



**HAL**  
open science

# Biomécanique du système ostéoarticulaire : de l'organe au tissu et à la cellule

Patrick Chabrand, Jean-Louis Milan, Martine Pithioux

► **To cite this version:**

Patrick Chabrand, Jean-Louis Milan, Martine Pithioux. Biomécanique du système ostéoarticulaire : de l'organe au tissu et à la cellule. Techniques de l'Ingénieur, 2015, 10.51257/a-v1-med8060 . hal-04463391

**HAL Id: hal-04463391**

**<https://hal.science/hal-04463391v1>**

Submitted on 20 Feb 2024

**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.



**TECHNIQUES  
DE L'INGÉNIEUR**

Réf. : **MED8060 V1**

Date de publication :  
**10 décembre 2015**

# Biomécanique du système ostéoarticulaire : de l'organe au tissu et à la cellule

Cet article est issu de : **Biomédical - Pharma | Technologies biomédicales**

par **Patrick CHABRAND, Jean-Louis MILAN,  
Martine PITHIOUX**

## Mots-clés

os | système ostéoarticulaire |  
modélisation | imagerie  
clinique | expérimentation  
mécanique | chirurgie  
orthopédique | technologies et  
ingénierie pour la santé

**Résumé** Cet article présente un état des connaissances en biomécanique et mécanobiologie du système ostéoarticulaire. La première section de cet article porte sur les analyses du comportement et de la qualité osseuse d'un os en croissance et celles opposées d'un os dégradé par le vieillissement. La deuxième section concerne la restauration articulaire du membre inférieur par des implants. La dernière section analyse le rôle de la mécanotransduction cellulaire sur la formation de la matrice osseuse.

## Keywords

bone | osteoarticular system |  
modeling | clinical imaging |  
mechanical testing |  
orthopaedic surgery | Health  
technology and engineering

**Abstract** This paper presents a state of knowledge in the biomechanics and mechanobiology of the osteoarticular system. It first focuses on the analysis of the behavior and quality of growing bone as opposed to those of aging bone. A second section concerns the restoration of lower limb joints with implants. The last section analyzes the role of cellular mechanotransduction on the formation of bone matrix.

## Pour toute question :

Service Relation clientèle  
Techniques de l'Ingénieur  
Immeuble Pleyad 1  
39, boulevard Ornano  
93288 Saint-Denis Cedex

**Par mail :**  
infos.clients@teching.com

**Par téléphone :**  
00 33 (0)1 53 35 20 20

Document téléchargé le : **23/06/2020**

Pour le compte : **7200044789 - universite aix marseille // 139.124.244.81**

© Techniques de l'Ingénieur | tous droits réservés

# Biomécanique du système ostéoarticulaire : de l'organe au tissu et à la cellule

par **Patrick CHABRAND**

*Professeur des Universités, Aix-Marseille Université  
Aix-Marseille Université, CNRS, ISM UMR 7287, France  
APHM, IML, Hôpital Sainte-Marguerite, France*

**Jean-Louis MILAN**

*Maître de Conférences, Aix-Marseille Université  
Aix-Marseille Université, CNRS, ISM UMR 7287, France  
APHM, IML, Hôpital Sainte-Marguerite, France*

et **Martine PITHIOUX**

*Chargée de recherche CNRS  
Aix-Marseille Université, CNRS, ISM UMR 7287, France  
APHM, IML, Hôpital Sainte-Marguerite, France*

<b>1. Croissance et vieillissement des os</b> .....	MED 8 060 - 2
<b>2. Prothèses ostéoarticulaires</b> .....	— 6
<b>3. Mécanosensibilité des cellules et adaptation des tissus vivants</b> .....	— 9
<b>4. Conclusion</b> .....	— 13
<b>5. Glossaire</b> .....	— 13
<b>Pour en savoir plus</b> .....	Doc. MED 8 060

**L**es os remplissent différentes fonctions mécaniques et métaboliques dans le corps humain ; ils donnent au corps sa forme extérieure, maintiennent et protègent les tissus mous. D'un point de vue dynamique, ils permettent la transmission des forces musculaires. Ils jouent ainsi avec les articulations un rôle majeur dans le mouvement humain.

Si l'os est le tissu biologique qui a été le plus étudié par les biomécaniciens, les connaissances dans certains domaines doivent encore progresser. C'est le cas de l'os en croissance. Mieux connaître les propriétés mécaniques des os des enfants, leurs évolutions avec la croissance, leurs caractéristiques à la rupture ou leur processus de régénération est nécessaire, par exemple, pour l'amélioration des dispositifs de sécurité des véhicules, pour la compréhension de certaines pathologies et de leurs traitements.

De nos jours, l'espérance de vie augmente considérablement sans pour autant que la qualité mécanique des tissus et de l'os en particulier soit maintenue. Ainsi, de plus en plus de patients ont recours chaque année à des traitements de reconstruction osseuse. Ces traitements doivent répondre également à une exigence toujours plus importante de la part des patients qui désirent conserver leur qualité de vie et leurs activités physiques et sportives. Le vieillissement et les pathologies des os, la dégradation des tissus composant les articulations, les fractures et leurs réparations sont des problèmes majeurs de santé publique. Les arthroplasties totales, de la hanche ou

du genou par exemple, consistent à remplacer l'articulation concernée par une prothèse. Elles sont pratiquées après fractures liées ou non à la dégénérescence des tissus calcifiés, à la dégradation des surfaces articulaires, lorsque les douleurs qu'un patient ressent deviennent difficilement supportables et limitent ses mouvements.

Les chirurgiens se tournent également vers des traitements alternatifs nécessaires lors de perte de substance osseuse étendue. Les travaux actuels visent au développement de nouvelles thérapies qui favorisent et induisent une régénération osseuse fonctionnelle. Plus généralement, ces approches visent à reconstituer différents tissus (os, cartilage, peau...) de façon structurelle et fonctionnelle en associant *in vitro* des biomatériaux et des cellules souches pour développer des dispositifs qui seront ensuite implantés chez les patients.

Ainsi, l'étude biomécanique d'un système ostéoarticulaire qu'il soit sain, pathologique ou réparé nécessite une approche intégrée multidisciplinaire, multi-échelle et multi-physique développée grâce à des liens forts entre biomécaniciens, biologistes, spécialistes des matériaux (au sens de la science de matériaux) et cliniciens. Les analyses doivent concerner les réponses de ces systèmes à leurs différentes échelles significatives (cellule, tissu et organe) dans leur environnement mécanique, biologique dans les cas physiologique et pathologique.

L'objectif de cet article est de présenter les travaux des biomécaniciens dans ces domaines. La première section concerne la croissance et le vieillissement des os, la seconde les prothèses, et la troisième la biomécanique cellulaire.

## 1. Croissance et vieillissement des os

Cette partie concerne l'étude biomécanique de l'os sain et pathologique, depuis sa genèse jusqu'à sa maturité. La fonction principale des os est mécanique : leur rigidité et leur solidité assurent l'équilibre statique et dynamique de l'appareil locomoteur. De nombreux auteurs ont étudié l'os adulte. Par contre, du fait du manque d'échantillons biologiques, de l'absence de travaux sur des sujets d'anatomie enfants et des difficultés de disposer d'images multiples obtenues par des protocoles irradiants, très peu d'études ont été consacrées à l'os en croissance.

### 1.1 Os en croissance

La croissance de l'os est un processus physiologique anatomiquement et histologiquement connu [1].

#### 1.1.1 Description de la croissance osseuse

L'ossification des os longs se fait en trois étapes [2] :

- à l'origine des os longs, les cellules mésodermiques synthétisent un tissu conjonctif (tissu dont les cellules sont séparées par de la matrice extracellulaire) : c'est l'**état muqueux** ;
- ce tissu conjonctif mou se transforme peu à peu en **cartilage** et acquiert ainsi une plus grande dureté en même temps qu'il s'achemine vers sa forme définitive avec des dimensions réduites ;
- enfin, le cartilage est résorbé par les ostéoclastes et remplacé par de la matière osseuse, renfermant de l'osséine et des sels minéraux. Ce processus est dû à l'activité de cellules osseuses, les **ostéoblastes**, qui se détachent des parois des capillaires sanguins qui pénètrent dans le cartilage.

Le canal médullaire apparaît au centre de la diaphyse, où se trouve la première matière osseuse formée. D'autres cellules, les ostéoclastes, identiques à celles qui ont détruit le cartilage dans cette même région, résorbent peu à peu la substance osseuse et laissent une cavité occupée seulement par les vaisseaux sanguins et le tissu conjonctif qui les entoure. Ces éléments persistants constitueront la moelle osseuse. À mesure que le centre d'ossification grossit en direction des extrémités de l'os, des ostéoclastes dégradent les trabécules de tissu osseux spongieux nouvellement formées.

Sur la face externe de l'os, le mésenchyme se condense et se différencie en une double membrane formée de tissu conjonctif appelée **périoste**. Le périoste contient des cellules progénitrices ostéochondrogéniques qui participent au développement de l'os lors de sa croissance en épaisseur et dans la réparation des fractures [58]. Le périoste remplit son rôle ostéogène quel que soit son emplacement et aucune consolidation n'est possible s'il est détruit. Avec l'âge, le périoste devient dur, fibreux et il perd la faculté d'engendrer de nouveaux ostéoblastes, ce qui rend plus difficile la réparation des fractures chez les personnes âgées.

#### 1.1.2 Ingénierie tissulaire de l'os en croissance

Il a été observé que le déplacement d'un lambeau de périoste vascularisé déclenchait une cascade d'événements cellulaires, apportant dans son nouvel environnement des cellules progénitrices mésenchymateuses qui possèdent la propriété de se différencier pour conduire à du tissu osseux, cartilagineux ou fibreux, selon les conditions physico-chimiques et biologiques locales. Des expériences réalisées sur des lapins en Nouvelle-Zélande [3] [4] ont montré que la préservation intégrale du périoste lors de la création d'un défaut osseux critique dans le tibia permettait, après six semaines, grâce aux propriétés des cellules ostéoprogénitrices contenues dans la couche profonde du périoste, de restituer une structure osseuse vascularisée.

Pour optimiser la **régénération osseuse**, des greffes osseuses autologues [5], des xéno greffes [6] ainsi que des matériaux tels que le corail [7], ou les phosphates de calcium [6] ont été utilisés en combinaison avec le périoste vascularisé. Ces combinaisons ont permis de générer une quantité importante d'os néoformé. Ces études montrent que la propriété la plus importante des greffes osseuses exprimée en présence d'un tissu ostéogénique (relatif à la formation de tissu osseux) est l'ostéoconductivité (propriété d'un matériau capable d'engendrer la formation du tissu osseux lorsqu'il est mis au contact d'un os).

Le **cartilage de conjugaison** est un cartilage hyalin situé entre la métaphyse et l'épiphyse de l'os assurant sa croissance en longueur. Ce cartilage s'ossifie à la fin de la croissance sous l'effet des hormones et en particulier de la testostérone. Lors de la croissance, la disparition ou le dysfonctionnement d'une zone d'accroissement arrête l'allongement de l'os concerné. Pour corriger de tels défauts dissymétriques de croissance, les orthopédistes utilisent la **technique du callotasis** chez l'enfant. Il s'agit d'une technique d'allongement des membres. Son principe est de réaliser une distraction progressive d'un cal osseux, à l'aide d'un fixateur externe. L'application de contraintes mécaniques progressives et cycliques, au cours de la phase de distraction active, s'accompagne d'une forte augmentation de l'angiogenèse ainsi que d'un développement osseux dans la zone d'ostéotomie [8] [9]. La formation de l'os se fait par des processus d'ossification endochondrale puis intramembranaire [8]. La technique opératoire est bien définie.

Les chirurgiens ont constaté que certaines techniques limitaient l'incidence des troubles de la consolidation [10]; qu'il fallait notamment préserver le périoste lors de l'ostéotomie [11] [12]; que la distraction mécanique devait être progressive, d'environ 1 mm par jour, pour permettre aux parties molles (nerfs, vaisseaux, tendons, muscles et peau) de s'allonger en même temps que l'os [13].

Quand la longueur souhaitée est obtenue, le fixateur externe est maintenu durant la phase de consolidation osseuse dont la durée est difficile à apprécier. C'est avec des critères essentiellement radiographiques, qui ne prennent pas en compte la résistance mécanique du tissu néo-formé, que les chirurgiens décident de la date d'ablation du fixateur. Il arrive cependant que le patient soit victime d'une fracture de l'os distracté après le retrait du fixateur et sous l'effet de faibles sollicitations mécaniques (type marche avec appui partiel). Ce qui montre la nécessité d'étudier les caractéristiques de ce tissu osseux néo-formé et leur évolution en cours de consolidation.

### 1.1.3 Caractéristiques biomécaniques de l'os en croissance

La connaissance des caractéristiques mécaniques de l'os en croissance est indispensable pour la compréhension des mécanismes de fractures de l'enfant et pour le choix de techniques thérapeutiques spécifiques comme l'utilisation de plaques ou de broches adaptées. Dans le champ pédiatrique, les références sur l'os de croissance sont peu nombreuses, discutables et difficilement utilisables (origine des échantillons et qualité des populations étudiées). Les informations disponibles dans la littérature renseignent qualitativement sur le matériau, mais ne permettent pas d'établir des lois de comportement mécanique pour orienter des choix thérapeutiques (orthopédie, rééducation), d'interpréter quantitativement l'imagerie médicale faite en routine clinique (DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) et échographie), et de modéliser numériquement des « patients virtuels » bio-fidèles. Un travail pionnier est celui de Currey *et al.* [14]. Dans cette étude, les caractéristiques mécaniques de fémurs de 18 sujets anatomiques âgés de 2 à 48 ans ont été étudiées. Bien que les échantillons n'aient pas été tous prélevés dans même site, les tests de flexion trois points ont montré que, pour les enfants, les paramètres mécaniques (contrainte à rupture et module de Young) sont en

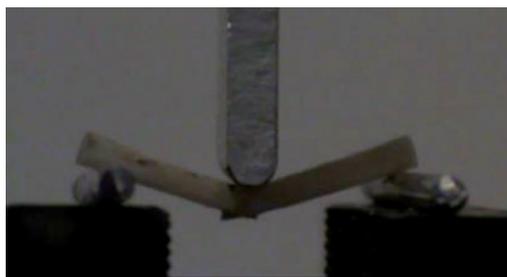


Figure 1 – Essais de flexion 3 points sur un os enfant



Figure 2 – Essais ultrasons sur un os enfant

moyenne plus faibles que chez l'adulte (environ 15 %). Ce même auteur a montré que l'énergie plastique absorbée était plus importante chez les enfants, soulignant l'existence des fractures en bois vert [15]. La plupart des études [16] [17] [18] [19] indiquent un module de Young plus faible chez l'enfant que chez l'adulte avec un pic après la puberté et une diminution vers la sénescence. Ces résultats corroborent l'idée que le module de Young est lié avec la densité minérale osseuse (DMO), puisque jusqu'au pic de masse osseuse, on a une augmentation de la minéralisation de la matrice et après une période de stabilisation, une diminution. Toutes ces études ont été menées sur des échantillons provenant d'os malades (tumeur, ostéogénèse imparfaite...). En 2014, Berteau *et al.* [20] ont réalisé des essais de flexion 3 points (figure 1) et de caractérisation ultrasonore sur des échantillons de fibulas saines (figure 2). Les résultats montrent un module de Young de même ordre de grandeur chez les enfants et les personnes de plus de 60 ans.

### 1.1.4 Modélisation de l'os en croissance

Le modelage osseux et la réparation de fracture font l'objet de modélisation numérique. L'une des approches qui a fait école est celle initiée par Huijskes *et al.* [21]. Elle énonce la théorie de mécano-régulation qui décrit l'influence de l'environnement mécanique sur le phénotype du tissu néo-formé. La différenciation des cellules souches est décrite comme suivant un critère mécanique basé sur la vitesse du fluide interstitiel et la déformation de la matrice solide. Les modèles qui en découlent sont capables de prédire la différenciation tissulaire au niveau du foyer de fracture [22], à l'interface os-prothèse [23], et durant l'ostéogénèse au cours de la distraction mandibulaire. Il a été ainsi démontré le rôle bénéfique du cal de fracture qui apporte une plus grande stabilité mécanique qui conduit à l'apparition d'os mature plutôt que

de tissu fibreux qui résulterait d'une instabilité trop importante des berges de la fracture. Cette approche a été également appliquée à la formation osseuse *in vivo* au sein d'une matrice poreuse et sous chargement mécanique [24] [25] [26]. Ont été intégrés à cette modélisation, la migration et la prolifération des cellules progénitrices en provenance du périoste [27], l'angiogenèse [28] et l'effet de facteurs de croissance associés aux stimuli mécaniques [29].

## 1.2 Vieillessement de l'os

L'os évolue. Au cours de son développement, il modifie et adapte sa morphologie ainsi que sa masse en fonction des sollicitations qu'il subit. Ce remodelage peut être perturbé en particulier par les pathologies liées au vieillissement telles que l'**ostéoporose**. Il s'agit d'une maladie qui fragilise le tissu osseux et conduit à des fractures observées au niveau de la tête fémorale, des corps vertébraux et des poignets [30].

L'ostéoporose est un dysfonctionnement de l'activité des cellules chargées de renouveler les tissus osseux. Elle se définit comme une pathologie caractérisée par une masse osseuse basse [31] et une altération de l'architecture du tissu osseux. L'os est alors fragilisé et les risques de fracture sont plus importants. Au cours des processus ostéoporotiques, l'architecture des travées de l'os poreux se dégrade : les plaques se transforment en poutres, et les poutres s'amincissent. La connectivité du réseau trabéculaire diminue ; Brun *et al.* [32] montrent que les travées horizontales se détruisent en premier. Dans l'os cortical normalement dense, des pores apparaissent. **Le risque fracturaire augmente.**

La **résistance osseuse** dépend de plusieurs paramètres qui reflètent la qualité de l'os à différentes échelles : la géométrie, la macroarchitecture et la microarchitecture, l'accumulation de micro-lésions, la qualité du cristal et celle du collagène, la minéralisation, le niveau de remodelage. Ces paramètres de résistance mécanique osseuse ne peuvent pas être mesurés par des méthodes directes *in vivo*, et ne peuvent être estimés que par des méthodes indirectes *in vivo*. Actuellement, le diagnostic de l'ostéoporose est réalisé par imagerie. En routine clinique, la DEXA qui mesure un paramètre de densitométrie appelée **T-score** est utilisée pour caractériser l'ostéoporose. Cette pathologie serait toutefois mieux diagnostiquée si l'on pouvait mesurer *in vivo* la résistance osseuse effective.

Les facteurs influençant la rupture sont l'intensité de la force subie et la capacité de l'os affecté à résister à ce chargement mécanique. Bien que la densité osseuse soit le facteur prédictif le plus utilisé pour estimer le risque de rupture, d'autres paramètres ne peuvent pas être expliqués par l'analyse de la seule densité [33] [34]. Plusieurs études montrent que 44 % de toutes les ruptures non-vertébrales se sont produites chez les femmes avec un T-score inférieur à -2,5 (valeur définie comme la limite ostéoporotique). De même, pour les patients recevant le traitement anti-résorption, l'augmentation de la densité de l'os, de 5 à 8 %, n'explique pas la diminution observée de 50 à 60 % de la rupture [33] [35]. Pour une même diminution de la densité d'os, Seeman [36] montre qu'un amincissement uniforme des travées peut avoir un effet moins significatif que la réduction de leur nombre (augmentation de la porosité). Par des études d'imagerie, Van der Meulen *et al.* ainsi que Hernandez *et al.* [37] [38] ont également montré que des changements architecturaux osseux ont une influence sur la qualité mécanique de l'os indépendamment de la densité osseuse (figure 3).

### 1.2.1 Influence du vieillissement et des pathologies sur les caractéristiques mécaniques de l'os : risque fracturaire, lien avec l'imagerie

En se limitant ici au fémur, pour mieux en comprendre les mécanismes de rupture, une analyse des matériaux est nécessaire. En quasi-statique, l'os cortical est un matériau fragile élastique, isotrope transverse. Dans la direction longitudinale, le module de Young de l'os cortical varie de 14 à 23 GPa, et sa contrainte maximale à la rupture varie de 50 à 150 MPa en traction. En compression, le module de Young varie de 11 à 23 GPa, et la contrainte maximale à la rupture varie de 100 à 300 MPa. Dans la direction transversale, le nombre d'études est plus faible : en compression, le module de Young varie de 2 à 13 GPa, et la contrainte maximale à la rupture varie de 11 à 130 MPa. Les essais de flexion conduisent, dans le sens longitudinal, à des modules de Young compris entre 12 et 18 GPa et à des contraintes maximales à la rupture entre 128 et 174 MPa. Par ailleurs, l'os spongieux ou trabéculaire est peu portant, avec un comportement proche de celui des mousses. Son module de Young est inférieur à 1 GPa, et la contrainte maximale à rupture inférieure à 7 MPa est faible

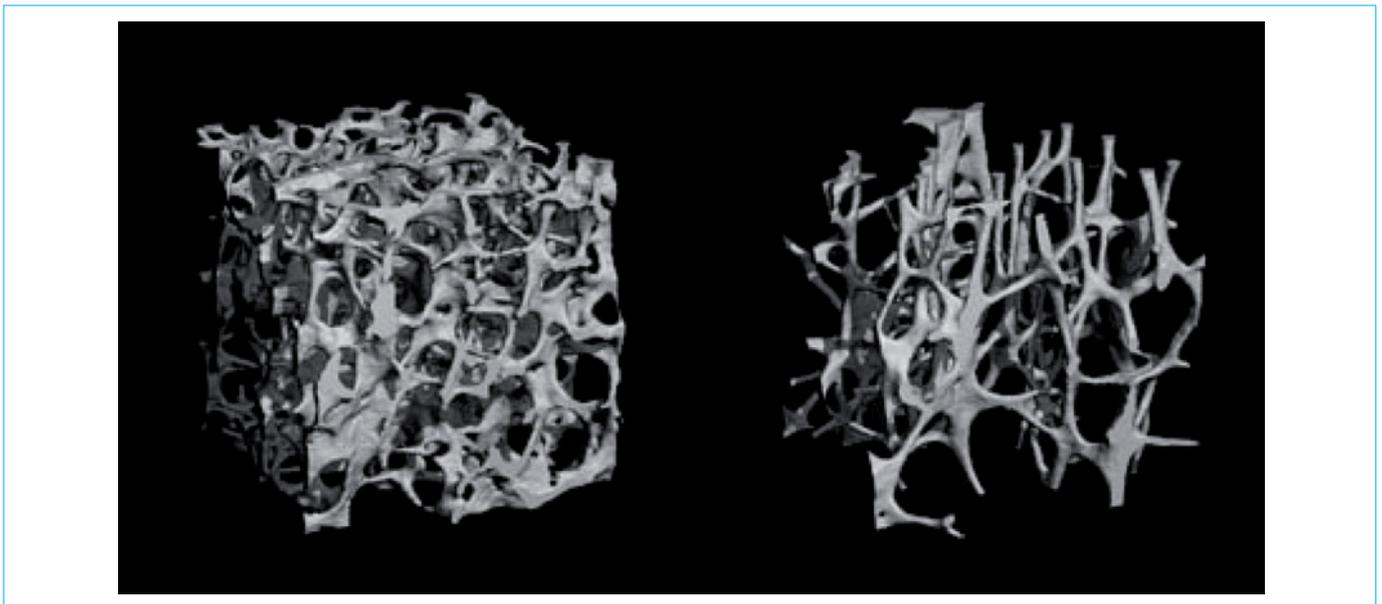


Figure 3 – Images 3D reconstituées d'un os sain et d'un os ostéoporotique (© Images de Scanco :  $\mu$ CT-micro-computed tomography)

comparée à celle de l'os cortical. Le tissu osseux (cortical ou spongieux) doit ainsi être caractérisé en considérant tous ces cas de sollicitations. Cependant, l'essai de compression, qui est représentatif de la plupart des situations de chargement physiologique, reste le plus utilisé. Regroupant le plus grand nombre de travaux, la caractérisation de l'os spongieux a fait l'objet d'un intérêt considérable dans le cas de l'ostéoporose.

La prise en compte de l'anisotropie de l'os dans les modèles numériques est nécessaire pour mieux comprendre les phénomènes de rupture au niveau de la macrostructure de l'os. Pithioux *et al.* ont étudié la résistance osseuse sous sollicitations traumatiques en développant un modèle numérique [39]. Pour tenir compte de l'aspect fragile de l'os et de la différence de comportement en traction et compression, des modèles de rupture non standards en biomécanique (critères de Hill et Tsai-Wu) ont été utilisés pour définir les paramètres significatifs permettant de prédire la rupture. Le critère de rupture choisi a permis de prendre en compte l'anisotropie de l'os compact et la possibilité de distinguer la rupture dans la partie en compression ou en traction du col fémoral.

La réponse mécanique dépend des propriétés de l'os cortical et de l'os spongieux, mais également des sollicitations subies. Le Bras [40] montre que la partie proximale d'un fémur résiste mieux aux efforts de la marche qu'à des efforts non physiologiques appliqués sur le massif trochantérien :  $566 \pm 160$  daN contre  $195 \pm 84$  daN.

#### ■ Apport de l'imagerie

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est la méthode clinique de référence pour évaluer la DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), mesure non-discriminatoire entre l'os cortical et l'os spongieux [41] et bidimensionnelle. La DMO peut être mesurée à différents sites anatomiques (calcanéum, tibia, fémur, poignet...). Lors d'un examen densitométrique, il est classique d'effectuer les mesures au rachis lombaire ainsi qu'à la hanche, car ce sont deux sites osseux à risque de fracture ostéoporotique. C'est sur la valeur de la DMO que le diagnostic d'ostéoporose est posé. Malgré les limites de cette méthode en deux dimensions, la DXA est la méthode de référence pour la mesure de la DMO. En effet, les appareils sont disponibles ; la méthode de mesure est reproductible, simple, rapide, peu irradiante et peu coûteuse. Plusieurs auteurs se sont orientés vers l'étude de la corrélation entre les paramètres densitométriques et les propriétés mécaniques de l'os, mesurées *in vitro* [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49] [50]. Ces auteurs s'accordent sur le fait que les propriétés densitométriques ne sont que peu corrélées à la résistance mécanique, et préconisent une combinaison entre les différents paramètres pour une meilleure discrimination de la fragilité osseuse.

La radiographie conventionnelle peut fournir une mesure satisfaisante de la qualité osseuse. L'identification d'un défaut est un facteur prédictif crédible d'une future fracture [51]. La principale limite est que l'ostéoporose est alors diagnostiquée pour un tissu osseux déjà largement fragilisé.

La tomодensitométrie (scanner), est une méthode densitométrique qui se différencie de la DXA principalement par trois aspects :

- une mesure tridimensionnelle et non bidimensionnelle ;
- la possibilité d'analyser séparément la densité minérale osseuse de l'os cortical et de celle de l'os trabéculaire ;
- la possibilité de mesurer avec fiabilité de nombreux paramètres géométriques comme des longueurs, épaisseurs...

Bien que cette méthode soit apparue en même temps que la DXA, la tomодensitométrie n'est actuellement pas utilisée en routine clinique pour évaluer le risque fracturaire pour différentes raisons :

- manque de disponibilité des appareils scanners et coût de l'examen ;
- irradiation 100 fois supérieure à celle de la DXA ;
- difficulté à gérer l'ensemble des données pour identifier un ou plusieurs indicateurs moyennés du risque fracturaire.

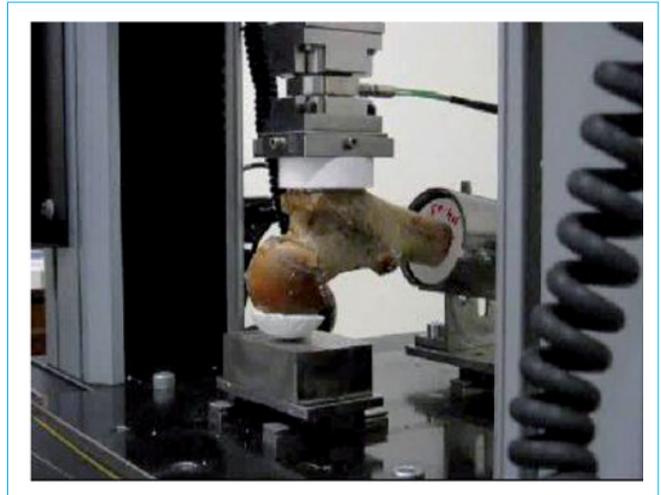


Figure 4 – Fracture d'un fémur ostéoporotique en position physiologique

Les ultrasons dans l'investigation du tissu osseux ont été utilisés dans un premier temps pour définir des paramètres de micro-architecture osseuse, avec une corrélation entre les paramètres ultrasonores et la DMO. Cette méthode est non irradiante, non invasive, peu coûteuse. L'acquisition se fait avec des appareils souvent portables et moins encombrants qu'un appareil de DXA. Seuls des sites osseux périphériques peuvent être mesurés comme le calcanéum, les phalanges, ou plus récemment le radius distal. Les mesures ultrasonores restent peu utilisées du fait des faibles corrélations entre les paramètres mesurés et la résistance osseuse *ex vivo*, ainsi que des faibles niveaux de prédiction de la fracture *in vivo*.

Des études menées *in vitro*, utilisant un microtomographe, ont montré, pour des échantillons de densitométrie normale, avec une structure d'os trabéculaire peu modifiée, la présence de microfissures dans l'os cortical pouvant conduire à une fracture. Ces résultats montrent l'intérêt que pourraient avoir l'acquisition d'images *in vivo* à cette échelle pour affiner le dépistage de l'ostéoporose et mieux prédire le risque fracturaire.

Pour améliorer le dépistage des risques ostéoporotiques, l'influence de l'os cortical sur la résistance au choc de la tête fémorale semble intéressante (figure 4). Des études montrent l'influence de l'os cortical [52] au niveau de la tête fémorale de patients sur le risque fracturaire. Sur le plan clinique, une technique d'imagerie permettant d'avoir une mesure de densité minérale osseuse de l'os cortical et de l'os spongieux séparément et surtout la mesure de nouveaux paramètres géométriques de la microstructure osseuse semble très intéressante pour prédire le risque fracturaire. Aucune étude à ce jour n'a permis d'analyser précisément les paramètres géométriques au niveau de la rupture. En imagerie, un nouveau système d'analyse peu irradiante appelé **BMA™ (Bone Micro-Architecture)** et permettant une radiographie fractale de la texture osseuse est basé sur les travaux de E. Lespessailles *et al.* [53]. Cette technique 2D est une technologie récente développée par la société D3A Medical System d'Orléans. La BMA permet une étude de la microarchitecture osseuse en 2 dimensions et en haute résolution (50 microns). Actuellement cette technique est la seule capable d'étudier la microarchitecture osseuse de façon non invasive. La BMA™ est basée sur une analyse fractale traduite par le paramètre  $H_{\text{mean}}$  (coefficient de rugosité, plus  $H_{\text{mean}}$  est élevé plus la texture est rugueuse), et deux analyses statistiques de textures appliquée au tissu trabéculaire. Elle permet de mesurer les changements structuraux de l'os : perte de plaques trabéculaires, perte de connexions, microfissures, phénomènes de micro-fatigue, niveau de remodelage osseux, degré de minéralisation, composition de la

matrice et du minéral mais en 2D. Les premières études développées [54] [55] [56] ont montré une corrélation significative entre les coefficients mesurés par la BMA™, la DMO et la charge à rupture. De ces résultats, nous pouvons conclure qu'une mesure associant la DXA et la BMA™ améliorerait le diagnostic de l'ostéoporose.

### 1.2.2 Étude de l'ostéoporose au niveau cellulaire

Au niveau cellulaire, l'ostéoporose découle directement d'un dérèglement du processus cellulaire du remodelage osseux. Le remodelage permet de renouveler le tissu âgé ou abimé, mais aussi de dégrader le tissu pour libérer le calcium utile aux fonctions métaboliques. Comme vu précédemment dans le cadre de l'os en croissance, les ostéoblastes sont les cellules qui apposent de la matrice collagénique nouvelle qui sera ensuite minéralisée par précipitation de phosphate de calcium (cristaux d'apatite) entre fibrilles de collagène [57]. Les ostéoclastes sont les cellules qui résorbent la matrice osseuse par attaques acides et enzymatiques [58] [59]. Enfin, les ostéocytes sont d'anciens ostéoblastes qui se sont enchâssés au milieu de la matrice qu'ils ont synthétisée [60] [61]; ils ont une durée de vie moyenne d'une dizaine d'années [57] [62] [63] [64]. Les ostéocytes distants les uns des autres, développent dans la matrice un réseau de fins canaux où circule du fluide interstitiel et dans lesquels ils émettent des prolongements. Ce réseau complexe permet l'échange de nutriments depuis la moelle et la communication entre cellules [65]. Les ostéocytes sont sensibles aux stimuli mécaniques et produisent en réponse un signal chimique qui régule l'activité ostéoblastique et ostéoclastique afin d'adapter mécaniquement la structure [66] [67] [68] [69] [70]. Il a été montré *in vivo* que les déformations nécessaires pour obtenir une réponse chimique d'une cellule sont de l'ordre de 1 à 3 % [71] [72] alors que lors d'un chargement physiologique, les déformations de la matrice osseuse ne sont que de 0,2 %. L'hypersensibilité mécanique des ostéocytes s'explique par une prédominance des contraintes fluides sur la déformation solide. À l'échelle mésoscopique, de faibles déformations de la matrice génèrent à l'échelle microscopique un flux de fluide dans le réseau canaliculaire qui crée des contraintes de cisaillement suffisamment élevées pour stimuler les ostéocytes [66] [73].

Suivant la théorie proposée par Burger et Klein-Nulend [74], dans un cas de chargement physiologique (état homéostatique), le flux dans le réseau de canalicules est tel que les ostéocytes ne recrutent ni ostéoblastes, ni ostéoclastes. Dans un cas de surchargement, l'intensité du flux dans les canalicules est trop élevée, ce qui a pour conséquence de stimuler excessivement les ostéocytes qui recrutent alors des ostéoblastes. Un nouveau tissu est alors apposé, qui permet de rétablir un flux dans le réseau de canalicules à un niveau homéostatique. Dans un cas de faible chargement (alitement, microgravité), l'intensité du flux dans les canalicules est tellement faible que les ostéocytes ne perçoivent pas ou très peu de stimuli. Ils meurent soit par apoptose (mort cellulaire programmée), soit par manque de nutriments apportés par le fluide. La matrice osseuse se nécrose localement en émettant un signal chimique qui recrute des ostéoclastes pour résorber cette partie de la matrice. Après résorption, le flux dans les canalicules redevient normal. À l'opposé, des cas de surchargement extrême entraînent un endommagement lié à une accumulation de microfissures qui convergent et coupent les canalicules et conduisent à la mort des ostéocytes. La zone se nécrose, est résorbée puis se remodèle par la fabrication d'une nouvelle matrice [75] [76].

Dans le cas de l'ostéoporose, la diminution pathologique des ostéocytes dérègle ce processus de remodelage. Ce phénomène, qui apparaît principalement chez les femmes après la ménopause, conduit à une résorption accrue de la matrice osseuse qui n'est pas compensée par une phase d'apport équivalente.

### 1.2.3 Modèles numériques de remodelage osseux

Pour prédire l'évolution de la résistance osseuse et évaluer le risque fracturaire, des modèles numériques ont été développés

depuis plusieurs années. À l'échelle du remodelage, les approches issues de la mécanique des structures des milieux continus intègrent des algorithmes qui modifient la géométrie et les propriétés des matériaux en reproduisant l'activité cellulaire. Ces algorithmes tentent de traduire au mieux les observations biologiques et cliniques. Les travaux précurseurs de Huijkes *et al.* ont posé les bases de la modélisation du remodelage osseux en suivant la loi de Wolff [77] [78]. Cette approche met en équations les actions successives des ostéoclastes et des ostéoblastes modulés par le signal chimique des ostéocytes, fonction du chargement mécanique. De manière analytique, cette approche montre que la diminution du nombre d'ostéocytes avec l'âge peut expliquer une augmentation de la fréquence de remodelage. Ces modèles ont ainsi permis de quantifier l'effet de l'ostéoporose à la ménopause par une suractivité ostéoclastique [78].

De nouvelles techniques d'imagerie et de reconstruction 3D ont permis de simuler le remodelage de structures d'os réelles. Les résultats ont mis en évidence des modes de détérioration par amincissement, puis rupture des travées et par perforation de plaques. La modélisation a aussi permis de prédire l'effet de traitements pharmaceutiques [79]. Pauchard *et al.* [80] ont proposé une approche originale pour prédire l'évolution de la microstructure osseuse. Ils ont en effet étudié *in vivo* par microtomographie le même site osseux chez des rats femelles sur une longue période. Par ailleurs, l'évolution de la microstructure a été calculée numériquement sur la même durée. La comparaison des simulations numériques aux résultats expérimentaux, a permis de déterminer les paramètres du modèle, pouvant ainsi prédire l'évolution inconnue de toute structure osseuse.

En développant une approche énergétique, Magnier *et al.*, Liotier *et al.* et Rossi *et al.* ont analysé l'influence de la stimulation mécanique sur les processus biologiques cellulaires [81] [82] [83] [84]. Le remodelage a été ainsi traduit en une équation thermodynamique faisant intervenir l'énergie mécanique de déformation, les réactions chimiques de résorption et apposition, et le potentiel chimique des ostéocytes présents dans la matrice. Ces modèles ont d'abord considéré l'évolution sous chargements mécaniques de structures théoriques simples comme une seule travée osseuse idéalisée, puis un ensemble de travées, pour ensuite considérer une structure réelle issue d'imagerie 3D. Ils ont été utilisés pour en simuler l'évolution sur plusieurs décennies et identifier le risque fracturaire en fonction de l'activité physique. Ils ont également permis de prédire l'ostéoporose et de quantifier l'effet de médicaments en montrant, par exemple, l'effet délétère des traitements anti-résorptifs sur la résistance osseuse à long terme et de valider l'effet bénéfique des traitements anabolisants.

## 2. Prothèses ostéoarticulaires

Les prothèses ostéoarticulaires se développent de nos jours et permettent la restauration d'un grand nombre d'articulations. Après les prothèses de hanche, les premières implantées, on a vu apparaître des prothèses de genou, de poignet, de coude, de cheville, d'épaule et de l'articulation trapézométacarpienne.

Nous nous limiterons dans ce paragraphe aux prothèses totales de hanche et de genou. Les indications les plus fréquentes pour les prothèses de hanche sont l'arthrose ou l'usure des cartilages et les fractures du col fémoral associées à la fragilité osseuse consécutive, par exemple, à l'ostéoporose. L'implantation d'une prothèse de genou est le plus généralement réalisée pour des douleurs dues à l'arthrose.

### 2.1 Prothèses totales de hanche (PTH)

L'arthroplastie de la hanche est largement répandue. Il y a environ en France 140 000 poses de prothèses totales de hanche par an, dont 15 % sont des reprises de prothèses primaires. C'est le

type de prothèse qui présente le meilleur taux de survie au-delà de 15 ans. L'ensemble de ces opérations est en très forte augmentation en France, comme dans le reste du monde, et les patients prothésés de plus en plus actifs. On dénombre sur le marché un grand nombre de prothèses de hanche dont les caractéristiques géométriques, les matériaux, leurs revêtements de surface et leurs modes de fixation sont variables.

Si les premières arthroplasties de hanche ont été réalisées en Allemagne à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, avec des têtes en ivoire, cette chirurgie s'est développée grâce en particulier aux travaux pionniers des frères Judet en France (fin des années 1940) [85], qui proposaient une reconstruction en polyméthylméthacrylate (PMMA) de la tête fémorale. On peut considérer que les premiers succès majeurs ont été obtenus par John Charnley avec des prothèses totales de hanche fixées par un ciment de PMMA et utilisant un couple de matériaux à faible frottement dont le principe reste encore utilisé en 2015.

Une prothèse totale de hanche comporte classiquement deux implants : un implant fémoral et un implant acétabulaire (figure 5). L'implant fémoral est constitué d'une tige insérée dans le canal médullaire, prolongée généralement par un cône coiffé d'une tête sphérique. L'implant acétabulaire est constitué d'une cupule insérée dans une coque en métal fixée dans la cavité acétabulaire. La fixation de l'un ou des deux implants peut être réalisée avec ou sans ciment [N 4 952]. L'ancrage des éléments prothétiques non cimentés se fait par impaction conduisant à une déformation du substrat dont le retour élastique permettra la fixation primaire de l'implant. La fixation secondaire dépendra de leurs revêtements et morphologies de surface qui joueront un rôle important pour favoriser l'intégration osseuse ou **ostéointégration**.

Les matériaux utilisés pour les PTH sont de trois grandes familles : les métaux, les céramiques et les polyéthylènes. Ils doivent bien évidemment être biocompatibles, avoir des caractéristiques mécaniques adaptées et de bonnes propriétés physico-chimiques et tribologiques. Les métaux utilisés sont les aciers inoxydables, le titane [M 4 780] [M 4 781] et les alliages de cobalt, de chrome et de molybdène. Les céramiques sont essentiellement de la zircone, de l'alumine ou des composites, comprenant une matrice d'alumine renforcée par adjonction de particules de zircone, qui présente une résistance mécanique meilleure que celle de l'alumine tout en préservant ses propriétés tribologiques. Le polyéthylène à très haut poids moléculaire (UHMWPE), reste un matériau de choix pour la cupule, l'utilisation de polyéthylènes hautement réticulés permettant d'en améliorer les propriétés tribologiques.

Les surfaces en contact du couple cupule/tête sont appelées **couple de frottement**. On distingue différents types de couple de frottement. Les couples métal/polyéthylène et céramique/polyéthylène constituent les couples dur-mou. La faible rugosité de surface des têtes en céramique sur du polyéthylène à haute densité parfois hautement réticulé (*cross-linked*) donne pour ces couples les taux d'usure les plus faibles. Les couples métal/métal ou céramique/céramique constituent les couples dur-dur.

Le diamètre des têtes varie entre 22 et 50 mm ou plus. Le choix d'un diamètre en fonction du couple de frottement résulte d'un compromis pour diminuer les risques de luxation (les diamètres les plus grands augmentent la stabilité de la prothèse) et optimiser l'usure (les diamètres les plus faibles limitent la production de débris d'usure).

Les complications tardives des PTH sont la luxation (la tête fémorale sort du cotyle), la fracture et le descellement. L'optimisation de la durée de vie d'une arthroplastie, nécessite pour le biomécanicien de s'intéresser à la caractérisation et à la modélisation du remodelage périprothétique, à la prise en compte de la qualité osseuse dans des modèles numériques et à la compréhension *in vivo* des mécanismes d'usure et de l'évolution des propriétés mécaniques physico-chimiques et tribologiques des biomatériaux.

En effet, le frottement entre la tête et la cupule d'une PTH est responsable de l'endommagement des surfaces frottantes et de la formation de débris d'usure (figures 6 et 7). La migration de ces débris de la zone de contact vers les tissus osseux conduit à une réaction inflammatoire dévastatrice pour le support osseux. Cette réaction dépend essentiellement de la nature des débris (polyéthylène, ciment, métaux, céramiques), de leur abondance, de leur tailles et de leur composition chimique. Les particules d'usure retrouvées *in vivo* lors de reprises de PTH sont de l'ordre du micromètre et peuvent être de tailles et de formes différentes [86], selon la nature du matériau constitutif de la tête prothétique et de la cupule, des sollicitations mécaniques, de l'état de surface des surfaces frottantes ainsi que du mode d'usure. Les mécanismes de dégradation des surfaces sont multiples et on peut observer aussi bien de l'usure par abrasion, que par adhésion ou par fatigue [TRI 4 800].

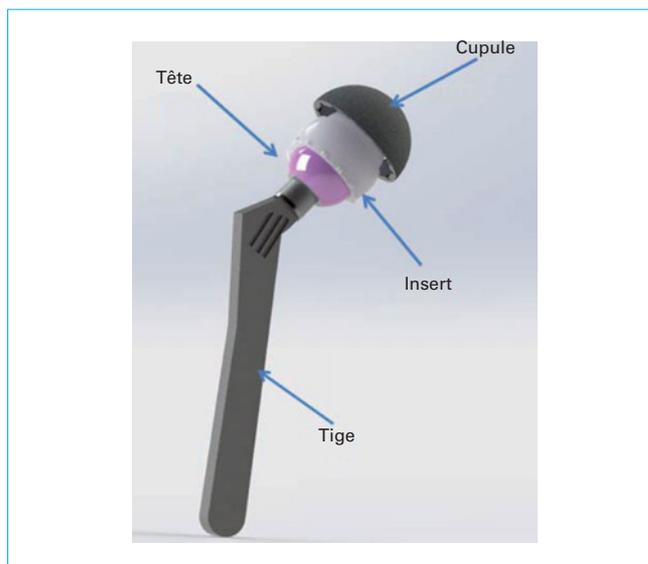


Figure 5 - Prothèse totale de hanche



Figure 6 - Prothèse de hanche : traces d'usure sur l'insert en polyéthylène



Figure 7 – Prothèses de hanche : traces de frottement sur la tête fémorale

Les pistes d'améliorations de la durée de vie des PTH concernent l'amélioration des propriétés mécaniques des matériaux utilisés et de leur résistance à la rupture, l'amélioration des surfaces des couples de frottement pour l'optimisation des conditions de frottement pour une meilleure ostéointégration des parties impactées.

La caractérisation de l'usure est importante et délicate. On observe de bien meilleures performances pour les prothèses testées *in vitro* (généralement lubrifiées avec du sérum bovin) que pour les prothèses implantées. Un effort particulier doit être fait pour rendre plus réalistes les dispositifs expérimentaux. Concernant les modèles numériques, des approches alternatives à la méthode des éléments finis peuvent permettre de caractériser la production de débris, et non seulement l'usure reliée à des volumes perdus [87].

La qualité de la fixation est un paramètre important pour la longévité des PTH. Cette qualité dépend de facteurs mécaniques et biologiques. Dans le cas de prothèses non cimentées, les phénomènes biologiques sont importants à considérer et à comprendre. Des modèles numériques de mécanotransduction et de remodelage osseux sont actuellement développés pour contribuer à ces études [88]. L'interface entre la tige et l'os est importante. L'implant doit permettre, conformément à la loi de Wolff, de respecter les chargements biologiques. Une zone osseuse en décharge mécanique se résorbe, ce qui peut conduire à une perte osseuse et à l'échec de l'arthroplastie. Une alternative est la prothèse sur mesure adaptée à l'anatomie du patient. À partir d'une acquisition scanner, une reconstruction tridimensionnelle de la hanche est réalisée. L'ensemble des caractéristiques géométriques de la prothèse fémorale est déterminé à l'aide de modèles numériques pour optimiser son adaptation anatomique.

Certaines questions sur les choix des géométries des prothèses restent ouvertes et pourraient faire l'objet d'études supplémentaires de biomécaniciens. Ollivier *et al.* [89] soulèvent, par exemple, la question des conséquences de la redistribution des efforts dus à la modification de l'offset et son influence sur l'alignement des membres.

## 2.2 Prothèses totales de genou

L'arthroplastie totale du genou par des prothèses à glissement a été réalisée au début des années 1970 et elle permet de restaurer une articulation dont la cinématique, particulièrement complexe, repose sur les interactions des structures osseuses, ligamentaires,

musculaires, des ménisques et cartilages. Le mouvement de flexion/extension du genou associe une rotation interne à un mouvement de roulement-glisement en rotation du condyle fémoral sur le plateau distal.

Les prothèses peuvent être unicompartmentales et fonctions du composant articulaire remplacé, ou tricompartmentales (PTG) dont les composants sont un implant fémoral, un implant tibial et un implant rotulien ou patellaire.

Les prothèses se distinguent également par leur système de stabilisation qui peut être apporté par le système ligamentaire (conservation des deux ligaments croisés ou préservation du ligament croisé postérieur uniquement) ou dû à la géométrie de l'implant et en particulier à la congruence des cuvettes tibiales. Une **prothèse semi contrainte** est une prothèse dans laquelle la stabilisation postéro-antérieure est due à la présence d'une came et une **prothèse est dite contrainte** lorsque les implants tibiaux et fémoraux sont articulés par une charnière. L'insert tibial peut être mobile. Il s'agit dans ce cas de **prothèses dites à plateau mobile** dans lesquelles le plateau, ou insert tibial, qui repose sur l'embase tibiale garde un degré de mobilité en translation. Ce système a été développé pour augmenter la congruence sans augmenter les pressions de contact os-prothèse.

La plupart des prothèses actuelles sont en alliage cobalt – chrome pour la partie fémorale, l'embase tibiale est en titane ou dans un alliage cobalt – chrome et l'insert tibial en polyéthylène haute densité. On peut toutefois trouver des implants dans lesquels le couple de frottement est réalisé par un couple céramique/polyéthylène.

Les implants peuvent être cimentés ou non avec du PMMA. Les inconvénients connus du ciment sont son comportement et son risque de rupture en fatigue, sa mauvaise transmission des efforts à l'interface de la prothèse et de l'os, et son endommagement qui peut conduire à la production de particules susceptibles d'initier des phénomènes d'abrasion.

Les techniques d'opérations usuelles permettent difficilement l'obtention d'un axe mécanique du membre inférieur acceptable. La chirurgie assistée par ordinateur est de plus en plus utilisée pour améliorer la précision de l'alignement des composants d'une PTG qui est un facteur conditionnant le comportement à long terme de la prothèse. L'arthroplastie totale du genou peut être une chirurgie assistée par ordinateur en per- ou préopératoire. Dans le cas de la navigation optoélectronique, le chirurgien, durant l'intervention, fait une acquisition 3D de l'anatomie fémur/tibia du patient ; un modèle osseux est alors déterminé, les paramètres de coupes sont calculés pour obtenir un positionnement satisfaisant des implants [90]. Dans un autre cas, en planification préopératoire, un modèle tridimensionnel osseux, spécifique au patient, est déterminé à partir d'images scanner ou par résonance magnétique (IRM). Ce modèle permet le choix de la taille de l'implant à partir des références choisies par le chirurgien et la conception de guide de coupe sur mesure.

Le descellement aseptique et l'instabilité sont les indications principales de révision de prothèses à long terme. Comme dans le cas des prothèses de hanche, les propriétés mécaniques, tribologiques et physico-chimiques du polyéthylène peuvent être dégradées par des facteurs biologiques ou mécaniques pouvant conduire à la formation de particules d'usure mais également à la délamination du polyéthylène (figure 8).

Les voies de progrès passent par des études sur les matériaux pour améliorer leurs performances mécaniques, leur biocompatibilité et leurs propriétés tribologiques dans le but de se rapprocher au mieux des qualités de l'articulation naturelle. Les questions sur le design des implants restent importantes ainsi que celles liées à leurs interactions avec le milieu biologique. Il est également nécessaire de développer des modèles mécanobiologiques prenant en compte la qualité du tissu osseux, son évolution pour étudier la stabilité de l'implant et la distribution des efforts afin de disposer d'outils prédictifs patient-adaptés pour une meilleure compréhension du comportement à long terme des prothèses.



Figure 8 – Exemple d'usure de l'insert en polyéthylène d'une prothèse de genou

### 3. Mécanosensibilité des cellules et adaptation des tissus vivants

Les tissus tels que l'os ou les vaisseaux sanguins sont remodelés en permanence par les cellules en réponse, notamment, à des variations de contraintes mécaniques [91] [92] [93] [94]. Les cellules sont en effet sensibles aux contraintes mécaniques extérieures : la concentration en collagène synthétisé par des cellules osseuses augmente lorsqu'elles sont soumises à des forces de compression [95]. Les fonctions cellulaires homéostatiques sont conditionnées en partie par l'environnement mécanique. Ce phénomène est appelé **mécanotransduction** et c'est par lui que les cellules adaptent le corps humain à son environnement mécanique. La mécanotransduction fait appel à des processus qui impliquent l'activation biochimique de protéines qui jouent un rôle mécanique moteur ou senseur. Ainsi, des chargements anormaux affectant l'activité cellulaire provoquent des modifications de la matrice extra-cellulaire, conduisant à des pathologies telles que l'ostéoartrite, la tendinopathie, l'athérosclérose [96] [97] [98] [99] [100] [101] [102] [103].

Les cellules des tissus conjonctifs sont sensibles à la déformation de la matrice, mais plus encore au cisaillement du flux de fluide interstitiel. Dans le tissu osseux, par exemple, la matrice sur laquelle adhèrent les cellules osseuses, est très rigide (10-20 GPa) et se déforme très peu. Des déformations comprises entre 0,05 et 0,15 % maintiennent la masse osseuse, tandis que celles entre 0,15 et 0,3 % conduisent à son augmentation [104]. Néanmoins ces valeurs de déformation peuvent sembler très faibles par rapport aux premiers seuils de stimulation de 0,3 à 3 % constatés *in vitro* [95] [105] [106]. Les hypothèses proposées pour expliquer la mécanosensibilité des cellules osseuses dans les conditions physiologiques considèrent le flux de fluide interstitiel qui, provoqué par la déformation de la matrice [107] [108] [109], peut engendrer des déformations des ostéocytes cent fois supérieures à celle de la matrice [110]. Par ailleurs, ces hypothèses mettent en évidence l'adaptation de la sensibilité des cellules au seuil de déformation réel du tissu, aussi faible soit-il, dans le cas de l'os mature minéralisé et très rigide. Il est également intéressant de noter que les cellules osseuses sont plus sensibles à la fréquence de stimulation qu'à son amplitude [111] [112].

#### 3.1 Rôle du cytosquelette dans la mécanotransduction intracellulaire

Les cellules morphogéniques, qui synthétisent les tissus, sont adhérentes et possèdent au sein de leur cytoplasme une structure réticulée appelée **cytosquelette** (CSQ) composé de filaments biopolymériques qui se connectent aux points d'adhésion de la cellule avec la matrice extracellulaire. Le cytosquelette est constitué de trois grandes familles de filaments protéiques : les filaments d'actine, les microtubules et les filaments intermédiaires. Le comportement mécanique des cellules dépend essentiellement des propriétés rhéologiques et structurales de leur CSQ [100] [113] [114].

Les filaments d'actine forment un réseau en étant organisés par des protéines de réticulation dont essentiellement la myosine (figure 9 et [100]). La molécule de myosine est une protéine motrice : activée par l'Adénosine TriPhosphate (ATP), elle se contracte. Chaque molécule de myosine s'accrochant sur deux filaments d'actine, l'activation de la myosine déplace parallèlement et en sens inverse des filaments d'actine. La combinaison des filaments d'actine, hyper-rigides (2 GPa) [115] [116] [117], et de la myosine, motrice, crée des réseaux contractiles à travers le cytoplasme et donne à la cellule sa rigidité, et à la matrice son maintien. Au niveau de la membrane, les filaments d'actine forment un cortex contractile qui donne à la cellule sa tension membranaire. Lorsqu'ils se regroupent en faisceaux, ces filaments forment des fibres de tension qui génèrent des forces de traction de l'ordre de 1-10 nN au niveau des points focaux d'adhésion, points d'ancrage du CSQ à la matrice [118] [119] [120].

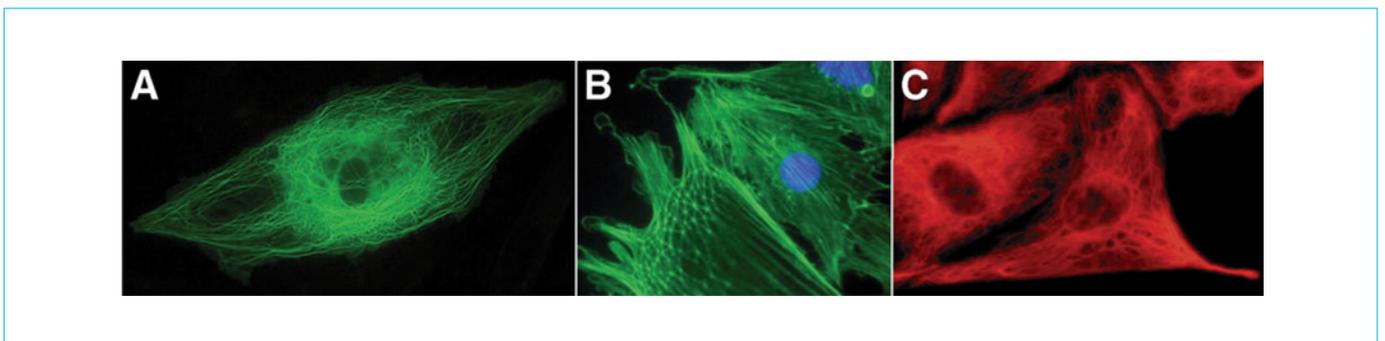


Figure 9 – Cytosquelette de cellules endothéliales. (A) Les microtubules (vert) couvrent de grandes régions du cytoplasme et apparaissent souvent sous forme incurvée. (B) Les filaments d'actine (vert-jaune) apparaissent sous forme de long faisceaux ou de géodes triangulées ; la coloration bleue indique les noyaux. (C) Les filaments intermédiaires (rouge) connectent et entourent le noyau. Les microtubules, filaments et filaments intermédiaires sont visualisés respectivement avec la GFP-tubuline, rhodamine-phalloïdine et des anticorps à la vimentine [100]

Les microtubules sont des fibres creuses polymériques constituées de monomères de tubuline (figure 9). Ils s'organisent en un réseau qui rayonne depuis le noyau au niveau du centrosome vers la membrane cytoplasmique [121]. Du fait de leur forme tubulaire et de leur diamètre important, les microtubules ont une grande rigidité en flexion, mille fois plus importante que celle des filaments d'actine [117] [122]. Les microtubules sont les principaux supports de compression dans les cellules peu adhérentes, et la matrice extracellulaire est peu sollicitée. Alors que dans le cas où la cellule est fortement étalée et adhérente à un substrat rigide, les microtubules sont peu sollicités et l'essentiel des efforts de compression est supporté par la matrice extracellulaire *via* les points focaux d'adhésion [123] [124] [125] [126].

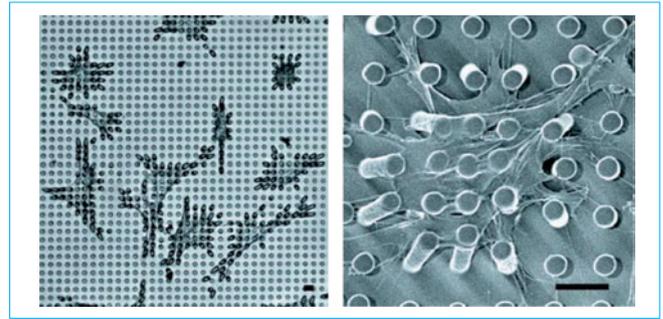
Les filaments intermédiaires sont des polymères stables chimiquement, hyper-élastiques et très résistants (figure 9) [127]. Les propriétés élastiques des filaments intermédiaires contribuent à la souplesse et à la déformabilité de la cellule. À des déformations inférieures à 20 %, les filaments intermédiaires sont peu impliqués du fait de leur faible rigidité tandis qu'à de plus larges déformations, ils se rigidifient et résistent afin d'assurer l'intégrité de la cellule [128]. Ils peuvent également jouer un rôle de soutien en compression en rigidifiant les microtubules leur permettant de supporter une compression dix fois plus importante [129]. Les filaments intermédiaires concourent largement au maintien de la forme cellulaire, à l'ancrage du noyau et des organites cellulaires. En particulier, ils se prolongent au sein du noyau pour former le **nucléosquelette** qui connecte et arrange les brins d'ADN dans le nucléoplasme. Le cytosquelette et le nucléosquelette représentent ainsi un continuum physique à travers la cellule, de la membrane jusqu'au génome [130] [131] [132].

### 3.2 Adaptation mécanique de la structure cellulaire à l'activité biologique

Le CSQ est une structure mécanique active qui réalise certaines fonctions cellulaires. Le CSQ, par sa contractilité, assure le maintien de la cellule à la matrice extracellulaire, lui permettant de réaliser son rôle biologique. Le CSQ génère des forces de traction qui sont transférées à la matrice *via* les points focaux d'adhésion (figure 10 et [120]).

Lorsque la cellule migre, ce sont les filaments d'actine qui interviennent principalement. Le relâchement des points d'adhésion à l'arrière de la cellule, provoque, du fait de la tension interne, un mouvement de toute la cellule vers l'avant. Au cours de la division cellulaire, les microtubules forment un fuseau mitotique dynamique qui génère des forces opposées qui conduisent à la séparation des chromosomes tandis que le cortex d'actine se transforme en ceinture de striction qui, dans le plan perpendiculaire au fuseau mitotique, découpe et sépare définitivement la cellule mère en deux cellules filles. De plus, le CSQ confère à la cellule une forme adaptée à sa fonction biologique comme la forme allongée des neurones ou la flagelle des spermatozoïdes qui résultent d'un réseau de microtubules organisés en faisceaux.

En cours de déformation, les cellules s'adaptent mécaniquement, en modifiant tout particulièrement leurs réseaux de filaments d'actine. Ainsi des cellules endothéliales soumises à des efforts de cisaillement fluide développent un réseau de fibres de tension alignées dans la direction du flux [133]. Le réarrangement de leur cytosquelette se poursuit jusqu'à ce que les cellules endothéliales acquièrent une forme très allongée dans la direction du flux afin de diminuer leur surface frontale. Cette réorganisation minimise et homogénéise de manière importante les effets du cisaillement fluide ressentis par les cellules. Des cellules cardiaques soumises à l'étirement du substrat subissent également une réorganisation de leurs fibres de tension qui s'alignent dans la direction perpendiculaire à l'étirement. Cette réorganisation complète du CSQ d'actine s'effectue par une première phase de dépolymérisation, suivie par une polymérisation, très active démontrant une extrême plasticité du CSQ [134].



**Figure 10 – Cellules musculaires adhérant à un substrat composé de micro-plots en polydiméthylsiloxane (PDMS), avec de la fibronectine adsorbée au niveau de la surface supérieure ; la fibronectine est une molécule de la matrice extracellulaire permettant l'adhésion des cellules (Echelles 10 µm) [120]**

Les hypothèses actuelles concernant le processus de mécanotransduction cellulaire, depuis la réception du stimulus mécanique par la cellule jusqu'à l'expression de gènes particuliers, considèrent tout d'abord l'activation immédiate de protéines de signalisation telles que la phospholipase C (PLC) et la protéine Kinase C (PKC). L'activation de ces protéines semble impliquer un mécanosenseur localisé au sein du réseau de microfilaments du CSQ ou associé aux complexes d'adhésion [135]. L'activation de la PLC provoque indirectement une augmentation de la concentration intracellulaire d'ions calcium  $Ca^{2+}$  qui participent à la réticulation et à la contractilité du CSQ d'actine en activant les protéines de myosine [136] [137]. Les ions  $Ca^{2+}$  participent également au renforcement des connexions entre le CSQ et les points focaux d'adhésion (récepteurs intégrines) [138].

Un CSQ peu structuré et faiblement connecté aux récepteurs intégrines empêche la mise en place du processus de mécanotransduction. De même le blocage de la réorganisation du CSQ et de sa contractilité empêche certains gènes spécifiques d'être normalement exprimés suite à une stimulation mécanique. Ainsi le CSQ semble jouer un rôle de premier plan dans le processus de mécanotransduction.

Le CSQ participe également à la transduction intracellulaire en général. Les protéines de signalisation se déplacent facilement à travers la cellule en se fixant à des filaments mobiles du CSQ ou au contraire en glissant le long de filaments fixes qui constituent alors des voies matérielles de transit [100] [114] [139] [140] [141] [142] [143] [144].

En conclusion, le réseau cytosquelettique ne constitue pas simplement une structure qui donne à la cellule ses propriétés mécaniques, mais également un vecteur de transduction intracellulaire de signaux biochimiques.

### 3.3 État de l'art de la modélisation en mécanique cellulaire

Les observations du lien intime entre forme, structure et fonction des cellules ont conduit les biologistes et les biomécaniciens à s'intéresser au comportement mécanique des cellules. Ils ont ainsi proposé des modèles en traduisant la mécanique cellulaire en équations physiques. Ces modèles ont souvent été associés à un type d'expérimentation mécanique réalisé sur cellules *in vivo*, les résultats expérimentaux permettant de paramétrer les modèles. Les modèles cellulaires permettent également de proposer des hypothèses à valider et peuvent fournir des résultats complémentaires concernant des phénomènes intracellulaires parfois non observables, ni mesurables. Dans le domaine de la biomécanique et de la mécanobiologie cellulaires, la modélisation et l'expérimentation progressent de manière couplée. En effet, l'amélioration de l'observation expérimentale, avec l'utilisation de la microscopie confocale

et de l'immunofluorescence par exemple, se traduit par une modélisation toujours plus fine des différents composants de la cellule et de son cytosquelette. De la même manière, les modèles peuvent susciter, pour leur validation, le développement de nouvelles expérimentations. La détermination de lois de comportement mécanique couplées aux réponses biologiques et biochimiques a ainsi conduit à une modélisation pertinente du comportement mécanobiologique de la cellule.

Les premiers modèles de cellule qui ont été développés depuis le début du XIX<sup>e</sup> siècle sont issus de la théorie des milieux continus. Ces modèles sont toujours utilisés pour interpréter les propriétés mécaniques globales mesurées sur des cellules en culture et suivant différentes techniques expérimentales [145] [146].

Les modèles rhéologiques issus de la mécanique des milieux continus permettent de quantifier des propriétés globales (élasticité, viscosité, constante de temps, plasticité) évaluées par des essais normalisés de caractérisation mécanique. La cellule est alors considérée comme un matériau fluide viscoélastique décrit par le modèle de Maxwell ou comme un matériau solide viscoélastique décrit par le modèle de Voigt. Ce sont des modèles de représentation dont les paramètres sont établis en approchant le comportement mécanique réel du matériau biologique étudié. Evans (1984) a ainsi modélisé le globule blanc par un fluide viscoélastique de type Maxwell généralisé [147]. Par la suite, il a considéré une membrane contractile avec une tension corticale, englobant un fluide visqueux [148]. En outre, de nombreux modèles rhéologiques ont été proposés par différents auteurs, comme le modèle à trois compartiments : le noyau considéré comme solide, le cytoplasme modélisé comme un fluide à deux viscosités et la membrane qui génère une tension corticale [149].

Toutefois, ces modèles rhéologiques sont unidimensionnels et sont devenus rapidement limités pour décrire le comportement mécanique des cellules vivantes et des modèles bidimensionnels ont été développés. Caille *et al.* ont modélisé les champs de déformations de cellules endothéliales soumises à des efforts de compression, suivant une méthode aux éléments finis [150] [151]. Ces auteurs considèrent la cellule comme un matériau à double compartiment en distinguant le noyau et le cytoplasme qu'ils caractérisent par deux milieux continus hyper-élastiques et discrétisés par éléments finis. En identifiant la réponse mécanique du modèle à celle de cellules testées expérimentalement, les auteurs trouvent des valeurs de modules de Young de 500 Pa pour le cytoplasme et 5 000-8 000 Pa pour le noyau.

Les modèles cellulaires basés sur la mécanique des milieux continus donnent des résultats pertinents en termes de propriétés mécaniques globales, mais présentent encore un certain nombre de limites. Les modèles continus ne prennent pas en compte l'existence de la structure intracellulaire du CSQ et ne permettent donc pas de décrire la transmission intracellulaire des efforts mécaniques de la membrane au noyau [152]. De même, l'influence de la distribution discrète des points focaux d'adhésion sur le comportement de la cellule adhérente est généralement ignorée par les modèles rhéologiques, l'adhésion cellulaire étant prise en compte par des conditions aux limites continues sur l'ensemble de la surface adhérente. En outre, les résultats obtenus à partir de ces modèles ne sont souvent en accord qu'avec un seul type d'expérimentation sur cellules vivantes et il paraît difficile d'envisager, à terme, la généralisation de l'analyse du comportement mécanique cellulaire sur la base de tels modèles [123].

Des modèles de gels ont été développés pour traduire l'influence de la concentration et du niveau de réticulation des filaments du CSQ sur la réponse mécanique de la cellule. Dans ces modèles, le CSQ est vu comme un gel dynamique de polymères (filaments d'actine, microtubules et filaments intermédiaires) qui, localement, s'assemblent et se désassemblent en permanence en entraînant des modifications structurales du système dans son ensemble.

En utilisant la capacité d'un système d'éléments à transmettre une information en fonction de leur concentration et de leur niveau

d'interconnexion, Forgacs a développé un modèle de gel décrivant qualitativement le rôle du CSQ dans les processus de mécano-transduction intracellulaire par lesquels les signaux mécaniques se propagent au sein de la cellule jusqu'au noyau [141]. Ce modèle est constitué de segments organisés selon une distribution arbitraire et une concentration variable. Au-dessus d'une certaine concentration, les éléments qui s'interconnectent forment une chaîne complète qui permet de propager le signal mécanique émis par la matrice extracellulaire et reçu par les récepteurs membranaires, à travers le CSQ et jusqu'au noyau. En dessous de ce seuil de concentration, aucun signal n'est transmis par le CSQ. Ces résultats sont en accord avec les observations expérimentales qui montrent que la vitesse de propagation du signal mécanique dépend de la concentration en filaments, du niveau de connexion ainsi que du niveau de tension dans les interactions [114].

Dans son modèle de migration cellulaire, Stossel a développé une théorie du mouvement cellulaire fondée sur la description de la transformation sol-gel [153]. Ce modèle considère le cytosquelette de filaments d'actine comme analogue à celui d'un gel qui passerait d'un état liquide (sol) à un état gel par une transition liée à la polymérisation des filaments. En prenant en compte la contractilité du gel, une fluidification à l'arrière de la cellule combinée à une gélification de l'avant de la cellule génère la migration cellulaire. Dans le prolongement des modèles de gel, le groupe de B. Fabry propose un modèle basé sur la physique des matériaux vitreux mous pour estimer les propriétés viscoélastiques des cellules adhérentes [154]. En réalisant des expérimentations de tests mécaniques sur cellules par magnétocytométrie, les auteurs ont identifié que les modules d'élasticité et de viscosité des cellules augmentent avec la fréquence de stimulation selon une loi puissance à faible exposant.

Pour représenter la relation entre rigidité et tonus cellulaires, Ingber propose en 1993 un modèle basé sur le concept de **tenségrité** ouvrant de nouvelles perspectives pour aborder la mécanique cellulaire [100]. Les modèles de tenségrité sont classiquement définis comme des structures composées de câbles tendus entre des barres de support de compression (figure 11). Lorsque la tension des câbles augmente, la structure se déploie et gagne en rigidité. Comme les structures de tenségrité, le CSQ possède une tension interne qui est générée par le réseau contractile de filaments d'actine et qui précontraint l'ensemble du CSQ tout en le stabilisant. Cette tension est équilibrée par la compression passive exercée par les microtubules, les filaments intermédiaires et le cytoplasme et est également transmise à la matrice extracellulaire via les points focaux d'adhésion. Les forces intracellulaires générées par le CSQ, équilibrent les forces externes et tout changement dans l'environnement mécanique provoque une réorganisation du CSQ qui conduit la cellule à un nouvel état mécanique.

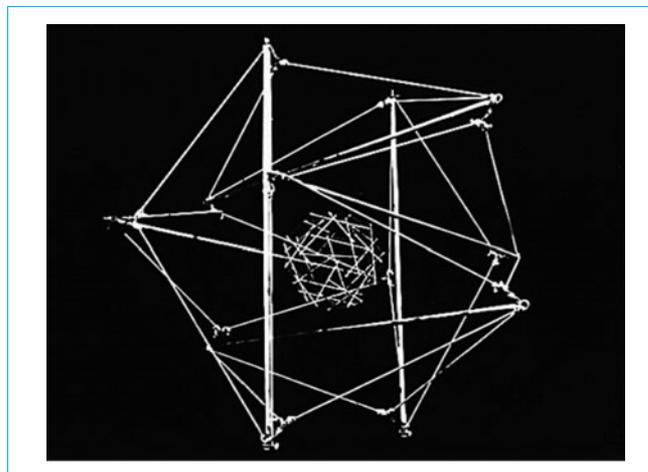


Figure 11 – Modèle de tenségrité cellulaire [100]

Par **exemple**, une cellule préalablement étalée et adhérente s'arrondit une fois détachée. De même lorsque le réseau de microtubules d'une cellule adhérente est cassé par l'utilisation de drogues spécifiques, la cellule se réorganise spatialement et un nouvel état d'équilibre apparaît entre les forces intracellulaires et les forces extérieures [155].

Comme les structures de tenségrité, lorsqu'un chargement extérieur est appliqué, le CSQ se déforme plus par un réarrangement spatial des filaments que par des déformations locales des filaments [100]. Ces modèles décrivent bien la rigidification de la cellule observée en cas de faible déformation ou d'une augmentation de la tension interne [125] [156] [157]. Wendling *et al.* ont apporté une généralisation des propriétés mécaniques des modèles de tenségrité cellulaire [158] [159]. À partir de structures de tenségrité élémentaires, ces auteurs ont discuté l'influence de paramètres essentiels comme la tension des câbles, la longueur des barres et le nombre d'éléments sur le comportement global.

Ces modèles prévoient la déformation et le réarrangement spatial de filaments du cytosquelette (CSQ). Cependant, ces modèles ne peuvent pas décrire complètement la réorganisation du CSQ impliquant l'assemblage et le désassemblage de filaments à cause d'une connectivité figée. En alternative, le concept de tenségrité a été associé par Milan *et al.* à la mécanique des milieux continus pour représenter la structure filamenteuse et contractile du CSQ par un système d'interactions multiples de tension et de compression auto-équilibrées [160]. Lorsque le modèle cellulaire se déforme, de nouvelles interactions peuvent apparaître tandis que d'autres disparaissent suivant leurs propriétés dynamiques. Cela introduit une plasticité du réseau d'interactions capable de représenter la réorganisation du CSQ. Ce modèle a été utilisé pour déterminer l'influence des différents sous-réseaux de filaments du CSQ. Il a été également combiné à une approche expérimentale *in vitro* pour identifier les signaux mécaniques impliqués lors de l'adhésion et leur possible influence sur la différenciation des cellules souches à la surface des biomatériaux [161].

Le modèle cellulaire (figure 12) qui est initialement rond et qui se déforme en s'étalant, représente le cytosquelette contractile par

un système de plus de 50 000 interactions de tension et compression. La création de nouveaux points d'adhésion de la cellule avec le substrat engendre un remodelage du cytosquelette par l'apparition de nouvelles fibres de tension. Le modèle décrit ainsi l'augmentation du niveau de tension interne de la cellule en cours d'adhésion. Le noyau (en jaune) ne se déforme qu'à partir d'un certain seuil d'étalement cellulaire. Le calcul des forces intracellulaires et intranucléaires peut ainsi aider à l'interprétation des phénomènes mécanobiologiques par les biologistes.

D'autres modèles cherchent à rendre compte des processus actifs agissant au cœur du CSQ. Les modèles de dipôles élastiques représentent le cytosquelette par des dipôles acto-myosine qui génèrent des forces élastiques et qui peuvent changer d'orientation et d'amplitude en réponse à un chargement extérieur. Ce type de modèle représente le remodelage actif du CSQ en réponse à une variation du chargement mécanique et explique pourquoi la cellule réorganise son réseau de fibres de tension soit parallèlement ou soit perpendiculairement à la direction de sollicitation. La direction de réorganisation est celle qui lui garantit une tension interne optimale [162] [163] [164].

Les modèles multiphasiques ont été développés en représentant la cellule par un milieu continu dont les propriétés matériaux sont basées sur une loi des mélanges entre des constituants soit solides, tels que les filaments du CSQ, soit fluides, comme le cytosol, ou des espèces dissoutes comme les ions, les monomères et autres protéines en suspension. La contraction des fibres de tension est représentée dans le modèle par une pré-contrainte fonction de leur déformation et de leur taux de déformation. Le modèle montre une dépendance des propriétés mécaniques de la cellule avec des processus biochimiques tels que la diffusion des monomères d'actine, la cinétique de formation et de désassemblage des fibres de tension, leur maintien, leur contraction [165]. Dans la même idée, Deshpande *et al.* ont développé un modèle mécano-bio-chimique qui décrit le processus de remodelage des fibres de tension en se basant sur l'observation de leur assemblage après activation de protéines mécano-sensibles, les fibres de tension se désassemblent lorsque la tension diminue [166]. Cette théorie a été modélisée par élément finis en 2D, puis en 3D. À chaque point

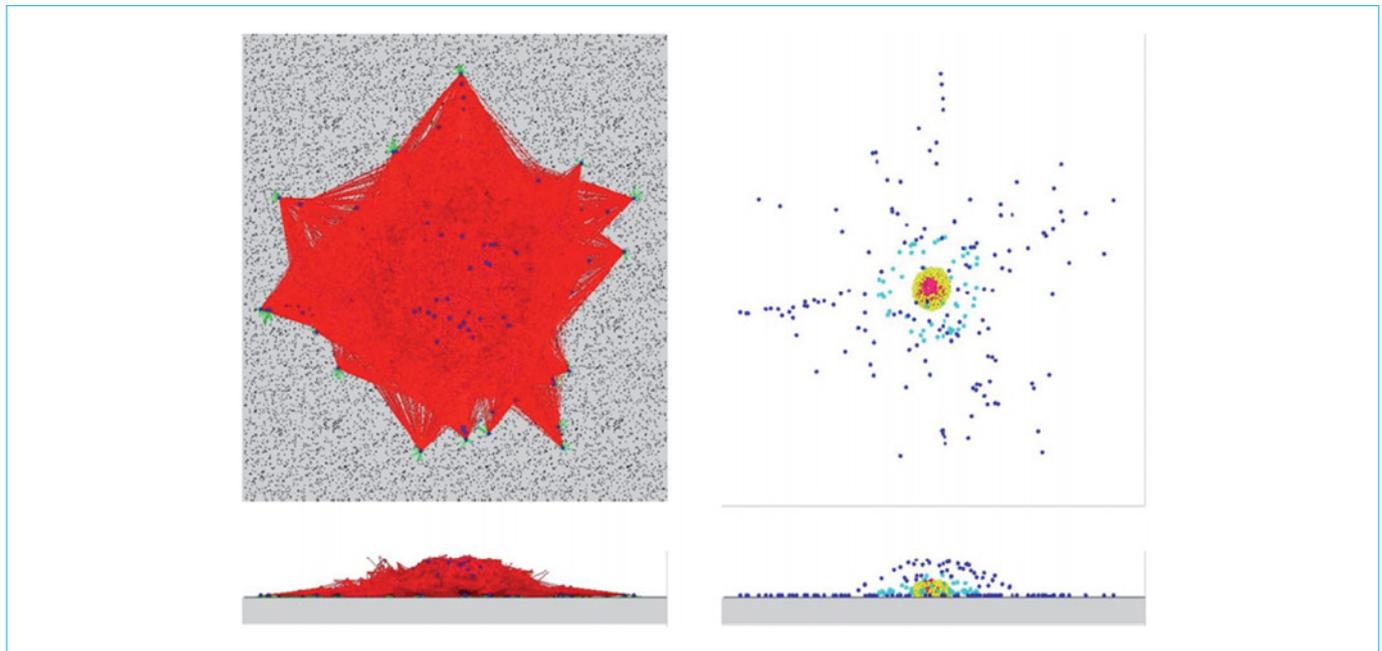


Figure 12 – Modèle cellulaire selon Milan *et al.* 2013 : Simulation de l'adhésion cellulaire par création de filopodes connectant les protéines (nuage de points sombres) présentes à la surface du substrat (en gris)

d'intégration du maillage, la contrainte locale ainsi que le signal biochimique sont calculés pour déterminer la direction de polymérisation des fibres de tension. Cette phase active coexiste avec une phase passive représentant les autres composants non contractiles du CSQ tels que les microtubules, les filaments intermédiaires et le cytosol.

Ces modèles apportent une description plus fine des processus biologiques et biochimiques impliqués dans la réponse mécanique cellulaire. Dans le futur, l'étude de la mécanotransduction cellulaire doit s'appuyer sur le développement de modèles mécano-biologiques multi-échelles pouvant expliquer la relation entre des processus biochimiques intracellulaires et la synthèse tissulaire qui implique la communication entre plusieurs cellules. Ces approches, qui devraient permettre de prédire l'effet des cellules sur la matrice, devraient également permettre de comprendre l'influence d'une altération du matériau de la matrice sur le comportement cellulaire [167] [168].

## 4. Conclusion

Le travail présenté porte sur l'analyse de l'os en croissance, sain, pathologique et réparé. Les applications visées *in fine* concernent à la fois des domaines de la clinique, du handicap, de la biomécanique des chocs et des pratiques sportives. Par exemple, pour la réparation de pertes osseuses de grand volume, la greffe d'un lambeau de périoste apparaît comme un vecteur de vascularisation accélérant la formation du cal ; des modèles numériques permettent par ailleurs d'en prédire la qualité ultime en fonction du niveau de stabilisation mécanique. On trouvera dans [MED 7 200] une présentation plus large des travaux actuels et des perspectives en ingénierie tissulaire. Concernant la réparation articulaire, les prothèses du genou ou de la hanche bénéficient désormais d'une expertise scientifique sur le comportement *in vivo* à long terme des matériaux. Des voies d'amélioration des arthroplasties sont le développement de prothèses sur-mesure associées à des planifications préopératoires individualisées intégrant des analyses biomécaniques. Enfin, cet article apporte des connaissances sur les processus cellulaires impliqués dans la physiologie et les pathologies de l'os. Ces connaissances font apparaître des éléments comme autant de facteurs à moduler par de futurs traitements médicamenteux.

## 5. Glossaire

**Algorithmes de mécano-régulation ; *mechano-regulation algorithms***

Approches analytiques et numériques prédisant la différenciation du tissu osseux sous chargement mécanique. Dans des cas de fractures par exemple, peuvent apparaître du tissu fibreux, du cartilage ou de l'os selon le niveau de stimulation.

**Descellement aseptique ; *aseptic loosening***

Ce descellement de la prothèse est dû à une réaction inflammatoire provoquée par des particules d'usure (polyéthylène, métal, céramique, etc.) qui conduit à une ostéolyse péri-prothétique c'est-à-dire à l'endommagement du tissu osseux situé autour de la prothèse.

**Mécanotransduction ; *Mechano-transduction***

Mise en place par les cellules d'une réponse biologique adaptée aux stimuli mécaniques. Responsable du toucher et de l'audition, ce phénomène contrôle également l'adaptation du corps humain à l'environnement mécanique.

**Ostéoconduction ; *osteoconduction***

Capacité d'un matériau à servir de support passif à la repousse osseuse.

**Ostéogénicité ; *osteogenicity***

Propriété d'un matériau contenant des cellules capables de synthétiser du tissu osseux.

**Qualité osseuse ; *bone quality***

La qualité osseuse désigne un ensemble de propriétés de macro et microarchitecture, des propriétés liées aux composants organiques et inorganiques du tissu osseux et qui en conditionnent la résistance mécanique.

**Tenségrité ; *tensegrity***

Concept architectural qui caractérise l'état mécanique d'une structure dont la forme et la rigidité résultent de l'équilibre entre forces internes de tension et de compression.

**T-score ; *T-score***

Écart mesuré en déviation standard entre la densité minérale osseuse d'un patient et la valeur moyenne de jeunes de même sexe pour lesquels la masse osseuse est supposée théoriquement normale.

# Biomécanique du système ostéoarticulaire : de l'organe au tissu et à la cellule

par **Patrick CHABRAND**

Professeur des Universités, Aix-Marseille Université  
Aix-Marseille Université, CNRS, ISM UMR 7287, France  
APHM, IML, Hôpital Sainte-Marguerite, France

**Jean-Louis MILAN**

Maître de Conférences, Aix-Marseille Université  
Aix-Marseille Université, CNRS, ISM UMR 7287, France  
APHM, IML, Hôpital Sainte-Marguerite, France

et **Martine PITHIOUX**

Chargée de recherche CNRS  
Aix-Marseille Université, CNRS, ISM UMR 7287, France  
APHM, IML, Hôpital Sainte-Marguerite, France

## Sources bibliographiques

- [1] CARTER (D.R.) et BEAUPRÉ (G.S.). – *Skeletal function and form : mechanobiology of skeletal development, aging, and regeneration*. Cambridge University Press (2001).
- [2] MARIEB (E.N.) et LACHAINE (R.). – *Anatomie et physiologie humaine*. Éditions du Nouveau Pédagogique (1993).
- [3] CASANOVA (R.), MOUKOKO (D.), PITHIOUX (M.), PAILLER-MATTÉI (C.), ZAHOUANI (H.) et CHABRAND (P.). – *Temporal evolution of skeletal regenerated tissue : what can mechanical investigation add to biological ?* Medical and Biological Engineering & Computing, vol. 48, n° 8, p. 811-819 (2010).
- [4] MOUKOKO (D.), POURQUIER (D.), PITHIOUX (M.) et CHABRAND (P.). – *Influence of cyclic bending loading on in vivo skeletal tissue regeneration from periosteal origin*. Journal of Orthopedics and Traumatology, Surgery & Research, vol. 96, p. 833-839 (2010).
- [5] ROMANA (M.C.) et MASQUELET (A.C.). – *Vascularized periosteum associated with cancellous bone graft : an experimental study*. Plastic and Reconstructive Surgery, vol. 85, n° 4, p. 587 (1990).
- [6] DAILIANA (Z.H.), SHIAMISHIS (G.), NIOKOU (D.), LOACHIM (E.) et MALIZOS (K.N.). – *Heterotopic neo-osteogenesis from vascularized periosteum and bone grafts*. The Journal of Trauma, vol. 53, n° 5, p. 934-938 (2002).
- [7] PAYEMENT (G.), THERIN (M.), DANSARD (C.) et DELAY (E.). – *Osteogenic capacity of a vascularized periosteal flap tubulized around a coral implant. Experimental study on sheep*. Annales de Chirurgie Plastique et Esthétique, vol. 41, p. 651-659 (1996).
- [8] SATO (M.), YASUI (N.), NAKASE (T.), KAWAHATA (H.), SUGIMOTO (M.), HIROTA (S.), KITAMURA (Y.), NOMURA (S.) et OCHI (T.). – *Expression of bone matrix proteins mRNA during distraction osteogenesis*. J. Bone Miner. Res., 13(8), p. 1221-1231 (1998).
- [9] PACICCA (D.), PATEL (N.), LEE (C.), SALISBURY (K.), LEHMANN (W.), CARVALHO (R.), GERSTENFELD (L.) et EINHORN (T.). – *Expression of angiogenic factors during distraction osteogenesis*. Bone, 33(6), p. 889-898, déc. 2003.
- [10] POULIQUEN (J.C.), GLORION (C.), CEOLIN (J.L.), LANGLAIS (J.) et PAUTHIER (F.). – *Upper metaphyseal lengthening of the tibia. Report of 57 cases in children and adolescents*. Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot, 80, p. 532-541 (1994).
- [11] SHARRARD (W.J.). – *A double-blind trial of pulsed electromagnetic fields for delayed union of tibial fractures*. J. Bone Joint Surg. Br., 72, p. 347-355 (1990).
- [12] FRAYSSINET (P.) et GUICHET (J.M.). – *Cellular aspects of bone regeneration : role of bone marrow periostium*. Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot., 90, p. 765-770 (2004).
- [13] ILIZAROV (G.A.) et SHREINER (A.A.). – *New method of closed flexion osteoclasia (experimental study)*. Ortop. Trav. matol. Protez, p. 9-14 (1979).
- [14] CURREY (J.D.) et BUTLER (G.). – *The mechanical properties of bone tissue in children*. Journal of Bone Joint Surgery (American volume), vol. 57, p. 810-814 (1975).
- [15] CURREY (J.D.). – *The mechanical properties of bone*. Clinical Orthopaedic Related Research, vol. 73, p. 210-231 (1970).
- [16] KOO (M.), YANG (K.), BEGEMAN (P.), HAMMAMI (M.) et KOO (W.). – *Prediction of bone strength in growing animals using noninvasive bone mass measurements*. Calcified tissue international, 68, p. 230-234 (2001).
- [17] ÖHMAN (C.), BALEANI (M.), PANI (C.), TADDEI (F.), ALBERGHINI (M.), VICECONTI (M.) et MANFRINI (M.). – *Compressive behaviour of child and adult cortical bone*. Bone, vol. 49, n° 4, p. 769-776 (2011).
- [18] ALBERT (C.), JAMESON (J.), TOTH (J.M.), SMITH (P.) et HARRIS (G.). – *Bone properties by nanoindentation in mild and severe osteogenesis imperfecta*. Clin. Biomech., vol. 28, n° 1, p. 110-116 (2013).
- [19] ALBERT (C.I.), JAMESON (J.) et HARRIS (G.). – *Design and validation of bending test method for characterization of miniature pediatric cortical bone specimens*. Proc. Inst. Mech. Eng. H, vol. 227, n° 2, p. 105-113 (2013).
- [20] BERTEAU (J.-P.), BARON (C.), PITHIOUX (M.), CHABRAND (P.) et LASAYGUES (P.). – *In vitro ultrasonic and mechanic characterization of the modulus of elasticity of children cortical bone*. Ultrasonics. Ultrasonics, DOI:10.1016/j.ultras.2013.09.014 (2014).
- [21] HUISKES (R.), WEINANS (H.), GROOTENBOER (H.J.), DALSTRA (M.), FUDALA (B.) et SLOOFF (T.J.). – *Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis*. Journal of Biomechanics, 20(11-12), p. 1135-1150 (1987).

- [22] LACROIX (D.) et PRENDERGAST (P.J.). – *A mechano-regulation model for tissue differentiation during fracture healing : analysis of gap size and loading*. J. Biomech., 35(9), p. 1163-1171 (2002).
- [23] PRENDERGAST (P.J.), HUISKES (R.) et SOBALLE (K.). – *Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces*. J. Biomech., 30, p. 539-548 (1997).
- [24] GERIS (L.), VANDAMME (K.), NAERT (I.), VANDER SLOTEN (J.), DUYCK (J.) et VAN OOSTERWYCK (H.). – *Application of mechanoregulatory models to simulate peri-implant tissue formation in an in vivo bone chamber*. J. Biomech., 41(1), p. 145-154 (2008).
- [25] KHAYYERI (H.), CHECA (S.), TÄGIL (M.) et PRENDERGAST (P.J.). – *Corroboration of mechanobiological simulations of tissue differentiation in an in vivo bone chamber using a lattice-modeling approach*. J. Orthop. Res., 27(12), p. 1659-1666 (2009).
- [26] MILAN (J.L.), PLANELL (J.A.) et LACROIX (D.). – *Computational modelling of the mechanical environment of osteogenesis within a polylactic acid/calcium phosphate glass scaffold*. Biomaterials, 30(25), p. 4219-4226 (2009).
- [27] LACROIX (D.) et PRENDERGAST (P.J.). – *A mechano-regulation model for tissue differentiation during fracture healing : analysis of gap size and loading*. J. Biomech., 35(9), p. 1163-1171 (2002).
- [28] CHECA (S.) et PRENDERGAST (P.J.). – *A mechanobiological model for tissue differentiation that includes angiogenesis : a lattice-based modeling approach*. Ann. Biomed. Eng., 37(1), p. 129-145 (2009).
- [29] MOORE (S.R.), SAIDEL (G.M.), KNOTHE (U.) et KNOTHE TATE (M.L.). – *Mechanistic, mathematical model to predict the dynamics of tissue genesis in bone defects via mechanical feedback and mediation of biochemical factors*. Published: DOI:10.1371/journal.pcbi.1003604, 26 juin 2014.
- [30] MULVIHILL (B.M.), McNAMARA (L.M.) et PRENDERGAST (P.J.). – *A decrease in the mechanosensitivity of bone cells may explain rapid trabecular loss in osteoporosis*. Journal of Biomechanics, vol. 41, n° 1, p. 104 (2008).
- [31] HEANEY (R.P.). – *Is the paradigm shifting ?* Bone, vol. 33, p. 457-465 (2003).
- [32] BRUN (E.) et VICENTE (J.). – *Volumetric segmentation of trabecular bone into rods and plates – a new method based on local shape classification*. Proceedings of SPIE 7623, 76234O ; DOI:10.1117/12.843804 (2010).
- [33] CUMMINGS (S.R.), BATES (D.) et BLACK (D.M.). – *Clinical use of bone densitometry : scientific review*. Journal of the American Medical Association, vol. 288, n° 15, p. 1889-1897 (2002).
- [34] OVERGAARD (K.), HANSEN (M.), DIRKSEN (K.L.) et CHRISTIANSEN (C.). – *Rectal salmon calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis*. Calcified Tissue International, vol. 51, n° 3, p. 184-188 (1992).
- [35] DELMAS (P.D.), LI (Z.) et COOPER (C.). – *Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with anti-resorptive drugs : some issues with meta-analyses*. Journal of Bone and Mineral Research, vol. 19, n° 2, p. 330-337 (2004).
- [36] SEEMAN (E.). – *Bone quality : the material and structural basis of bone strength*. Journal of Bone and Mineral Metabolism, vol. 26, n° 1, p. 1-8 (2008).
- [37] VAN DER MEULEN (M.), JEPSEN (K.) et MIKIC (B.). – *Understanding bone strength : size isn't everything*. Bone, vol. 29, n° 2, p. 101-104 (2001).
- [38] HERNANDEZ (C.J.) et KEAVENY (T.M.). – *A biomechanical perspective on bone quality*. Bone, vol. 39, n° 6, p. 1173-1181 (2006).
- [39] PITHIOUX (M.), CHABRAND (P.), HOCHARD (C.) et CHAMPSAUR (P.). – *Improvement of femoral neck fracture prediction using anisotropic models combined with appropriate failure criteria*. Journal of Mechanics in Medicine and Biology, vol. 1, n° 5, p. 1333-1346 (2012).
- [40] LE BRAS (A.). – *Exploration des potentialités du système EOSTM pour la caractérisation mécanique de structures osseuses : application à l'extrémité supérieure du fémur*. ENSAM Paris, Thèse de Doctorat (2004).
- [41] CHAPPARD (C.), BOUSSON (V.), BERGOT (C.), MITTON (D.), MARCHADIER (A.), MOSER (T.), BENHAMOU (C.L.) et LAREDO (J.D.). – *Prediction of femoral fracture load : cross-sectional study of texture analysis and geometric measurements on plain radiographs versus bone mineral density*. Radiology, vol. 255, n° 2, p. 536-543 (2010).
- [42] CHENG (X.G.), LOWET (G.), BOONEN (S.), NICHOLSON (P.H.), BRYIS (P.), NIJS (J.) et DEQUEKER (J.). – *Assessment of the strength of proximal femur in vitro : relationship to femoral bone mineral density and femoral geometry*. Bone, vol. 20, n° 3, p. 213-218 (1997).
- [43] AUGAT (P.), FAN (B.), LANE (N.E.), LANG (T.F.), LEHIR (P.), LU (Y.), UFFMANN (M.) et GENANT (H.K.). – *Assessment of bone mineral at appendicular sites in females with fractures of the proximal femur*. Bone, vol. 22, p. 395-402 (1998).
- [44] LOCHMULLER (E.M.), GROLL (O.), KUHN (V.) et ECKSTEIN (F.). – *Mechanical strength of the proximal femur as predicted from geometric and densitometric bone properties at the lower limb versus the distal radius*. Bone, vol. 30, n° 1, p. 207-216 (2002).
- [45] NICHOLSON (P.H.F.), LOWET (G.), CHENG (X.G.), BOONEN (S.), VAN DER PERRE (G.) et DEQUEKER (J.). – *Assessment of the strength of the proximal femur in vitro : relationship with ultrasonic measurements of the calcaneus*. Bone, vol. 20, n° 3, p. 219-224 (1997).
- [46] FOLLET (H.), BOIVIN (G.), RUMELHART (C.) et MEUNIER (P.J.). – *The degree of mineralization is a determinant of bone strength : a study on human calcanei*. Bone, vol. 34, Issue 5, p. 783-789 (2004).
- [47] BOUXSEIN (M.L.), COAN (B.S.) et LEE (C.). – *Prediction of the strength of the elderly proximal femur by bone mineral density and quantitative ultrasound measurements of the heel and tibia*. Bone, vol. 25, n° 1, p. 49-54 (1999).
- [48] CODY (D.D.), GROSS (G.J.), HOU (F.J.), SPENCER (H.J.), GOLDSTEIN (S.A.) et FYHRIE (D.P.). – *Femoral strength is better predicted by finite element models than QCT and DXA*. Journal of Biomechanics, vol. 32, p. 1013-1020 (1999).
- [49] LANG (T.F.), KEYAK (J.H.), HEITZ (M.W.), AUGAT (P.L.Y.), MATHUR (A.) et GENANT (H.K.). – *Volumetric quantitative computed tomography of the proximal femur : precision and relation to bone strength*. Bone, vol. 21, n° 1, p. 101-108 (1997).
- [50] WACHTER (N.J.), AUGAT (P.), MENTZEL (M.), SARKAR (M.R.), KRISCHAK (G.D.), KINZL (L.) et CLAES (L.E.). – *Predictive value of bone mineral density and morphology de-*
- termined by peripheral quantitative computed tomography for cancellous bone strength of the proximal femur*. Bone, vol. 28, n° 1, p. 133-139 (2001).
- [51] KANIS (J.), JOHNELL (O.), ODEN (A.), DAWSON (A.), DE LAET (C.) et JONSSON (B.). – *Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds*. Osteoporosis International, vol. 12, n° 12, p. 989-995 (2001).
- [52] RODRIGUEZ-SOTO (A.E.), FRITSCHER (K.D.), SCHULER (B.), ISSEVER (A.S.), ROTH (T.), KAMELGER (F.), KAMMERLANDER (C.), BLAUTH (M.), SCHUBERT (R.) et LINK (T.M.). – *Texture analysis, bone mineral density, and cortical thickness of the proximal femur : fracture risk prediction*. Journal of Computer Assisted Tomography, vol. 34, Issue 6, p. 949-957 (2010).
- [53] LESPESSAILLES (E.), GADOIS (C.), KOUSIGNIAN (I.), NEVEU (J.P.), FARDELLONE (P.), KOLTA (S.), ROUX (C.), DO-HUU (J.P.) et BENHAMOU (C.L.). – *Clinical interest of bone texture analysis in osteoporosis : a case control multicenter study*. Osteoporosis International, 19, p. 1019-1028 (2008).
- [54] LE CORROLLER (T.), HALGRIN (J.), PITHIOUX (M.), GUENOUN (D.), CHABRAND (P.) et CHAMPSAUR (P.). – *Combination of texture analysis and bone mineral density improves the prediction of fracture load in human femurs*. Osteoporosis International, 23, n° 1, p. 163-169 (2012).
- [55] LE CORROLLER (T.), PITHIOUX (M.), CHAARI (F.), ROSA (B.), PARRATTE (S.), MAUREL (B.), ARGENSON (J.N.), CHAMPSAUR (P.) et CHABRAND (P.). – *Bone texture analysis is correlated with three-dimensional microarchitecture and mechanical properties of trabecular bone in osteoporotic femurs*. Journal of Bone and Mineral Metabolism, vol. 31(1), p. 82-88 (2013).
- [56] GUENOUN (D.), ACID (S.), LECORROLLER (T.), PITHIOUX (M.), PAULY (V.), ARIEY-BONNET (D.), CHABRAND (P.) et CHAMPSAUR (P.). – *Radiographic texture analysis improves the prediction of vertebral fracture : an ex vivo biomechanical study*. Spine Journal, vol. 38, n° 21, p. E1320-E1326 (2013).
- [57] BONEWALD (L.F.). – *Osteocytes as dynamic multifunctional cells*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1116(1), p. 281-290 (2007).
- [58] HILL (P.A.). – *Bone remodelling*. British Journal of Orthodontics, 25, p. 101-107 (1998).
- [59] COWIN (S.C.). – *Bone mechanics handbook*. Boca Raton (2001).
- [60] PALUMBO (C.). – *A three-dimensional ultrastructural study of osteoid-osteocytes in the tibia of chick embryos*. Cell and Tissue Research, 246(1), p. 125-131 (1986).
- [61] NOBLE (B.S.). – *Bone microdamage and cell apoptosis*. European Cells and Materials, 21(6), p. 46-55 (2003).
- [62] FROST (H.M.). – *Bone remodeling dynamics*. CHARLES (C.) Thomas Company (1963).
- [63] FROST (H.M.). – *Dynamics of bone remodeling*. Bone Biodynamics, p. 315-333 (1967).
- [64] FROST (H.M.). – *Bone mass and the mechanostat : a proposal*. The Anatomical record, 219, p. 1-9 (1987).
- [65] KNOTHE (T.), MELISSA (L.), ADAMSON (J.R.), TAMI (A.E.) et BAUER (T.W.). – *The osteocyte*. The International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 36(1), p. 1-8 (2004).
- [66] KLEIN-NULEND (J.), VAN DER PLAS (A.), SEMEINS (C.M.), AJUBI (N.E.), FRANGOS (J.A.), NIJWEIDE (P.J.) et BURGER (E.H.). – *Sensiti-*

- ity of osteocytes to biomechanical stress in vitro. *FASEB J.*, 9(5), p. 441-445 (1995).
- [67] LANYON (L.E.). – *Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling*. *Calcified Tissue International*, 53, p. S102-S107 (1993).
- [68] HAJ (A.J.E.), MINTER (S.L.), RAWLINSON (S.C.F.), SUSWILLO (R.) et LANYON (L.E.). – *Cellular responses to mechanical loading in vitro*. *Journal of Bone and Mineral Research*, 5(9), p. 923-932 (1990).
- [69] BURGER (E.H.), KLEIN-NULEND (J.) et COWIN (S.C.). – *Mechanotransduction in bone*. In *Molecular and Cellular Biology of Bone*, *Advances in Organ Biology*, vol. 5, p. 123-136, Elsevier (1998).
- [70] CHAMBERS (T.J.), FOX (S.), JAGGER (C.J.), LEAN (J.M.) et CHOW (J.W.M.). – *The role of prostaglandins and nitric oxide in the response of bone to mechanical forces*. *Osteoarthritis and Cartilage*, 7(4), p. 422-423 (1999).
- [71] MURRAY (D.W.) et RUSHTON (N.). – *The effect of strain on bone cell prostaglandin e2 release : a new experimental method*. *Calcified tissue international*, 47(1), p. 35-39 (1990).
- [72] NEIDLINGER-WILKE (C.), STALLA (I.), CLAES (L.), BRAND (R.), HOELLEN (I.), RÜBENACKER (S.), ARAND (M.) et KINZL (L.). – *Human osteoblasts from younger normal and osteoporotic donors show differences in proliferation and TGF beta-release in response to cyclic strain*. *Journal of biomechanics*, 28, p. 1411-1418 (1995).
- [73] RUBIN (C.T.) et LANYON (L.E.). – *Regulation of bone formation by applied dynamic loads*. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 66(3), p. 397-402 (1984).
- [74] BURGER (E.H.) et KLEIN-NULEND (J.). – *Mechanotransduction in bone-role of the lacunocanalicular network*. *FASEB J.*, 13(9001), p. 101-112 (1999).
- [75] PRENDERGAST (P.J.) et HUISKES (R.). – *Mathematical modelling of microdamage in bone remodeling and adaptation*. *Bone Structure and Remodelling*, World Scientific Publishers, Singapore, p. 213-224 (1995).
- [76] McNAMARA (L.M.) et PRENDERGAST (P.J.). – *Perforation of cancellous bone trabeculae by damage-stimulated remodeling at resorption pits : a computational analysis*. *European Journal of Morphology*, 42, p. 99-109 (2005).
- [77] HUISKES (R.), RUIJSMAN (R.), VAN LENTHE (G.H.) et JANSSEN (J.D.). – *Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone*. *Nature*, 405(6787), p. 704-706 (2000).
- [78] RUIJSMAN (R.), HILBERS (P.), VAN RIETBERGEN (B.) et HUISKES (R.). – *A theoretical framework for strain-related trabecular bone maintenance and adaptation*. *Journal of biomechanics*, 38(4), p. 931-941 (2005).
- [79] MÜLLER (R.). – *Long-term prediction of three-dimensional bone architecture in simulations of pre-, peri- and post-menopausal microstructural bone remodeling*. *Osteoporosis International*, 16, p. S25-S35 (2005).
- [80] PAUCHARD (Y.), MATTMANN (C.), KUHN (A.), GASSER (J.A.) et BOYD (S.K.). – *Using temporal trends of 3D bone microarchitecture to predict bone quality*. *Journal of biomechanics*, 41(14), p. 2946-2953 (2008).
- [81] MAGNIER (C.), WENDLING-MANSUY (S.) et CHABRAND (P.). – *Modèle de remodelage osseux au sein du tissu trabéculaire sous-contraint*. *Comptes rendus mécanique*, 335(1), p. 48-55 (2007).
- [82] LIOTIER (P.J.), ROSSI (J.M.), WENDLING-MANSUY (S.) et CHABRAND (P.). – *Trabecular bone remodelling under pathological conditions based on biochemical and mechanical processes involved in bone activity*. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, 16(11), p. 1150-1162 (2013).
- [83] LIOTIER (P.J.), WENDLING-MANSUY (S.), ROSSI (J.M.) et CHABRAND (P.). – *Spongy bone multicellular unit remodelling model : a parametric study*. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 12(S1), p. 173-174 (2009).
- [84] ROSSI (J.M.) et WENDLING-MANSUY (S.). – *A topology optimization based model of bone adaptation*. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, 10(6), p. 419-427 (2007).
- [85] GUILLEMINET (M.) et JUDET (R.). – *Les prothèses acryliques dans la chirurgie de la hanche*. *Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique*, 100, p. 3-13 (2014).
- [86] HIRAKAWA (K.), BAUER (T.W.), STULBERG (B.N.) et WILDE (A.H.). – *Comparison and quantitation of wear debris of failed total hip and total knee arthroplasty*. *J. Biomed. Mater. Res.*, 31, p. 257-263 (1996).
- [87] RIXRATH (E.), WENDLING-MANSUY (S.), FLECHER (X.), CHABRAND (P.) et ARGENTSON (J.N.). – *Design parameters dependences on contact stress distribution in gait and jogging phases after total hip arthroplasty*. *J. Biomech.*, 41(5), p. 1137-1142 (2008).
- [88] AMBARD (D.), LE-LEZ (S.), PEDRONO (A.) et SWIDER (P.). – *Un modèle de prévision de cicatrization de l'interface os-implant*. A predictive model of the bone – implant interface healing. *ITBM-RBM*, 26, p. 117-126 (2005).
- [89] OLLIVIER (M.), PARRATTE (S.), LECOZ (L.), FLECHER (X.) et ARGENTSON (J.N.). – *Relation entre l'alignement du membre inférieur et les paramètres anatomiques du fémur proximal lors d'une arthroplastie totale de hanche*. *Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique*, 99, p. 415-422 (2013).
- [90] BOVE (J.C.). – *Arthroplastie totale de genou assistée par ordinateur. Comparaison de deux systèmes de navigation successifs*. Courbe d'apprentissage. *Revue de chirurgie orthopédique et réparatrice de l'appareil moteur*, 94, p. 252-260 (2008).
- [91] TURNER (C.H.) et PAVALKO (F.M.). – *Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress : the mechanisms and mechanics of bone adaptation*. *J. Orthop. Sci.*, 3(6), p. 346-355 (1998).
- [92] MULLENDER (M.), EL HAJ (A.J.), YANG (Y.), VAN DUIN (M.A.), BURGER (E.H.) et KLEIN-NULEND (J.). – *Mechanotransduction of bone cells in vitro : mechanobiology of bone tissue*. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 42(1), p. 14-21 (2004).
- [93] OWENS (G.K.). – *Role of mechanical strain in regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells*. *Circ. Res.*, 79(5), p. 1054-1055, nov. 1996.
- [94] WILLIAMS (B.). – *Mechanical influences on vascular smooth muscle cell function*. *J. Hypertens.*, 16(12 Pt 2), p. 1921-1929, déc. 1998.
- [95] JONES (D.B.), NOLTE (H.), SCHOLÜBBERS (J.G.), TURNER (E.) et VELTEL (D.). – *Biochemical signal transduction of mechanical strain in osteoblast-like cells*. *Biomaterials*, 12(2), p. 101-110, mars 1991.
- [96] CHICUREL (M.E.), CHEN (C.S.) et INGBER (D.E.). – *Cellular control lies in the balance of forces*. *Curr Opin. Cell. Biol.*, 10(2), p. 232-239, avr. 1998.
- [97] GRODZINSKY (A.J.), LEVENSTON (M.E.), JIN (M.) et FRANK (E.H.). – *Cartilage tissue remodeling in response to mechanical forces*. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 2, p. 691-713 (2000).
- [98] IRELAND (A.J.). – *Do we need practitioner training schemes in orthodontics ?* *Dent Update*, 28(10), p. 518-522, déc. 2001.
- [99] RILEY (R.L.), CARNES (M.L.), GUDMUNDSSON (A.) et ELLIOTT (M.E.). – *Outcomes and secondary prevention strategies for male hip fractures*. *Ann. Pharmacother.*, 36(1), p. 17-23, janv. 2002.
- [100] INGBER (D.E.). – *Tensegrity. I. cell structure and hierarchical systems biology*. *J. Cell. Sci.*, 116(Pt 7), p. 1157-1173, 1<sup>er</sup> avr. 2003.
- [101] BAG (R.), SULEMAN (N.) et GUNTUPALLI (K.K.). – *Respiratory failure in interstitial lung disease*. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 10(5), p. 412-418 (2004).
- [102] BORER (J.S.), TRUTER (S.L.), GUPTA (A.), HERROLD (E.M.), CARTER (J.N.), LEE (E.) et PITLOR (L.). – *Heart failure in aortic regurgitation : the role of primary fibrosis and its cellular and molecular pathophysiology*. *Adv. Cardiol.*, 41, p. 16-24 (2004).
- [103] ECKES (B.) et KRIEG (T.). – *Regulation of connective tissue homeostasis in the skin by mechanical forces*. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 22(3 Suppl. 33), p. S73-S76 (2004).
- [104] LANYON (L.E.), MAGEE (P.T.) et BAGGOTT (D.G.). – *The relationship of functional stress and strain to the processes of bone remodeling. An experimental study on the sheep radius*. *J. Biomech.*, 12(8), p. 593-600 (1979).
- [105] MURRAY (D.W.) et RUSHTON (N.). – *The effect of strain on bone cell prostaglandin E2 release : a new experimental method*. *Calcified Tissue Int.*, 47(1), p. 35-39 (1990).
- [106] NEIDLINGER-WILKE (C.), STALLA (I.), CLAES (L.), BRAND (R.), HOELLEN (I.), RÜBENACKER (S.), ARAND (M.) et KINZL (L.). – *Human osteoblasts from younger normal and osteoporotic donors show differences in proliferation and TGF beta-release in response to cyclic strain*. *J. Biomech.*, 28(12), p. 1411-1418 (1995).
- [107] WEINBAUM (S.), COWIN (S.C.) et ZENG (Y.). – *A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses*. *J. Biomech.*, 27(3), p. 339-360 (1994).
- [108] TURNER (C.H.), FORWOOD (M.R.) et OTTER (M.W.). – *Mechanotransduction in bone : do bone cells act as sensors of fluid flow ?* *FASEB J.* 8(11), p. 875-878 (1994).
- [109] TURNER (C.H.) et FORWOOD (M.R.). – *What role does the osteocyte network play in bone adaptation ?* *Bone*, 16(3), p. 283-285 (1995).
- [110] YOU (L.), COWIN (S.C.), SCHAFFLER (M.B.) et WEINBAUM (S.). – *A model for strain amplification in the actin cytoskeleton of osteocytes due to fluid drag on pericellular matrix*. *J. Biomech.*, 34(11), p. 1375-1386 (2001).
- [111] HILLSLEY (M.V.) et FRANGOS (J.A.). – *Alkaline phosphatase in osteoblasts is down-regulated by pulsatile fluid flow*. *Calcif Tissue Int.*, 60(1), p. 48-53 (1997).
- [112] BACABAC (R.G.), SMIT (T.H.), MULLENDER (M.G.), DIJCKS (S.J.), VAN LOON (J.J.) et KLEIN-NULEND (J.). – *Nitric oxide production by bone cells is fluid shear stress rate dependent*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 19, 315(4), p. 823-829 (2004).

- [113] WANG (N.), BUTLER (J.P.) et INGBER (D.E.). – *Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton*. Science, 21, 260(5111), p. 1124-1127 (1993).
- [114] JANMEY (P.A.). – *The cytoskeleton and cell signaling: component localization and mechanical coupling*. Physiol. Rev., 78(3), p. 763-781 (1998).
- [115] KOJIMA (H.), ISHIJIMA (A.) et YANAGIDA (T.). – *Direct measurement of stiffness of single actin filaments with and without tropomyosin by in vitro nanomanipulation*. Proc. Natl. Acad. Sci. 20, États-Unis, 91(26), p. 12962-12926 (1994).
- [116] HUXLEY (H.E.), STEWART (A.), SOSA (H.) et IRVING (T.). – *X-ray diffraction measurements of the extensibility of actin and myosin filaments in contracting muscle*. Biophys. J., 67(6), p. 2411-2421 (1994).
- [117] GITTES (F.), MICKY (B.), NETTLETON (J.) et HOWARD (J.). – *Flexural rigidity of microtubules and actin filaments measured from thermal fluctuations in shape*. J. Cell. Biol., 120(4), p. 923-934 (1993).
- [118] DEGUCHI (S.), OHASHI (T.) et SATO (M.). – *Tensile properties of single stress fibers isolated from cultured vascular smooth muscle cells*. J. Biomech., 39(14), p. 2603-2610 (2006).
- [119] BALABAN (N.Q.), SCHWARZ (U.S.), RIVELINE (D.), GOICHBURG (P.), TZUR (G.), SABANAY (I.), MAHALU (D.), SAFRAN (S.), BERSHADSKY (A.), ADDADI (L.) et GEIGER (B.). – *Force and focal adhesion assembly: a close relationship studied using elastic micropatterned substrates*. Nat. Cell. Biol., 3(5), p. 466-472 (2001).
- [120] TAN (J.L.), TIEN (J.), PIRONE (D.M.), GRAY (D.S.), BHADRIRAJU (K.) et CHEN (C.S.). – *Cells lying on a bed of microneedles: an approach to isolate mechanical force*. Proc. Natl. Acad. Sci., États-Unis, 18, 100(4), p. 1484-1489 (2003).
- [121] CAU (J1), FAURE (S.), COMPS (M.), DELSERT (C.) et MORIN (N.). – *A novel p21-activated kinase binds the actin and microtubule networks and induces microtubule stabilization*. J. Cell. Biol., 10, 155(6), p. 1029-1042 (2001).
- [122] TOLOMEO (J.A.) et HOLLEY (M.C.). – *Mechanics of microtubule bundles in pillar cells from the inner ear*. Biophys. J., 73(4), p. 2241-2247 (1997).
- [123] INGBER (D.E.). – *Opposing views on tensegrity as a structural framework for understanding cell mechanics*. J. Appl. Physiol. (1985), 89(4), p. 1663-1670 (2000).
- [124] WANG (N.), TOLIC-NØRRELYKKE (I.M.), CHEN (J.), MIJAILOVICH (S.M.), BUTLER (J.P.), FREDBERG (J.J.) et STAMENOVIC (D.). – *Cell prestress. I. Stiffness and prestress are closely associated in adherent contractile cells*. Am. J. Physiol. Cell. Physiol., 282(3), p. C606-C616 (2002).
- [125] STAMENOVIC (D.), MIJAILOVICH (S.M.), TOLIC-NØRRELYKKE (I.M.), CHEN (J.) et WANG (N.). – *Cell prestress. II. Contribution of microtubules*. Am. J. Physiol. Cell. Physiol., 282(3), p. C617-C624 (2002).
- [126] BRANGWYNNE (C.P.), MACKINTOSH (F.C.), KUMAR (S.), GEISSE (N.A.), TALBOT (J.), MAHADEVAN (L.), PARKER (K.K.), INGBER (D.E.) et WEITZ (D.A.). – *Microtubules can bear enhanced compressive loads in living cells because of lateral reinforcement*. J. Cell. Biol., 5, 173(5), p. 733-741 (2006).
- [127] COULOMBE (P.A.), BOUSQUET (O.), MA (L.), YAMADA (S.) et WIRTZ (D.). – *The « ins » and « outs » of intermediate filament organization*. Trends Cell. Biol., 10(10), p. 420-428 (2000).
- [128] WANG (N.) et STAMENOVIC (D.). – *Contribution of intermediate filaments to cell stiffness, stiffening, and growth*. Am. J. Physiol. Cell. Physiol., 279(1), p. C188-C194 (2000).
- [129] BRODLAND (G.W.) et GORDON (R.). – *Intermediate filaments may prevent buckling of compressively loaded microtubules*. J. Biomech. Eng., 112(3), p. 319-321 (1990).
- [130] HOZÁK (P.), HASSAN (A.B.), JACKSON (D.A.) et COOK (P.R.). – *Visualization of replication factories attached to nucleoskeleton*. Cell., 23, 73(2), p. 361-373 (1993).
- [131] DUNDR (M.) et RASKA (I.). – *Nonisotopic ultrastructural mapping of transcription sites within the nucleolus*. Exp. Cell. Res., 208(1), p. 275-281 (1993).
- [132] ADAM (S.A.). – *The nuclear pore complex*. Genome Biol., 2(9), REVIEWS0007 (2001).
- [133] GALBRAITH (C.G.), SKALAK (R.) et CHIEN (S.). – *Shear stress induces spatial reorganization of the endothelial cell cytoskeleton*. Cell. Motil. Cytoskeleton., 40(4), p. 317-330 (1998).
- [134] PENDER (N1) et McCULLOCH (C.A.). – *Quantitation of actin polymerization in two human fibroblast sub-types responding to mechanical stretching*. J. Cell. Sci., 100(Pt 1), p. 187-193 (1991).
- [135] JONES (D.B.), KLOPP (E.), LEITSCH (J.), HOBBERG (M.) et WESTERMANN (C.). – *Dynamic Measurements of Osteoblast Mechanosensing* European Cells and Materials, 6(2), p. 6 (2003).
- [136] DOWNEY (G.P.), CHAN (C.K.), TRUDEL (S.) et GRINSTEIN (S.). – *Actin assembly in electroporabilized neutrophils: role of intracellular calcium*. J. Cell. Biol., 110, p. 1975-1982 (1990).
- [137] LOMRI (A.) et MARIE (P.J.). – *Distinct effects of calcium – and cyclic AMP – enhancing factors on cytoskeletal synthesis and assembly in mouse osteoblastic cell*. Biochim. Biophys. Acta, 1052, p. 179-186 (1990).
- [138] BARBARA (N.), WOLFGANG (B.), HANKA (S.) et JOACHIM (R.). – *Induction of a physical linkage between integrins and the cytoskeleton depends on intracellular calcium in an epithelial cell line*. Exp. Cell. Res., 229, p. 100-110 (1996).
- [139] RASMUSSEN (H.), KELLEY (G.) et DOUGLAS (J.S.). – *Interactions between Ca<sup>2+</sup> and cAMP messenger system in regulation of airway smooth muscle contraction*. Am. J. Physiol., 258(6 Pt 1), p. L279-L288 (1990).
- [140] HAMEROFF (S.), NIP (A.), PORTER (M.) et TUSZYNSKI (J.). – *Conduction pathways in microtubules, biological quantum computation, and consciousness*. Biosystems., 64(1-3), p. 149-168 (2002).
- [141] FORGACS (G.). – *On the possible role of cytoskeletal filamentous networks in intracellular signaling: an approach based on percolation*. J. Cell. Sci., 108(Pt 6), p. 2131-2143 (1995).
- [142] MOCHLY-ROSEN (D.). – *Localization of protein kinases by anchoring proteins: a theme in signal transduction*. Science, 14, 268(5208), p. 247-251 (1995).
- [143] BURRIDGE (K.) et CHRZANOWSKA-WODNICKA (M.). – *Focal adhesions, contractility, and signaling*. Annu. Rev. Cell. Dev. Biol., 12, p. 463-518 (1996).
- [144] SHAFRIR (Y.), BEN-AVRAHAM (D.) et FORGACS (G.). – *Trafficking and signaling through the cytoskeleton: a specific mechanism*. J. Cell. Sci., 113(Pt 15), p. 2747-2757 (2000).
- [145] CHARRAS (G.T.) et HORTON (M.A.). – *Determination of cellular strains by combined atomic force microscopy and finite element modeling*. Biophys. J., 83(2), p. 858-879 (2002).
- [146] OHAYON (J.), TRACQUI (P.), FODIL (R.), FÉRÉOL (S.), LAURENT (V.M.), PLANUS (E.) et ISABEY (D.). – *Analysis of nonlinear responses of adherent epithelial cells probed by magnetic bead twisting: a finite element model based on a homogenization approach*. J. Biomech. Eng., 126(6), p. 685-698 (2004).
- [147] EVANS (E.) et KUKAN (B.). – *Passive material behavior of granulocytes based on large deformation and recovery after deformation tests*. Blood., 64(5), p. 1028-1035 (1984).
- [148] EVANS (E.) et YEUNG (A.). – *Apparent viscosity and cortical tension of blood granulocytes determined by micropipet aspiration*. Biophys. J., 56(1), p. 151-160, juil. 1989.
- [149] TRACQUI (P.) et OHAYON (J.). – *Transmission of mechanical stresses within the cytoskeleton of adherent cells: a theoretical analysis based on a multi-component cell model*. Acta Biotheor., 52(4), p. 323-341 (2004).
- [150] CAILLE (N.), TARDY (Y.) et MEISTER (J.J.). – *Assessment of strain field in endothelial cells subjected to uniaxial deformation of their substrate*. Ann. Biomed. Eng., 26(3), p. 409-416 (1998).
- [151] CAILLE (N.), THOUMINE (O.), TARDY (Y.) et MEISTER (J.J.). – *Contribution of the nucleus to the mechanical properties of endothelial cells*. J. Biomech., 35(2), p. 177-187 (2002).
- [152] MANIOTIS (A.J.), CHEN (C.S.) et INGBER (D.E.). – *Demonstration of mechanical connections between integrins, cytoskeletal filaments, and nucleoplasm that stabilize nuclear structure*. Proc. Natl. Acad. Sci., 4, États-Unis, 94(3), p. 849-854 (1997).
- [153] STOSSEL (T.P.). – *On the crawling of animal cells*. Science, 260, p. 1086-1094 (1993).
- [154] MAKSYM (G.N.), FABRY (B.), BUTLER (J.P.), NAVAJAS (D.), TSCHUMPERLIN (D.J.), LAPORTE (J.D.) et FREDBERG (J.J.). – *Mechanical properties of cultured human airway smooth muscle cells from 0,05 to 0,4 Hz*. J. Appl. Physiol., 89(4), p. 1619-1632 (2000).
- [155] INGBER (D.E.). – *Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction*. Annu. Rev. Physiol., 59, p. 575-599 (1997).
- [156] COUGHLIN (M.F.) et STAMENOVIC (D.). – *A tensegrity structure with buckling compression elements: applications to cell mechanics*. J. Appl. Mech., 64, p. 480-486 (1997).
- [157] COUGHLIN (M.F.) et STAMENOVIC (D.). – *A tensegrity model of the cytoskeleton in spread and round cells*. J. Biomech. Eng., 120, p. 770-777 (1998).
- [158] WENDLING (S.), ODDOU (C.) et ISABEY (D.). – *Stiffening response of a cellular tensegrity model*. J. Theor. Biol., 7, 196(3), p. 309-325 (1999).
- [159] WENDLING (S.), PLANUS (E.), LAURENT (V.M.), BARBE (L.), MARY (A.), ODDOU (C.) et ISABEY (D.). – *Role of cellular tone and microenvironmental conditions on cytoskeleton stiffness assessed by tensegrity model*. Eur. Phys. J. Appl. Physiol., 9, p. 51-62 (2000).
- [160] MILAN (J.L.), WENDLING-MANSUY (S.), JEAN (M.) et CHABRAND (P.). – *Divided medium-based model for analyzing the dynamic reorganization of the cytoskeleton during cell deformation*. Biomech. Model. Mechanobiol., 6(6), p. 373-390 (2007).

- [161] MILAN (J.L.), LAVENUS (S.), PILET (P.), LOUARN (G.), WENDLING (S.), HEYMANN (D.), LAYROLLE (P.) et CHABRAND (P.). – *Computational model combined with in vitro experiments to analyse mechanotransduction during mesenchymal stem cell adhesion*. Eur. Cell. Mater., 25, p. 97-113, 16 janv. 2013.
- [162] SAFRAN (S.A.) et DE (R.). – *Nonlinear dynamics of cell orientation*. Phys. Rev. E., 80(6), 060901 (2009).
- [163] PAUL (R.), HEIL (P.), SPATZ (J.P.) et SCHWARZ (U.S.). – *Propagation of mechanical stress through the actin cytoskeleton toward focal adhesions: model and experiment*. Biophys. J., Epub 12 oct. 2007, 15, 94(4), p. 1470-1482 (2008).
- [164] ZEMEL (A.), BISCHOFFS (I.B.) et SAFRAN (S.A.). – *Active elasticity of gels with contractile cells*. Phys. Rev. Lett., Epub 21 sept. 2006, 22, 97(12), 128103 (2006).
- [165] VERNEREY (F.J.) et FARSAD (M.). – *A constrained mixture approach to mechano-sensing and force generation in contractile cells*. J. Mech. Behav., 4(8), p. 1683-1699 (2011).
- [166] DESHPANDE (V.S.), McMEEKING (R.M.) et EVANS (A.G.). – *A model for the contractility of the cytoskeleton including the effects of stress-fibre formation and dissociation*. Proc. R. Soc. London, Ser. A, 463(2079), p. 787-815 (2007).
- [167] VAZIRI (A.) et GOPINATH (A.). – *Cell and biomolecular mechanics in silico*. Nat. Mater., 7(1), p. 15-23 (2008).
- [168] PESKIN (C.S.), ODELL (G.M.) et OSTER (G.F.). – *Cellular motions and thermal fluctuations. The Brownian Ratchet*, Biophys. J., 65, p. 316-324 (1993).

### À lire également dans nos bases

- COMBRES (Y.). – *Propriétés du titane et de ses alliages*. [M 4 780] Biomatériaux et Biomécanique (2010).
- JANVIER (P.) et VERRON (É.). – *Ciments pour le comblement de défaut osseux*. [N 4 952] Biomatériaux et Biomécanique (2014).
- LAHEURTE (P.), ELMAY (W.), PRIMA (F.) et GLORIANT (T.). – *Titane et alliages – Des matériaux de choix pour les applications médicales*. [M 4 781] Biomatériaux et Biomécanique (2014).
- MISCHLET (S.). – *Tribologie des prothèses de hanche*. [TRI 4 800] Biomatériaux et Biomécanique (2013).
- DESCHEPPER (M.), PAQUET (J.), MOYAT (A.), BENSIDHOUM (M.) et PETITE (H.). – *Des biomatériaux à l'ingénierie tissulaire. Nouvelles perspectives en réparation osseuse*. [MED 7 200] Biomatériaux et Biomécanique (2015).

# GAGNEZ DU TEMPS ET SÉCURISEZ VOS PROJETS EN UTILISANT UNE SOURCE ACTUALISÉE ET FIABLE

Techniques de l'Ingénieur propose la plus importante collection documentaire technique et scientifique en français !

Grâce à vos droits d'accès, retrouvez l'ensemble des **articles et fiches pratiques de votre offre, leurs compléments et mises à jour,** et bénéficiez des **services inclus.**



RÉDIGÉE ET VALIDÉE  
PAR DES EXPERTS



MISE À JOUR  
PERMANENTE



100 % COMPATIBLE  
SUR TOUS SUPPORTS  
NUMÉRIQUES



SERVICES INCLUS  
DANS CHAQUE OFFRE

- **+ de 350 000 utilisateurs**
- **+ de 10 000 articles de référence**
- **+ de 80 offres**
- **15 domaines d'expertise**

- Automatique - Robotique
- Biomédical - Pharma
- Construction et travaux publics
- Électronique - Photonique
- Énergies
- Environnement - Sécurité
- Génie industriel
- Ingénierie des transports
- Innovation
- Matériaux
- Mécanique
- Mesures - Analyses
- Procédés chimie - Bio - Agro
- Sciences fondamentales
- Technologies de l'information

**Pour des offres toujours plus adaptées à votre métier,  
découvrez les offres dédiées à votre secteur d'activité**

Depuis plus de 70 ans, Techniques de l'Ingénieur est la source d'informations de référence des bureaux d'études, de la R&D et de l'innovation.

[www.techniques-ingenieur.fr](http://www.techniques-ingenieur.fr)

**CONTACT :** Tél. : + 33 (0)1 53 35 20 20 - Fax : +33 (0)1 53 26 79 18 - E-mail : [infos.clients@teching.com](mailto:infos.clients@teching.com)

# LES AVANTAGES ET SERVICES compris dans les offres Techniques de l'Ingénieur

ACCÈS



### Accès illimité aux articles en HTML

Enrichis et mis à jour pendant toute la durée de la souscription



### Téléchargement des articles au format PDF

Pour un usage en toute liberté



### Consultation sur tous les supports numériques

Des contenus optimisés pour ordinateurs, tablettes et mobiles

SERVICES ET OUTILS PRATIQUES



### Questions aux experts\*

Les meilleurs experts techniques et scientifiques vous répondent



### Articles Découverte

La possibilité de consulter des articles en dehors de votre offre



### Dictionnaire technique multilingue

45 000 termes en français, anglais, espagnol et allemand



### Archives

Technologies anciennes et versions antérieures des articles



### Impression à la demande

Commandez les éditions papier de vos ressources documentaires



### Alertes actualisations

Recevez par email toutes les nouveautés de vos ressources documentaires

\*Questions aux experts est un service réservé aux entreprises, non proposé dans les offres écoles, universités ou pour tout autre organisme de formation.

## ILS NOUS FONT CONFIANCE



[www.techniques-ingenieur.fr](http://www.techniques-ingenieur.fr)

**CONTACT :** Tél. : + 33 (0)1 53 35 20 20 - Fax : +33 (0)1 53 26 79 18 - E-mail : [infos.clients@teching.com](mailto:infos.clients@teching.com)