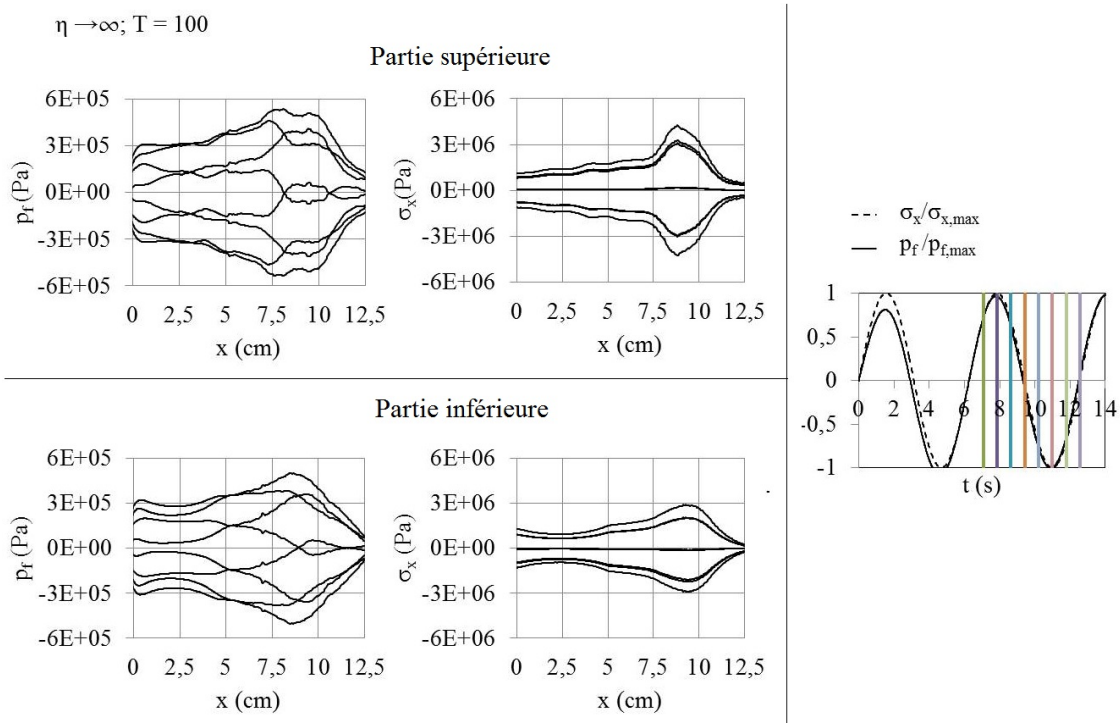


FIGURE C.2. Distributions de la pression du fluide p_f et de la contrainte axiale σ_x en fonction de la coordonnée x et évolutions de p_f et de σ_x au cours du temps pour $\eta \to \infty$ et $T = 100$. Les lignes en couleur sur le graphique temporel représentent les huits instants équirépartis.

ANALYSES EXPERIMENTALES ET MODELISATION NUMERIQUE DE L'OSTEOGENESE AU SEIN D'UN IMPLANT POREUX EN TITANE

RESUME : Récemment, dans le domaine de la reconstruction tissulaire, des substituts osseux ou scaffold, ont été utilisés comme alternative aux autogreffes. La complexité de l'ostéogenèse au sein d'une structure poreuse rend son observation expérimentale difficile et par conséquent le développement et l'optimisation des scaffolds sont loin d'être achevés. En complément d'expérimentations animales, il est donc nécessaire de développer des modèles numériques afin de mieux comprendre ce processus. L'objectif de ce travail était de développer un modèle numérique capable de reproduire l'ostéogenèse au sein d'un scaffold poreux en titane, implanté sur la partie non dentée d'une hémimandibule de brebis durant 12 semaines. Cette thèse était donc basée sur une approche à la fois expérimentale et numérique, ce qui constituait l'élément clé du projet. En effet, la plupart des modèles existants n'ont pas été validés expérimentalement ou l'ont été à l'aide d'expérimentations réalisées sur de petits animaux (*i.e.* lapin, rat) puisque leur taille et leur coût facilitaient le protocole. Néanmoins, contrairement au mouton, leurs processus de régénération osseuse sont très éloignés de celui de l'homme. L'étude a été organisée en trois tâches. Tout d'abord, les expérimentations animales ont été réalisées en collaboration avec le Dr Thomas Schouman (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière), et OBL, une PME française fabriquant les scaffolds en titane. Puis, un modèle numérique en éléments finis décrivant l'activité cellulaire au sein du scaffold durant les 12 semaines d'implantation a été conçu. Enfin, des examens histologiques et micro-tomographiques et des tests mécaniques réalisés sur chaque hémimandibule explantée ont permis de: i) quantifier le pouvoir ostéo-conducteur du scaffold en titane et ii) valider le modèle numérique d'ostéogenèse.

Mots clés : titane poreux, ostéogenèse, expérimentation *in vivo*, modèle numérique, poroélasticité, mandibulle.

EXPERIMENTAL ANALYSIS AND NUMERICAL MODEL OF OSTEOGENESIS WITHIN A TITANIUM SCAFFOLD

ABSTRACT : Recently, in the tissue reconstruction field, bone substitutes or scaffolds have been used as an alternative to autograft. The complexity of osteogenesis within a scaffold makes its experimental observation difficult and the development and optimization of scaffolds are thus far from being complete. In addition to animal experiments, it is then necessary to develop numerical models to better understand such process. The objective of this work was to develop a numerical model able to reproduce osteogenesis within a porous titanium scaffold implanted on the non-toothed part of a ewe hemimandible for 12 weeks. Therefore, this thesis was based on both an experimental and a numerical approach, which constituted the key element of the project. Indeed, most of the existing models have not been validated or have been validated using experiments performed on small animals (*i.e.* rabbit, rat) since their size and cost make the protocol easier. Nevertheless, unlike the sheep, their bone regeneration process is quite different from human's. The study was organized into three tasks. First, animal experiments were carried out in collaboration with Dr. Thomas Schouman (Pitié-Salpêtrière hospital) and OBL, a french company manufacturing the porous titanium scaffolds. Then, a numerical model describing cellular activity within the scaffold during the 12 weeks of implantation was developed. Finally, histological and micro-tomographic analyses and mechanical tests performed on each hemimandible have enabled to: i) quantify the osteoconductive potential of the scaffold and ii) validate the numerical results.

Keywords : porous titanium, osteogenesis, *in vivo* experimentation, numerical simulation, poroelasticity, mandible.

ARTS ET MÉTIERS ParisTech

ParisTech
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES
PARIS INSTITUTE OF TECHNOLOGY