



HAL
open science

Simulation du comportement biomécanique des tissus biologiques : de la caractérisation au développement de biosubstituts

Cédric Laurent

► To cite this version:

Cédric Laurent. Simulation du comportement biomécanique des tissus biologiques : de la caractérisation au développement de biosubstituts. Biomécanique [physics.med-ph]. Université de Lorraine, 2022. tel-03702874

HAL Id: tel-03702874

<https://hal.science/tel-03702874v1>

Submitted on 23 Jun 2022

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

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

Simulation du comportement biomécanique des tissus biologiques : de la caractérisation au développement de biosubstituts

Mémoire en vue de l'obtention de l'

Habilitation à Diriger des Recherches de l'Université de Lorraine

Spécialité : Chimie, mécanique, matériaux, physique (C2MP)

présenté par

Cédric LAURENT

Maître de conférences à l'Université de Lorraine, section CNU 60, Ingénieur Arts & Métiers

Soutenance publique prévue le 22 juin 2022

Composition du jury

Sébastien LAPORTE	Professeur des Universités IBHGC, Arts et Métiers, Paris	<i>Rapporteur</i>
Valérie DEPLANO	Directrice de recherche CNRS, RPHE, Marseille	<i>Rapporteuse</i>
Yohan PAYAN	Directeur de recherche CNRS, TIMC, Grenoble	<i>Rapporteur</i>
Olivier MOREL	Professeur des Universités, Maternité du CHRU, Nancy	<i>Examineur</i>
Halima KERDJOUJ	Professeure des Universités, BIOS, Reims	<i>Examinatrice</i>
Rachid RAHOUADJ	Professeur des Universités, LEM3, Nancy	<i>Examineur</i>
Adrien BALDIT	Maître de conférences, LEM3, Metz	<i>Invité</i>

Avant-propos

Ce mémoire rassemble l'ensemble de mes activités de recherche dans le domaine de la biomécanique. Ce domaine est parfois considéré comme une simple application de la mécanique, ou à l'inverse comme un ensemble de méthodes parmi d'autres à disposition des cliniciens ou des biologistes. J'ai plutôt pris le parti dans ce qui suit de placer le rôle du biomécanicien à **l'interface** entre différentes disciplines scientifiques : son travail consiste alors à **les faire dialoguer**, ce que je tenterai de faire tout au long de ce mémoire. Ainsi, je ferai appel à différents champs disciplinaires (mécanique analytique, numérique et expérimentale ; biomatériaux ; imagerie médicale) sans jamais pouvoir prétendre à l'exhaustivité, mais en tentant d'insister sur leur **complémentarité**.

Dans une première partie de ce mémoire, je ferai une synthèse de mes activités de recherche et d'enseignement, ainsi que de mes différentes responsabilités pédagogiques et scientifiques.

Dans une deuxième partie, je m'attacherai à présenter mes activités de recherche en commençant par introduire les spécificités liées à la **simulation numérique en biomécanique**, en particulier pour ce qui concerne l'utilisation de la méthode des éléments finis qui constituera le fil rouge de ce mémoire. Je présenterai d'une part les spécificités du contexte du vivant pour réaliser de telles simulations et, d'autre part, quelques utilisations et perspectives de cette méthode en biomécanique. Je tenterai en particulier de dresser un panorama des recherches dans le domaine **au moment de l'écriture de ce mémoire**, et de mentionner quelques pistes d'évolution prometteuses. Cet exercice de photographie instantanée me permettra ensuite de présenter quelques contributions que j'ai pu apporter à ce domaine à travers certaines des recherches que j'ai menées de 2009 à 2021.

Dans une troisième et dernière partie, je présenterai quelques-unes des activités de recherche en biomécanique que j'ai l'intention de mener à court et moyen terme. Ces activités seront notamment l'occasion de **consolider des collaborations existantes et d'en créer de nouvelles**, afin de continuer à inscrire mes recherches dans un contexte pluridisciplinaire au service visant à répondre à des questions cliniques.

Remerciements

La difficulté de l'exercice des remerciements consiste à choisir entre l'exhaustivité et la concision : le premier choix étant impossible, je choisirai donc le second.

L'habilitation à diriger les recherches est le dernier des diplômes universitaires : il constitue donc pour moi l'occasion de remercier l'ensemble de mes enseignant.e.s, de l'école primaire au doctorat, qui m'ont donné la curiosité nécessaire au métier d'enseignant-chercheur. Parmi ces enseignant.e.s, je remercie en particulier le professeur *Rachid RAHOUADJ* pour avoir accepté d'être le parrain de mon habilitation, et pour m'avoir accordé une confiance à toute épreuve durant mes premiers pas dans le monde de la recherche.

Mes différentes activités de recherche ont été l'occasion d'établir de très nombreuses collaborations, et je remercie donc l'ensemble de mes collaborateurs et collaboratrices clinicien.ne.s, chimistes, biologistes, mécanicien.ne.s, physicien.ne.s, informaticien.ne.s, technicien.ne.s, et personnel administratif. Je remercie aussi les membres du jury de cette habilitation pour me permettre de partager avec eux cette étape de ma carrière académique.

Enfin, et surtout, je remercie mes parents pour leur soutien inconditionnel, Jean-Paul pour la correction orthographique, ma femme pour m'avoir encouragé et accompagné dans l'écriture de ce mémoire, et ma fille qui a bien voulu attendre que j'y mette son point final avant de voir le jour.

Merci à mes encadrants de master *Wafa SKALLI* et *Erwan JOLIVET*, puis à mes encadrants de thèse *Rachid RAHOUADJ* et *Jean-François GANGHOFFER*. Merci à mes collaborateurs de l'Université de Liège qui m'ont accueilli en post-doctorat, en particulier à *Jean-Philippe PONTHOT* et *Marc BALLIGAND*. Que soient remerciés *Fabrice LEMOINE* et *Christian CUNAT* pour m'avoir accueilli dans l'équipe de mécanique du solide du LEMTA mon arrivée en 2013, puis *El Mostafa DAYA* et *Hamid ZAHROUNI* pour m'avoir accueilli dans le département MMSV du LEM3 en 2018 et pour avoir encouragé l'émergence d'une équipe de biomécanique au LEM3. Merci à la société de biomécanique de m'avoir toujours accompagné.

Merci aux collègues qui seront cité.e.s au fil de ce manuscrit, par ordre alphabétique : *Adrien BALDIT, Charline BERTHOLD, Beatrice BÖHME, Romain BOMAN, Anne-Sophie BONNET, Ghislaine CAUCHOIS, Alain CELZARD, Jordan CHAUVELOT, Emilie DE BROTTES, Natalia DE ISLA, Alain DELCONTE, Dominique DUMAS, Damien DURVILLE, Maude FERRARI, Vanessa FIERRO, Hervé KEMPF, Halima KERDJOUJ, Emmanuel GUEDON, Sébastien HUPONT, Pierre LATIL, Arthur LEBEE, Annie MARC, Cédric MAUPRIVEZ, Gérard MAURICE, Marlène MENGONI, Olivier MOREL, Didier MAINARD, Laurent ORGEAS, Vinciane d'OTREPPE, Luc PAPELEUX, Cécile PARIETTI-WINKLER, Jean-Christophe PERRIN, Olivier PERROUD, Jean-François SCHMITT, Jean-Lux SIX, Cédryck VAQUETTE, Frédéric VELARD, Xiong WANG.*

Merci enfin aux étudiant.e.s que j'ai eu l'occasion de (co)encadrer, par ordre alphabétique : *Timothée BAUDEQUIN, Karim CHEIKHO, Hugo CICCHIRILLO, Estefania ECHEVERRI CORREA, Louis HU, Vincent LEMARTELEUR, Xing LIU, Quentin MARTINS, Paul-Antoine PETAZZI, Adriana SANZ MIRABAL, Audrey SCHWARTZENBERGER, Nathalia SOAR, Yves VALLET, Jolanthe VERWAERDE*, et les nombreux étudiant.e.s ENSEM encadré.e.s en projet de fin d'études.

Résumé

La simulation numérique occupe une place centrale dans le domaine de la **biomécanique des tissus biologiques**, tant pour prédire leur comportement et leurs interactions avec leur environnement, que pour envisager des solutions de remplacement lorsqu'ils sont lésés. Contrairement à d'autres domaines de l'ingénierie, la simulation numérique en biomécanique est confrontée à plusieurs difficultés liées à la définition des géométries et des lois de comportement, ainsi qu'à leur confrontation aux données expérimentales. Grâce à différentes avancées en imagerie médicale et en mécanique, la simulation numérique a néanmoins permis de **contribuer à de nombreuses avancées cliniques**, et constitue le cœur de mes activités de recherches en biomécanique.

Depuis l'année 2009 qui marque mon entrée dans le monde de la recherche académique, j'ai eu l'occasion de mettre en application la **méthode des éléments finis (MEF)** pour caractériser des tissus osseux en cours de croissance en collaboration avec des biologistes, ou encore pour étudier l'effet de dispositifs orthopédiques sur le comportement d'ensemble os-implants en collaboration avec des chirurgiens vétérinaires. J'ai également tiré profit de cette méthode pour développer des biosubstituts de ligament, que j'ai pu caractériser *in vivo* et *in vitro* pour évaluer leur pertinence clinique, en collaboration avec des chimistes et des biologistes. Plus récemment, j'ai étendu cette approche de *material by design* à la proposition de structures poreuses pour le comblement osseux. Dans l'ensemble de ces travaux, les résultats des simulations numériques ont été soumis à **l'épreuve de la validation expérimentale**, et mis à profit pour apporter **des éléments de réponse à des questions cliniques**, en m'appuyant notamment sur l'imagerie médicale.

Certaines conclusions ont pu être formulées à partir de ces différents travaux, et alimentent **mon projet de recherche** formulé en deux axes principaux pour les années à venir.

Premièrement, le comportement des tissus mous fibreux est encore mal connu, surtout lors de chargements qui dépassent leur plage de fonctionnement physiologique. En raison de la microstructure fibreuse de ces tissus, il est probable que des méthodes numériques libérées de l'hypothèse de continuité du milieu puissent fournir des ouvertures nouvelles sur leur comportement à rupture. Les applications cliniques visées concernent en particulier le domaine de la **biomécanique obstétrique**, qui est très peu abordé en France malgré le nombre et la fréquence des questions cliniques associées. A titre d'illustration, les thématiques de l'utilisation de la ventouse obstétricale ainsi que de la rupture des tissus pelviens seront en particulier abordées.

Deuxièmement, nous savons tous que l'émergence des moyens de **fabrication additive** permet d'ouvrir de larges champs d'investigation pour le développement de géométries de substituts qui visent à réparer un tissu lésé. Il est possible notamment **de chercher à proposer des structures à géométries déployables** qui viennent répondre à des cahiers des charges exigeants, leur permettant l'accès à la clinique dans une approche mini-invasive. Néanmoins, si leurs propriétés mécaniques avant implantation peuvent facilement être déterminées, elles sont amenées à évoluer après implantation en réponse à leur environnement physiologique. La **caractérisation *in silico* de l'évolution des propriétés de biosubstituts** par le biais de simulations en dialogue constant avec l'expérimentation ouvre de larges horizons en médecine régénérative, et constitue le cœur de ce second axe de recherche.

Table des matières

Partie 1 : Notice de titres et travaux	5
1 Résumé des travaux de recherche	7
1.1 Profil général et parcours	7
1.2 Domaines d'application de mes recherches	7
1.3 Cadre collaboratif	8
2 Rayonnement, diffusion et responsabilités scientifiques	9
2.1 Participation aux programmes de recherche	9
2.1.1 Projets de recherche en tant que porteur	9
2.1.2 Projets de recherche en tant que participant	9
2.1.3 Autres financements	9
2.2 Collaborations	9
2.2.1 Echelle locale	9
2.2.2 Echelle nationale	10
2.2.3 Echelle internationale	10
2.3 Distinctions	10
2.4 Participation à la vie de la recherche	10
2.4.1 Rapporteur pour des revues scientifiques	10
2.4.2 Membres de sociétés savantes	10
2.4.3 Membre de comités et jurys	10
2.4.4 Responsabilités diverses	11
2.4.5 Organisation de rencontres scientifiques	11
2.5 Participation à l'encadrement de la recherche	11
2.6 Production scientifique (au 01/04/2022)	12
2.6.1 Revues internationales à comité de lecture	12
2.6.2 Chapitres d'ouvrages	13
2.6.3 Actes de congrès internationaux	14
2.6.4 Brevets nationaux	14
2.6.5 Revues nationales	14
2.7 Congrès et séminaires invités	15
2.7.1 Évènements nationaux	15
2.7.2 Évènements internationaux	15
3 Activités d'enseignements et responsabilités pédagogiques	16
3.1 Profil général	16
3.2 Expériences d'enseignement	16
3.3 Responsabilités administratives	17
3.4 Enseignement par projets : l'exemple du projet VRAM	18

Partie 2 : Bilan des travaux de recherche	19
1 Introduction : la simulation numérique en biomécanique	21
1.1 Spécificités du contexte du vivant	22
1.1.1 Définition des géométries externes et des microstructures	22
1.1.2 Lois de comportement des tissus du système musculosquelettique	28
1.1.3 Définition des chargements et conditions aux limites	41
1.1.4 Quelques éléments de biomécanique expérimentale	42
1.2 Une méthode particulière : la méthode des éléments finis	48
1.2.1 Rappel de la méthode pour la résolution d'un problème d'élastostatique	48
1.2.2 Quelques exemples d'applications en biomécanique	51
1.2.3 Autres méthodes et perspectives	55
2 Modèles sur mesure pour la caractérisation de l'os long	60
2.1 Caractérisation du tissu osseux en cours de minéralisation	60
2.1.1 Contexte clinique : la minéralisation osseuse	60
2.1.2 Méthodologie de travail	62
2.1.3 Identification des propriétés du tissu osseux	66
2.1.4 Valorisation des développements : la librairie « bio2mslib »	68
2.2 Contribution à l'évolution de la reconstruction par ostéosynthèse	69
2.2.1 Contexte clinique de la traumatologie canine	69
2.2.2 Méthodologie de travail	70
2.2.3 Conclusion et perspectives : aide à la reconstruction par ostéosynthèse	74
3 Contributions au développement de biosubstituts	76
3.1 Introduction : développement de biosubstituts	76
3.1.1 Ingénierie tissulaire et médecine régénérative	76
3.1.2 Cahier des charges pour le développement de biosubstituts	78
3.1.3 Evolution dans le temps des propriétés des biosubstituts	87
3.2 Biosubstituts pour l'ingénierie du ligament	92
3.2.1 Contexte clinique	92
3.2.2 Une matrice de support pour l'ingénierie du ligament	94
3.2.3 La simulation numérique en aide à la sélection d'une matrice de support	97
3.2.4 Caractérisation biologique de la matrice de support	102
3.2.5 Développements annexes de la matrice de support	106
3.2.6 Limitations et perspectives	111
3.3 Développement de matrices poreuses pour le comblement osseux	112
3.3.1 Contexte clinique et cahier des charges	112
3.3.2 Méthodologie pour la conception d'une matrice poreuse à gradients	113
3.3.3 Simulation du comportement mécanique apparent de la structure	116
3.3.4 Limitations et perspectives	122

Partie 3 : projet de recherche	125
1 Caractérisation et simulation en biomécanique obstétrique	127
1.1 Contexte clinique et collaboratif	127
1.1.1 La biomécanique obstétrique	127
1.1.2 Simulation de la parturition	129
1.1.3 Cas particulier de l'épisiotomie	130
1.2 Endommagement et rupture des tissus biologiques fibreux	132
1.2.1 Introduction : mécanismes de lésions	132
1.2.2 Approches issues de la mécanique des milieux continus	134
1.2.3 Alternatives	135
1.2.4 Travaux envisagés	138
1.3 Application à court terme : comportement du scalp foetal	140
1.3.1 Contexte clinique : l'extraction instrumentée par ventouse	140
1.3.2 Eléments de biomécanique du scalp	141
1.3.3 Simulation de l'extraction instrumentée par ventouse	143
1.3.4 Les fascias : un tissu mal connu	145
1.4 Application à moyen terme : lésions des tissus pelviens	146
2 Développement et intégration de biosubstituts	147
2.1 Court terme : développement de matrices de support déployables	147
2.1.1 Contexte clinique	147
2.1.2 Etat de l'art	149
2.1.3 Axes de recherche	153
2.1.4 Vers la conception de biosubstituts bioinspirés	156
2.2 Moyen terme : modélisation <i>in silico</i> de l'évolution des propriétés des biosubstituts	157
2.2.1 Dégradation de la matrice et croissance de néo-tissu	157
2.2.2 Collecte de données <i>in vitro</i> en bioréacteur	160
2.2.3 Vers l'ingénierie des interfaces	161
3 Eléments de conclusion	162
Références	163
Annexes	189
Modalités d'imagerie en biomécanique	190

Partie 1 : Notice de titres et travaux

1 Résumé des travaux de recherche

1.1 Profil général et parcours

Mes activités de **recherche en biomécanique et bioingénierie** s'inscrivent encore aujourd'hui dans la continuité de mon **master de recherche** suivi au Laboratoire de Biomécanique des Arts & Métiers de Paris (devenu *l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak*), à la suite duquel j'ai réalisé ma **thèse de doctorat** en biomécanique soutenue en 2012 au *Laboratoire Energies & Mécanique Théorique et Appliquée* (LEMTA UMR 7563 CNRS-Université de Lorraine), sous la direction des professeurs *Rachid RAHOUADJ* et *Jean-François GANGHOFFER*. J'ai poursuivi ma thèse par un stage postdoctoral en mécanique numérique à l'Université de Liège dans l'équipe du professeur *Jean-Philippe PONTHOT*, jusqu'à mon **recrutement en tant que maître de conférences en 2013**, au sein de *l'Ecole Nationale Supérieure d'Electricité et de Mécanique* (ENSEM) et initialement rattaché à l'équipe de mécanique du solide du LEMTA.

J'ai rejoint en 2018 une nouvelle équipe au sein du département de *Mécanique des Matériaux, des Structures et du Vivant* (MMSV) du *Laboratoire d'Etude des Microstructures et de Mécanique des Matériaux* (**LEM3** UMR 7239 CNRS-Université de Lorraine-Arts & Métiers). Le LEM3, qui fête ses 10 ans au moment de l'écriture de ce mémoire, est une unité d'environ 250 personnes et constitue donc l'un des laboratoires majeurs au sein de l'Université de Lorraine. L'équipe de recherche bi-site Nancy-Metz que j'ai intégrée est spécialisée dans la « *Biomécanique et bioingénierie du système musculosquelettique* ». Elle est composée de 10 membres permanents et a pour objectif de développer des outils de modélisation multiéchelles et multiphysiques utilisables *in fine* par des cliniciens.

Comme je le détaillerai davantage en section 3, mes activités d'enseignement exercées à l'ENSEM concernent la mécanique du solide, tant sur le plan analytique (mécanique des milieux continus) que sur le plan numérique (méthodes des éléments finis). Ces enseignements sont évidemment nourris par mes recherches en biomécanique.

1.2 Domaines d'application de mes recherches

Dans la partie suivante (*Partie 2 : bilan des travaux de recherche*), consacrée à la présentation synthétique de mes travaux de recherche, j'aurai l'occasion de préciser quelques-uns des domaines d'applications liés à mes activités en biomécanique. Le domaine de la biomécanique est large et regroupe différentes thématiques en rapport à l'analyse du mouvement, à la robotique médicale, à la caractérisation et la modélisation des tissus biologiques, aux biomatériaux, à la mécanobiologie, ou encore à l'imagerie médicale. Au sein de cette diversité de domaines, mes recherches concernent plus spécifiquement **l'utilisation de la simulation numérique pour répondre à des questions cliniques**, avec une attention particulière portée au **dialogue entre résultats numériques et expérimentaux** et à la **constitution de modèles numériques à partir de l'imagerie médicale**. Ces différents aspects constitueront la trame de fond du présent mémoire d'habilitation. Les applications de mes recherches touchent en particulier à **l'ingénierie du ligament, au comblement osseux, à l'identification de propriétés de tissus biologiques, ou encore à la caractérisation de**

montages orthopédiques. J'aurai l'occasion ensuite (*Partie 3 : projet de recherche*) de décrire de nouveaux domaines d'applications vers lesquels je souhaite orienter mes futures activités de recherches, et de nouveaux outils méthodologiques que je souhaite mettre en place pour répondre aux problématiques scientifiques qui seront soulevées.

Comme je le présenterai ensuite, les milieux vivants font intervenir par nature plusieurs échelles : les activités que je décrirai ci-dessous se situent en général **à l'échelle du tissu** plutôt qu'à l'échelle *microscopique* de ses constituants ou à l'échelle *macroscopique* de l'articulation ou du corps humain entier. Evidemment, le tissu étudié devra néanmoins être considéré dans son environnement physiologique en tenant compte des tissus avoisinants, et ses propriétés retenues découleront d'observations faites à l'échelle locale de ses constituants.

J'aurai l'occasion dans la partie suivante de détailler les différents outils que j'ai eu l'occasion d'utiliser et de développer dans le cadre de mes recherches, en particulier :

- Le traitement et l'analyse d'images médicales tridimensionnelles ;
- La préparation de modèles géométriques pour la simulation numérique ;
- La formulation de lois de comportements adaptées aux tissus biologiques ;
- La résolution numérique par la méthode des éléments finis ;
- La caractérisation biomécanique en dialogue avec les résultats des simulations numériques ;
- La conception de dispositifs consacrés à l'élaboration ou à la caractérisation de biosubstituts ;
- La mise en place d'un cadre collaboratif interdisciplinaire, objet de la section suivante.

1.3 Cadre collaboratif

Les différents domaines d'application cités précédemment dépassent largement le cadre de la mécanique et font nécessairement appel à des compétences complémentaires. Dans le cadre des différents projets de recherche que j'ai eu l'opportunité de mener, j'ai eu nécessairement besoin de **développer des collaborations** avec des chercheurs en biologie cellulaire, en biopolymères, en imagerie médicale, ou avec des cliniciens en chirurgie orthopédique, en médecine ORL, en chirurgie dentaire, ou plus récemment en médecine obstétrique. La réussite de tels projets pluridisciplinaires dépend **de leur capacité à échanger et comprendre ensemble des problématiques, et à formuler des conclusions communes**. Ainsi, dans le cadre de mes activités de recherche, j'ai systématiquement tenté de faire communiquer ces acteurs et de mener des recherches à l'interface entre différents domaines scientifiques.

Cette approche pluridisciplinaire a notamment permis d'aboutir à la formulation d'une démarche *d'ingénierie tissulaire assistée par ordinateur*, qui vise à proposer des biosubstituts en s'appuyant sur la simulation numérique pour en prédire les propriétés initiales ou futures. Mes activités ont également permis de contribuer à l'utilisation de la biomécanique numérique dans les secteurs de la *chirurgie orthopédique vétérinaire* ou plus récemment de la *médecine obstétrique*. Cet aspect pluridisciplinaire justifie également **la diversité thématique des journaux scientifiques** qui constitueront la bibliographie du présent document et à laquelle j'ai eu la chance d'apporter quelques nouveaux éléments. Ainsi, dans toutes les recherches que j'ai eu l'occasion de développer, j'ai choisi de jouer un **rôle d'interface entre ces différents domaines** ce qui constitue la nature même du domaine de la **biomécanique** dans lequel j'évolue depuis le début de ma carrière scientifique.

2 Rayonnement, diffusion et responsabilités scientifiques

2.1 Participation aux programmes de recherche

2.1.1 Projets de recherche en tant que porteur

- 2014 CNRS PEPS Mirabelle concernant l'interface os-ligament
- 2016 Financement exceptionnel du Grand Nancy concernant l'ingénierie du ligament
- 2019 Projet ESCALE : AAP Interdisciplinarité de l'UL sur la minéralisation osseuse
- 2020 Financement INSIS (CNRS) : *material by design* pour le comblement osseux

2.1.2 Projets de recherche en tant que participant

- 2009 ANR Blanc TELiTeR sur l'ingénierie du ligament – 4 ans
- 2016 Projet région PT101 BMS AAP-010-078 sur l'ingénierie du ligament – 2 ans
- 2018 ANR ArchiMathHOS sur les milieux architecturés – 4 ans
- 2020 Projet PEERL (fondation des gueules cassées) sur la fracture osseuse – 2 ans
- 2020 Projet de valorisation non économique de l'UL : librairie de calcul – 1 an
- 2020 Projet HYPOS (RESEM IRT) sur le traitement de titanes pour implants – 1 an
- 2021 Projet IMCOLL (réseau *France Live Imaging*) sur les structures collagéniques – 2 ans

2.1.3 Autres financements

- 2014 Financement d'une bourse ministérielle sur le ligament
- 2014 Financement de la Fédération Jacques Villermaux pour l'achat d'une tresseuse
- 2017 Financement interne (LEMTA) d'un M2 sur la simulation de l'os long
- 2019 Financement interne (LEM3) d'un M2 sur la simulation du crâne fœtal
- 2020 Financement d'une bourse ministérielle en biomécanique obstétrique

2.2 Collaborations

2.2.1 Echelle locale

IMoPA CNRS UMR 7365	Culture cellulaire, microscopie, mécanobiologie
IJL CNRS UMR 7198	Caractérisation et fabrication des matériaux
LCPM CNRS UMR 7375	Synthèse et caractérisation de polymères
LRGP CNRS UMR 7274	Procédés pour la culture cellulaire
CHU, service ORL	Maquette d'os temporal
CHU, traumatologie	Ingénierie du ligament
Maternité de Nancy	Biomécanique obstétrique

2.2.2 Echelle nationale

MSSMat CNRS UMR 8579 (Paris-Saclay)	Simulation des matériaux fibreux
BIOS CNRS EA 4691 (Reims)	Caractérisation de substituts
3SR CNRS UMR 5521 (Grenoble)	Caractérisation de matrices ligamenteuses
Navier CNRS UMR 8205 (Marne-la-Vallée)	Mécanique des milieux architecturés

2.2.3 Echelle internationale

LTAS-MN2L, ULG (Liège, Belgique)	Simulation numérique non-linéaire
Faculté vétérinaire (Liège, Belgique)	Ostéosynthèse
QUT (Brisbane, Australie)	Etudes in vivo pour l'ingénierie tissulaire
Dmt of Biomed. Eng. (Wuhan, Chine)	Biomatériaux à base de soie

2.3 Distinctions

- 2009 Prix Garangeat (meilleur travail de fin d'études, Arts & Métiers ParisTech, Paris)
- 2010 Prix du meilleur poster de la société de biomécanique (Le Mans)
- 2011 Prix de la meilleure présentation, DocSiLor (Nancy)
- 2011 Prix de la meilleure présentation de l'école doctorale EMMA (Nancy)
- 2011 Prix du jeune chercheur de la société de biomécanique (Besançon)

2.4 Participation à la vie de la recherche

2.4.1 Rapporteur pour des revues scientifiques

Journal of Biomedical Material Research Part A (Wiley)
International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering (Wiley)
Biomaterials (Elsevier)
Processes (MDPI)
Computerized Medical Imaging and Graphics (Elsevier)

2.4.2 Membres de sociétés savantes

Membre du GDR MECAFIB CNRS 2024
Membre du GDR 3MF CNRS 3542
Membre du GDR MECABIO CNRS 3570
Membre de la société européenne de biomécanique (ESB)
Membre de la société de biomécanique (SB)
Membre du GDRI franco-chinois CesMeR CNRS 851
Membre de la fédération IMOA FR 2003

2.4.3 Membre de comités et jurys

- 2015 Membre du comité de sélection d'un(e) MCF au LSPM - Université Paris 13
- 2019 Membre du jury de thèse de T. Cochereau au 3SR – Université Grenoble Alpes
- Depuis 2018 Membre du jury annuel de M2 « BIOCAD » en biomécanique à l'ENIM – Metz
- 2022 (à venir) Membre du comité de sélection d'un(e) MCF à l'UTC Compiègne
- 2022 (à venir) Membre du comité de sélection d'un(e) MCF LEMTA – Université de Lorraine
- 2022 (à venir) Membre du jury de thèse de J. Vasquez-Villegas au LMGC - Montpellier

2.4.4 Responsabilités diverses

Animateur d'un groupe de travail au sein du GDR MECAFIB CNRS 2024
Animateur de l'axe « interfaces » au sein de la fédération CNRS IMOA FR 2003
Modérateur d'une session au 45^{ème} congrès de la société de biomécanique (Metz)
Modérateur d'une session au 46^{ème} congrès de la société de biomécanique (Saint-Etienne)
Représentant du pôle scientifique M4 dans le comité éditorial EDUL

2.4.5 Organisation de rencontres scientifiques

Décembre 2020 : Rencontres MECAFIB / MECABIO / Réparer l'humain (co-organisateur)
Décembre 2020 : Ecole thématique BIOMECAOS (membre du comité d'organisation)
Octobre 2020 : 45^{ème} congrès de la société de biomécanique (co-organisateur)

2.5 Participation à l'encadrement de la recherche

2011 M2 recherche (*Adriana SANZ MIRABAL*) - 100%
Caractérisation de biopolymères

2011 M2 recherche (*Timothée BAUDEQUIN*) - 50% avec Dr Sébastien HUPONT
Imagerie de biosubstituts de ligament

2014 **Doctorante** (*Blandine LANDRIEU*) - 50% avec Pr Rachid RAHOUADJ
Ingénierie du ligament (ABANDON en 2016)

2015-2019 **Doctorante** (*Xing LIU*) - 33% avec Dr Natalia DE ISLA et Pr Xiong WANG
Ingénierie du ligament - collaboration avec IMoPA CNRS UMR 7365

2016 M2 recherche (*Estefania ECHEVERRI CORREA*) – 50% avec Dr Adrien BALDIT
Simulation numérique du disque intervertébral

2017 M2 recherche (*Jolanthe VERWAERDE*) – 100%
Simulation numérique de montages orthopédiques

2017 M2 recherche (*Vincent LEMARTELEUR*) – 50% avec Dr Adrien BALDIT
Simulation numérique du disque temporo-mandibulaire

Depuis 2019 **Doctorant** (*Karim CHEIKHO*) - 50% avec Pr Jean-François GANGHOFFER
Développement de substituts pour le comblement osseux

2020 M2 recherche (*Quentin MARTINS*) – 100%
Modélisation du crâne fœtal

Depuis 2020 **Doctorant** (*Yves VALLET*) – 50% avec Pr Rachid RAHOUADJ
Simulation numérique de l'extraction instrumentée par ventouse

2021 M2 recherche (*Nathalia SOAR*) – 50% avec Dr Adrien BALDIT
Développement de la librairie de calcul *bio2mslib*

2021 M2 recherche (*Audrey SCHWARTZENBERGER*) – 50% avec Dr Adrien BALDIT
Simulation numérique de la prolifération cellulaire

2021 M2 recherche à l'Université de Liège (*Louis HU*) – 50% avec Dr. Romain BOMAN
Simulations du remodelage osseux pour l'ostéosynthèse

2022 M2 recherche (*Hugo Cicchirilo*) – 50% avec Dr Adrien BALDIT
Conception d'une chambre pour l'imagerie combinée CT-IRM sous contraintes

2022 M2 recherche (*Paul-Antoine Petazzi*) – 50% avec Dr. Adrien BALDIT
Développement d'un bioréacteur dynamique

2.6 Production scientifique (au 01/04/2022)

2.6.1 Revues internationales à comité de lecture

1. New method for 3D reconstruction of the human cranial vault from CT-scan data. **C. Laurent**, E. Jolivet, J. Hodel, P. Decq, W. Skalli. *Med Eng Phys*, **2011**, Vol. 33, 1270-1275.
2. Morphological Characterization of a Novel Scaffold for Anterior Cruciate Ligament Tissue Engineering. **C. Laurent**, J.-F. Ganghoffer, J. Babin, J.-L. Six, X. Wang, R. Rahouadj. *J. Biomech Eng.*, **2011**, Vol. 133, 065001-1
3. A multilayer braided scaffold for Anterior Cruciate Ligament : mechanical modeling at the fiber scale. **C. Laurent**, D. Durville, D. Mainard, J.-F. Ganghoffer, R. Rahouadj. *JMBBM*, **2012**, Vol. 12, 184-196
4. Towards a Tissue-Engineered Ligament: Design and Preliminary Evaluation of a Dedicated Multi-Chamber Tension-Torsion Bioreactor. **C. Laurent**, C. Vaquette, C. Martin, E. Guedon, X. Wu, A. Delconte, D. Dumas, S. Hupont, N. De Isla, R. Rahouadj, X. Wang. *Processes*, **2014**, Vol. 2, 167-179
5. Mechanical behaviour of a fibrous scaffold for ligament tissue engineering: Finite Elements Analysis vs. X-ray tomography imaging. **C. Laurent**, P. Latil, D. Durville, R. Rahouadj, C. Geindreau, L. Orgéas, J.-F. Ganghoffer. *JMBBM*, **2014**, Vol. 40, 22-233
6. Preactivation of the quadriceps muscle could limit cranial tibial translation in a cranial cruciate ligament deficient canine stifle. J. M. Ramirez, M. Lefebvre, B. Böhme, **C. Laurent**, M. Balligand. *Res Vet Sci*, **2015**, Vol. 98, 115-120.
7. Prediction of the mechanical response of canine humerus to three-point bending using subject-specific finite element modelling. **C. Laurent**, B. Böhme, M. Mengoni, V. d'Otreppe, M. Balligand, J.-P. Ponthot. *J Eng Med Part H*, **2016**, Vol. 230(7), 639-649
8. Nonlinear viscous behavior of the tendon's fascicles from the homogenization of viscoelastic collagen fibers. J.-F. Ganghoffer, **C. Laurent**, G. Maurice, R. Rahouadj, X. Wang. *Eur J Mech A/Solids*, **2016**, Vol. 59, 265-279.
9. Anisotropic mechanical behavior of semi-crystalline polymers: Characterization and modeling of non-monotonic loading including damage. R.B. Arieby, K. Mrabet, O. A. Terfas, **C. Laurent**, R. Rahouadj. *J Appl Pol Sci*, **2016**, 133, 44468.
10. An Attempt to Predict the Preferential Cellular Orientation in Any Complex Mechanical Environment. **C. Laurent**, J.-F. Ganghoffer, R. Rahouadj. *Bioengineering*, **2017**, 4 (16), 1-11.
11. Collagen-Based Medical Device as a Stem Cell Carrier for Regenerative Medicine. L. Aubert, M. Dubus, H. Rammal, C. Bour, C. Mongaret, C. Boulagnon-Rombi, R. Garnotel, C. Schneider, R. Rahouadj, **C. Laurent**, S.C. Gangloff, F. Velard, C. Mauprivez, H. Kerdjoudj. *Int J Mol Sci*, **2017**, 18(10).
12. Suitability of a PLCL fibrous scaffold for soft tissue engineering applications: A combined biological and mechanical characterization. **C. Laurent**, C. Vaquette, X. Liu, J.-F. Schmitt, R. Rahouadj. *J Biomat App*, **2018**, 32(9), 1276-1277.

13. Mesenchymal stem cell interacted with PLCL braided scaffold coated with poly-L-lysine/hyaluronic acid for ligament tissue engineering. X. Liu, **C. Laurent**, Q. Du, L. Targa, G. Cauchois, Y. Chen, X. Wang, N. De Isla. J Biomed Mat Res A, **2018** , 106A(12), 3042-3052.
14. Defining a scaffold for ligament tissue engineering: what has been done, and what still needs to be done. **C. Laurent**, X. Liu, N. De Isla, X. Wang, R. Rahouadj. J of Cell Immun, **2018**, 4(1), 4-9.
15. Effect of orthopedic implants on canine long bone compression stiffness: a combined experimental and computational approach. **C. Laurent**, B. Böhme, J. Verwaerde, L. Papeleux, J.-P. Ponthot, M. Balligand. J Eng Med Part H, **2019**, 234(3) 255–264
16. Morphological validation of a novel bi-material 3D-printed model of temporal bone for middle ear surgery education. J. Chauvelot, **C. Laurent**, G. Le Coz, J.-P. Jehl, N. Tran, M. Sczctetynska, A. Moufki, A.-S. Bonnet, C. Parietti-Winkler. Ann Transl Med, **2020**, 8(6) :304
17. Characterization of Bone Marrow and Wharton's Jelly Mesenchymal Stromal Cells Response on Multilayer Braided Silk and Silk/PLCL Scaffolds for Ligament Tissue Engineering. X. Liu, A. Baldit, E. De Brosses, F. Velard, G. Cauchois, Y. Chen, X. Wang, N. De Isla, **C. Laurent**. Polymers, **2020**, 12(2163).
18. A new method to design graded cylindrical scaffolds with versatile effective cross-sectional mechanical properties. K. Cheikho, **C. Laurent**, J.-F. Ganghoffer. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. **2021**, vol 125, 104887 .

En cours de révision :

19. A preliminary study exploring the mechanical properties of normal and Mgp-deficient mouse femurs during early growth. **C. Laurent**, A. Marano, A. Baldit, M. Ferrari, J.-C. Perrin, O. Perroud, A. Bianchi, H. Kempf. Soumis à J Eng Med Part H.
20. Analysis of suction-based gripping strategies in wildlife towards future evolutions of the suction cup applications in medicine. Y. Vallet, **C. Laurent**, C. Berthold, R. Rahouadj, O. Morel. Soumis à Bioinspiration & Biomimetics

2.6.2 Chapitres d'ouvrages

1. Computer-Aided Tissue Engineering: application to the case of Anterior Cruciate Ligament Repair. **C. Laurent**, C. Vaquette, R. Rahouadj, J.-F. Ganghoffer. In Biomechanics of Cells and Tissues, Springer, **2012**.
2. Micromechanics of ligaments and tendons. **C. Laurent**. In Multiscale biomechanics, Springer, ISTE Press, **2018**.

2.6.3 Actes de congrès internationaux

1. Designing a new scaffold for anterior cruciate ligament tissue engineering. **C. Laurent**, D. Durville, X. Wang, J.-F. Ganghoffer, R. Rahouadj. *CMBBE*, **2010**, Vol. 13 S1, 87-88.
2. Prediction of the morphological and mechanical properties of a novel scaffold for anterior cruciate ligament tissue engineering. **C. Laurent**, D. Durville, J.-F. Ganghoffer, R. Rahouadj. *CMBBE*, **2011**, Vol. 14 S1, 45-46.
3. Computer-aided tissue engineering of the anterior cruciate ligament. **C. Laurent**, D. Durville, R. Rahouadj, J.-F. Ganghoffer. *J Biomech*, **2012**, Vol. 45 S1, S666.
4. Multiscale Computational Modeling of a New Scaffold for Anterior Cruciate Ligament Tissue Engineering. **C. Laurent**, D. Durville, R. Rahouadj, J.-F. Ganghoffer. *CMBBE*, **2012**.
5. Subject-specific finite element modelling of canine long bones up to fracture. **C. Laurent**, B. Böhme, M. Mengoni, V. d'Otreppe, M. Balligand, J.-P. Ponthot. *CMBBE*, **2013**, Vol. 16 S1, 270-71.
6. Effect of orthopedic implants on long bone properties: a combined experimental and numerical approach. **C. Laurent**, J. Verwaerde, B. Böhme, J.-P. Pontot, M. Balligand. *CMBBE*, **2017**, 20(sup1):113-114.
7. How do the effective bone properties evolve during normal and pathological calcification? **C. Laurent**, A. Baldit, M. Ferrari, J.-C. Perrin, A. Bianchi, H. Kempf. *CMBBE*, **2020**, 23(sup1) :166-168
8. Evaluation of the milling's response of a new biomaterial 3D-printed model of temporal bone used for surgeons' training. J. Chauvelot, G. Le Coz, **C. Laurent**, A. S. Bonnet, A. Moufki & C. Parietti-Winkler. *CMBBE*, **2020**, 23(sup1):63-65.

Acceptés pour publication :

9. Cross-sectional mechanical properties of graded bone scaffolds generated by mapping porous unit cells. K. Cheikho, **C. Laurent**, J.-F. Ganghoffer. *CMBBE*.
10. Development of a non-invasive testing device of fetal scalp properties for the study of vacuum-extracted delivery. Y. Vallet, **C. Laurent**, C. Bertholdt, O. Morel, R. Rahouadj. *CMBBE*

2.6.4 Brevets nationaux

1. Dispositif d'assistance motorisée pour CYCLE. Brevet n°, . Propriétaire : Université de Lorraine. (*brevet en rapport avec l'activité évoquée en section 3.4*)

2.6.5 Revues nationales

1. De la mécanique tissulaire à la mécanique cellulaire. **C. Laurent**, J.-F. Ganghoffer, R. Rahouadj. *Biofutur*, **2011**, Vol. 326, 53.

2.7 Congrès et séminaires invités

2.7.1 Évènements nationaux

- 2010-08 35ème congrès de la Société de Biomécanique, Le Mans, France
- 2011-06 DocSciLor 2011, Nancy, France
- 2011-09 36ème congrès de la Société de Biomécanique, Besançon, France
- 2013-09 38ème congrès de la Société de Biomécanique, Marseille, France
- 2014-11 Séminaire pour la journée scientifique "Matériaux et Vivant", IJL, Nancy, France
- 2015-05 Rencontre du GDR 3542, Mulhouse, France
- 2016-01 Colloque MECAMAT 2016 "Mécanique pour le vivant", Aussois, France
- 2016-10 91ème congrès de la SOFCOT Paris, France
- 2017-11 42ème congrès de la Société de Biomécanique, Reims, France
- 2019-02 Séminaire invite à Navier, Ecole des Ponts, Champs-sur-Marne
- 2020-10 45ème congrès de la Société de Biomécanique, Metz, France
- 2021-07 Journée de la simulation numérique du LEM3, Metz, France

2.7.2 Évènements internationaux

- 2010-09 European Congress on Biomaterials, Tampere, Finlande
- 2011-03 Fourth Saar-Lor-Lux Colloquium in Mechanics, Nancy, France
- 2012-04 10th International Symposium of Computer Methods in Biomechanics and Biomed. Eng., Berlin, Allemagne
- 2012-07 18th Congress of the European Society of Biomechanics (ESB), Lisbonne, Portugal
- 2013-09 19th congress of the European Society of Biomechanics (ESB), Patras, Grèce
- 2013-09 International Conference on Computational Bioengineering, Louvain, Belgique
- 2013-09 Summer school Evolutionary solid bodies, Munster, Allemagne
- 2015-07 21st congress of the European Society of Biomechanics (ESB), Prague, République Tchèque
- 2017-03 Colloque Université de la Grand Région, Saarbrücken, Allemagne
- 2017-04 Colloquium « the future of fibrous modelling », Leeds, Royaume-Uni
- 2017-10 7th international symposium Europe-China Stem Cells & Regenerative Medicine, Shanghaï, Chine
- 2017-11 Séminaire invite à l'AO, Davos, Suisse
- 2018-05 Euromech Colloquim, Nancy, France
- 2018-06 8th international symposium Europe-China Stem Cells & Regenerative Medicine, Wuhan, Chine
- 2021-07 26th congress of the European Society of Biomechanics (ESB), Milan, Italy

3 Activités d'enseignements et responsabilités pédagogiques

3.1 Profil général

Mes activités d'enseignement actuelles, exercées dans le cadre de MCF en section 60, concernent la mécanique du solide et des structures en continuité avec ma formation initiale d'ingénieur généraliste suivie aux **Arts & Métiers Paristech** de 2006 à 2009. Elles concernent principalement depuis 2013 la **mécanique des solides et des structures** à l'ENSEM (Université de Lorraine), avec un accent mis sur le comportement des matériaux, la conception et la simulation numérique, les travaux pratiques concernant le dimensionnement des structures, ainsi que quelques cours d'ouverture en rapport avec mes activités de recherche.

3.2 Expériences d'enseignement

Période	Intitulé du cours	Niveau et effectif	Mots-clefs	Vol / an (eq TD)	Rôle
Monitorat durant ma thèse : 2010-2012	Mécanique du point matériel (EEIGM)	L1 ~20 pers.	Point matériel et mécanique du solide	15	TD
	Mécanique des matériaux (EEIGM)	L3 ~20 pers.	Viscoélasticité, plasticité, rupture	9	TD
	Matériaux composites (EEIGM)	M1 ~20 pers.	Simulation des matériaux composites	40	TP
Depuis 2013	Mécanique des milieux continus (ENSEM)	L3 ~130 pers.	Déformations, contraintes, lois de comportement	30	Resp
Depuis 2013	Mécanique des solides appliquée (ENSEM)	L3 ~12 pers.	Travaux pratiques de résistance des matériaux	~20	TP
Depuis 2013	Projets de mécanique des solides (ENSEM)	M1 ~12 pers.	Dimensionnement des structures	~60	TP
2013-2014	Mécanique des solides (ENSEM)	M1 ~20 pers.	Résolution des problèmes d'élastostatique	12	TD
2013-2015	Mécanique des solides appliquée (ENSEM)	L3 ~20 pers.	Résistance des matériaux	8	TD
2013-2015	Cours électif de mécanique (ENSEM)	M1 ~50 pers.	Essais mécaniques, fatigue et rupture	14	Resp
2014-2020	Matériaux innovants (ENSEM)	M2 ~15 pers.	Biomatériaux et matériaux pour le génie civil	4	CM
2014-2016	Mécanique non-linéaire (ENSEM)	M1 ~50 pers.	Lois de comportements non linéaires	20	Resp
2015-2019	Modeling of biological tissues (ENIM)	M2 ~12 pers.	Elasticité et hyperélasticité	12	CM
Depuis 2015	Prosthetic device design (ENIM)	M2 ~12 pers.	Ingénierie tissulaire et biomatériaux	4	CM
2016-2019	Non-linear mechanics (ENSEM)	M1 ~50 pers.	Lois de comportements non linéaires	20	Resp
2016-2018	Finite Element Method (ENSEM)	M2 ~15 pers.	Introduction à la méthode de éléments finis	40	Resp
2018-2021	Conception et simulation 1 (ENSEM)	M1 ~50 pers.	Introduction à la CAO et au dimensionnement	40	Resp
2018-2021	Conception et simulation 2 (ENSEM)	M2 ~15 pers.	Introduction à la méthode de éléments finis	40	Resp
Depuis 2021	Analyse par éléments finis (ENSEM)	M1 ~30 pers.	Introduction à la méthode de éléments finis	30	Resp
Depuis 2021	Conception optimale (ENSEM)	M2 ~15 pers.	Allègement des structures et optimisation	30	Resp

Tableau 1 : Vue synthétique des expériences d'enseignement par ordre chronologique. **ENSEM** : Ecole Nationale Supérieure d'Electricité et de Mécanique. **ENIM** : Ecole Nationale d'Ingénieurs de Metz. **EEIGM** : Ecole Européenne d'Ingénieurs en Génie des Matériaux. **Resp.** : responsabilité de module.

Le Tableau 1 ci-dessus dresse une synthèse de l'ensemble des enseignements que j'ai eu l'occasion de dispenser depuis 2010. Mon service d'enseignement annuel se situe (en fonction des années et du nombre de projets de fin d'études encadrés) autour de 230 heures.

3.3 Responsabilités administratives

Depuis la rentrée 2018, j'occupe le poste de **responsable pédagogique de première année** de l'ENSEM (responsabilité d'environ 130 élèves en support au directeur des études). Par le biais de cette responsabilité, je suis notamment en charge du **suivi de scolarité** de ces élèves de 1^{ère} année, et je suis aussi leur interlocuteur privilégié pour ce qui concerne leur orientation professionnelle, leurs activités extra-scolaires, ou les éventuelles difficultés qu'ils peuvent rencontrer.

A ce titre, je fais également partie du **comité de direction** élargi de l'ENSEM ainsi que de son **conseil d'administration**, et j'ai en outre participé activement à la réforme de toute la maquette pédagogique qui a eu lieu en 2020. J'ai notamment été en charge de l'animation du groupe de réflexion qui a mené cette réforme pour les enseignements relatifs à la mécanique du solide.

Enfin, je m'implique entièrement dans toutes les tâches annexes qui font partie ou ont fait partie de mes missions, telles que :

- Chaque année : soutenances et jurys de stage, proposition et encadrements de projets de première et dernière année à l'ENSEM, encadrement des stages en entreprises, encadrement d'élèves en apprentissage, surveillances d'examens, développement et entretien des bancs de travaux pratiques en mécanique du solide
- 2013-2018 : en charge des relations internationales au sein du département mécanique (sélection et suivi des élèves en échange international)
- 2015 et 2016 : sélection d'élèves en échange international et aide à la structuration de l'enseignement à la DSC de Pointe-Noire, Congo
- 2015 : présidence de jury de baccalauréat au lycée des Métiers, Dombasle-sur-Meurthe
- 2019 : membre du comité de sélection d'un poste de PRAG en mécanique à l'ENSEM
- 2020 : membre du comité de sélection d'un poste d'ATER en informatique à l'ENSEM
- Depuis 2020 : membre du conseil de perfectionnement de l'ENSEM
- Depuis 2021 : représentant des personnels ENSEM collège B
- 2021 : présidence de jury de baccalauréat, lycée Pierre Gilles de Gennes, Gérardmer

3.4 Enseignement par projets : l'exemple du projet VRAM

L'une des tâches relatives à mes missions d'enseignement consiste à favoriser l'enseignement par projets à l'ENSEM à travers des thématiques liées à *l'énergie et la mobilité*, qui constituent deux domaines d'application forts de l'ENSEM. Dans ce cadre, j'ai initié en 2017 un projet visant à proposer un moyen de mobilité innovant basé sur **la mutualisation de l'assistance électrique apportée à un vélo**, en opposition au désormais commun *Vélo à Assistance Electrique (VAE)* qui embarque avec lui son alimentation et son moteur. Ce projet a pris une ampleur importante, marquée par les différentes étapes suivantes :

- 2017-2018 : conception du système et dépôt de la marque *VRAM (Vélo-Rail à Assistance Motorisée)* ;
- 2018-2019 : collecte du soutien des institutions (mairies, métropoles, université), financement participatif, communication grand public et succès à différents concours, structuration en association ;
- 2019-2021 : fabrication du prototype et soutien de l'Incubateur Lorrain pour la création de la start-up *VRAM mobility*. Dépôt de brevet soutenu par la direction de la recherche et la valorisation de l'Université de Lorraine.



Figure 1: Projet "VRAM" développé dans le cadre de mes enseignements, au sein d'une pédagogie d'enseignement par projet. (a) Exemple d'implantation future du VRAM en milieu urbain (création de start-up en cours). (b) Prototype fabriqué à l'ENSEM, et proposé désormais en plateforme pédagogique pour des TP.

Cette expérience unique a permis d'impliquer de nombreux élèves-ingénieurs dans une démarche complète d'ingénierie par projet, partant d'un concept pour arriver jusqu'à la réalisation d'un prototype fonctionnel, à la formation d'une start-up, et à la formulation d'un modèle économique. Le VRAM est aujourd'hui un projet phare de l'ENSEM qui participe à sa notoriété et à sa visibilité dans le domaine de l'innovation dans les mobilités douces.

En outre, cette expérience m'a permis de me familiariser avec les tenants et aboutissants liés au **transfert technologique**, et d'en identifier les acteurs et les étapes clés : ces connaissances pourront être mises à contribution à l'avenir pour valoriser certains de mes résultats de recherche en biomécanique. Ces activités de recherches passées et futures vont désormais faire l'objet respectivement de la deuxième et troisième partie de ce mémoire.

Partie 2 : Bilan des travaux de recherche

1 Introduction : la simulation numérique en biomécanique

Dans l'une des premières apparitions du terme, la *biomécanique* a été définie comme « l'étude de la structure et de la fonction des systèmes biologiques en utilisant les méthodes de la mécanique » (HATZE 1974). **Les années 1970 puis 1980** ont vu apparaître un intérêt croissant pour la biomécanique dans les universités du monde entier et en particuliers aux Etats-Unis, avec la parution notamment d'ouvrages pionniers tels que ceux du professeur *Yuan-Cheng FUNG* (Y. C. FUNG 1981), l'apparition de revues spécialisées telles que *Journal of Biomechanics* ou encore *Journal of biomechanical engineering*, et l'émergence de sociétés savantes telles que la *Société de Biomécanique* ou la *European Society of Biomechanics*. Dans le même temps, dans le domaine de l'ingénierie et de la mécanique, les capacités de calcul des premiers ordinateurs permettaient d'**envisager la résolution numérique de problèmes** pour lesquels la recherche de solutions exactes par une démarche analytique n'était plus envisageable, tant en mécanique du solide (STRANG & FIX 1973) qu'en mécanique des fluides (HESS & SMITH 1967). Les deux domaines de la mécanique numérique (ou *computational mechanics*) et de la biomécanique ont donc émergé durant la même période, les progrès du premier permettant de grandes avancées dans le second. Ces avancées concernent de nombreux domaines tels que l'analyse du mouvement, l'hémodynamique et la biomécanique cardiovasculaire, la robotique médicale ou encore la biomécanique du sport : évidemment, la partie qui suit ne prétend pas couvrir tous ces domaines.

Je me contenterai de présenter ici **certains apports de la simulation numérique pour la caractérisation des tissus biologiques natifs ou des structures qui ont vocation à les remplacer**. L'essentiel de mes activités des recherches passées et futures concernant ces deux applications et constitueront donc le cœur de tout le document qui va suivre.

Remarque : dans tout ce mémoire, j'emploierai le terme « simulation numérique » pour parler de la résolution numérique de problèmes de **mécanique du solide**, essentiellement par le biais de la **méthode des éléments finis (MEF)**. Evidemment, la simulation numérique en mécanique concerne bien d'autres domaines (méthode des volumes finis en mécanique des fluides (DURAN ET AL. 2011), méthodes sans maillages (BELINHA 2014), méthode des éléments frontière (Y. J. LIU ET AL. 2012), ...) qui sortent du cadre de ce mémoire.

Pour commencer cette section, j'ai choisi de me focaliser sur **les points qui constituent les spécificités du contexte du vivant** par opposition à d'autres secteurs de l'ingénierie (aéronautique, génie civil, etc...) qui ont initialement motivé l'émergence des méthodes de simulation numérique en mécanique. Ces spécificités font l'objet de la section suivante et concernent notamment :

- **La définition des géométries** (section 1.1.1) : dans d'autres domaines de l'ingénierie, la plupart des solides ou structures étudiés possèdent une géométrie maîtrisée car issue d'une démarche de conception et de fabrication. **En biomécanique**, les géométries externes des tissus (lorsqu'elles sont clairement identifiables) sont variables d'un individu à l'autre et nécessitent d'être simplifiées, ou précisément caractérisées par le biais de l'imagerie médicale.

- **Les lois de comportements** (section 1.1.2): le comportement des matériaux de l'ingénieur a été largement décrit dans le passé et peuvent inclure de nombreux aspects tels que la viscoplasticité, l'endommagement, l'anisotropie, l'hyperélasticité (l'ouvrage des professeurs *Jean LEMAÎTRE* et *Jean-Louis CHABOCHE* par exemple offre un bon aperçu de ces différents comportements (LEMAITRE & CHABOCHE 1985)). Au sein de la plupart des tissus biologiques, ces différents comportements doivent être pris en compte et sont la conséquence de leur microstructure complexe : ainsi, la modélisation du comportement de tissus biologiques nécessite souvent le développement de lois de comportement *ad hoc*, qui prennent en compte les spécificités de l'organisation de ces tissus à différentes échelles. De même, la composition des matériaux n'est pas **uniforme** au sein du tissu (variabilité *intra-individu*), mais également d'un individu à l'autre (variabilité *inter-individu*), en opposition aux matériaux de l'ingénieurs relativement **uniformes** et **répétables**.
- **Les conditions aux limites** (section 1.1.3): les tissus et organes qui constituent un individu sont souvent en interactions constantes, et il est difficile de séparer chacun de ces composants pour en étudier le comportement en tentant de reproduire leur environnement physiologique. Ainsi, la modélisation d'un tissu (ou d'un substitut visant à le remplacer) au sein de son contexte physiologique constitue un défi en soi, qui fait appel en général à d'autres domaines de la biomécanique ou de l'ingénierie médicale (imagerie, analyse du mouvement, capteurs et instrumentation, etc...).
- **La confrontation avec les données expérimentales** (section 1.1.4) : pour alimenter des lois de comportement autant que pour valider des résultats de simulation, il est essentiel de disposer de données expérimentales fiables. Si de nombreuses méthodes expérimentales sont dorénavant bien éprouvées en mécanique du solide (mesures de champs, essais multiaxiaux, etc...), leur application en biomécanique n'est pas toujours triviale en raison de leur géométrie d'une part, et de la difficulté de reproduire leur environnement physiologique de l'autre.

Dans les prochaines sections, je présenterai de façon synthétique ces différentes spécificités du contexte du vivant, en illustrant mes propos (lorsque c'est possible) avec des exemples issus de mes propres activités de recherche.

1.1 Spécificités du contexte du vivant

1.1.1 Définition des géométries externes et des microstructures

1.1.1.1 Les méthodes d'imagerie en biomécanique

Lorsqu'il est question d'étudier un tissu biologique ou un substitut visant à le remplacer, il est nécessaire d'en définir sa géométrie extérieure (à l'échelle **macroscopique** de l'organe) et éventuellement également sa microstructure ou ses constituants (à l'échelle **mésoscopique** ou **microscopique**). Dans les deux cas, le recours à différentes méthodes d'imagerie (souvent complémentaires) est devenu incontournable, et j'y ferai régulièrement référence dans les différentes parties de ce mémoire.

Le tableau ci-dessous (Tableau 2) synthétise et illustre **différentes modalités d'imagerie** qui sont couramment utilisées pour alimenter des travaux de biomécanique. Sans viser à l'exhaustivité ni à la description détaillée des principes physiques associés, les principes généraux des techniques **qui s'inscrivent dans le cadre de mes activités de recherche** sont décrits en Annexe (Modalités d'imagerie en biomécanique, page 190), ainsi que différentes applications que j'ai pu en faire par le passé. Ces techniques incluent :

- **L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ;**
- **La tomographie à rayons X (CT) et la micro-tomographie à rayons X (μ CT) ;**
- **L'analyse de coupes histologiques ;**
- **La microscopie à force atomique (AFM)**
- **La microscopie confocale à balayage**
- **La microscopie électronique à balayage (MEB)**
- **Le scanner 3D**
- **L'imagerie par spectroscopie Raman**
- **L'élastographie ultrasonore**
- **La microscopie de seconde harmonique (SHG)**

Les **résolutions** associées à ces différentes modalités dépendent fortement de l'équipement utilisé ainsi que des conditions d'acquisition : il est difficile de dresser un état des lieux à un moment donné des résolutions qu'il est possible d'atteindre avec chacune des méthodes, tant ces spécifications évoluent vite avec le temps. Des ordres de grandeurs sont néanmoins donnés à titre indicatif dans le Tableau 2. Certaines méthodes sont très **locales** et permettent de caractériser la microstructure, la composition ou l'état de surface d'un tissu (AFM, microscopie confocale, spectroscopie Raman, μ CT) tandis que d'autres se limitent à l'échelle **macroscopique** mais permettent l'acquisition de gros volumes d'images (IRM, CT, Scanner 3D).

Il est possible en outre de classer ces modalités de différentes façons :

- Celles qui sont nécessairement **destructives** (e.g. histologie, MEB), et celles qui permettent la caractérisation *in vivo* (élastographie, IRM, Scanner 3D)
- Celles qui permettent de reconstruire un **volume 3D** (IRM, CT, AFM, Scanner 3D, microscopie confocale), et celles qui se limitent au 2D (histologie, SHG, élastographie).

Certaines de ces méthodes permettent, en plus de la géométrie, de donner accès à d'autres informations comme la **composition** (Raman, histologie) ou les **propriétés mécaniques** (AFM, élastographie).

La **combinaison** de ces différents moyens d'imagerie permet d'obtenir des informations à la fois sur la **géométrie** et sur la **microstructure** des tissus biologiques à **différentes échelles**.

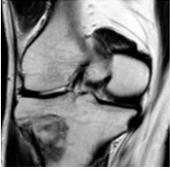
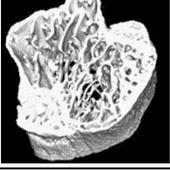
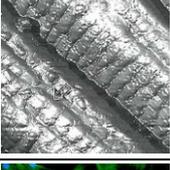
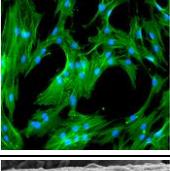
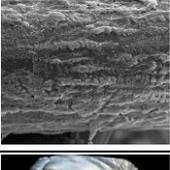
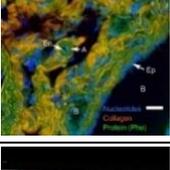
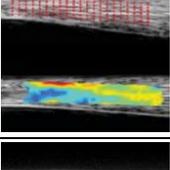
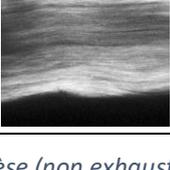
	Aperçu	Caractéristiques	Exemples de cas traités
IRM Imagerie par résonance magnétique		3D, résolution moyenne ($\approx 0.1\text{mm}$) Temps d'acquisition long Non invasif Différenciation des tissus mous	Tissus non minéralisés, imagerie des tissus mous (exemple section 2.1.2.3) Illustration : (SINGH ET AL. 2018)
CT et μCT Tomographie par rayons X		3D, résolution haute ($\mu\text{CT} \approx 1\mu\text{m}$) ou moyenne (CT $\approx 1\text{mm}$) Temps d'acquisition moyen (CT) à long (μCT) De moyennement invasif (CT) à invasif (μCT) Matériaux limités (pas de tissus mous)	Tissus minéralisés (exemple section 2.1.2.3) Illustration : (HEVERAN ET AL. 2019)
Analyse de coupes histologiques		2D très haute résolution ($\approx 0.1\mu\text{m}$) Temps de préparation long Destructif pour l'échantillon (fixation, marquage) Caractérisation des composants (tissus et cellules)	Composition d'un tissu biologique (exemple section 2.1.2.3) Illustration : (BRIEU ET AL. 2016)
AFM Microscopie à force atomique		Uniquement en surface, très haute résolution ($\approx 0.01\mu\text{m}$) Temps d'acquisition moyen, pas de préparation Non invasif pour l'échantillon	Surface d'un matériau (exemple en section 3.2.5.1) Illustration : (RASPANTI ET AL. 2002)
Microscopie confocale		2D ou 3D, haute résolution ($\approx 1\mu\text{m}$) Temps de préparation long (fixation, marquage) Invasif pour l'échantillon (marqueurs) Caractérisation des composants (tissus et cellules)	Distribution cellulaire au sein d'un tissu ou d'un biosubstitut (exemple en section 3.2.4.1) Illustration : (X. LIU ET AL. 2018)
MEB Microscopie électronique à balayage		2D, très haute résolution ($\approx 0.01\mu\text{m}$) Temps de préparation long (fixation, métallisation) Destructif pour l'échantillon Cartographie de la surface de l'échantillon	Surface d'un matériau (exemple en section 3.2.4.1) Illustration : (X. LIU ET AL. 2018)
Scanner 3D		3D, basse résolution ($\approx 1\text{mm}$) Temps d'acquisition courts Non invasif Volumes d'observations importants à très bas coût	Acquisition de segments anatomiques, détection faciale Illustration : (RUDY ET AL. 2020)
Spectroscopie Raman		2D, haute résolution ($\approx 1\mu\text{m}$) Temps d'acquisition très courts Non invasif Caractérisation des composants (tissus et cellules)	Suivi de pathologies ou de la régénération tissulaire Illustration : (WINTERHALDER & ZUMBUSCH 2015)
Elastographie		2D, résolution moyenne ($\approx 0.1\text{mm}$) Temps d'acquisition très courts Non invasif Cartographie des propriétés élastiques	Détection de modifications des propriétés élastiques Illustration : (CHERNAK & THELEN 2012)
SHG Microscopie de seconde harmonique		2D (3D), haute résolution ($\approx 1\mu\text{m}$) Temps d'acquisition courts, sans préparation Non invasif Limité aux tissus bien organisés	Structure collagénique des tissus conjonctifs Illustration : (GOULAM HOUSSEN ET AL. 2011)

Tableau 2: Synthèse (non exhaustive) des principales modalités d'imagerie utilisée en biomécanique.

1.1.1.2 Modèles sur mesure

Les différentes techniques d'imagerie rappelées précédemment permettent l'acquisition de la géométrie extérieure d'un tissu, ainsi que la caractérisation éventuelle de sa microstructure. Pour ces deux points, et à la différence des autres domaines « classiques » en ingénierie, l'une des particularités (et des difficultés) associée au domaine du vivant réside **dans la prise en compte de la forte variabilité entre individus (variabilité inter-individu) et au sein même du même individu (variabilité intra-individu** en fonction du site anatomique, de l'âge, de paramètres environnementaux, etc...). Les conclusions qui peuvent être valables pour un individu ou un tissu ne le sont par conséquent pas forcément pour un autre. Lorsqu'il s'agit d'utiliser les outils de la biomécanique pour simuler et améliorer un protocole chirurgical par exemple, ou de caractériser le comportement d'un tissu, il est donc fondamental de veiller à prendre en compte cette variabilité. Une première stratégie consiste alors à se rapprocher au plus près des réelles spécificités de chacun des individus, en s'appuyant notamment sur les moyens d'imagerie synthétisés dans le Tableau 2.

Dans ce document, le terme « **modèles sur mesure** » sera utilisé pour évoquer les différentes approches parfois également appelées « **personnalisées** », « **sujet-spécifique** » ou « **patient-spécifique** ».

Pour caractériser la géométrie de tissus afin d'en modéliser le comportement, une démarche classique consiste à les identifier **manuellement** dans un volume d'images. Cette étape est appelée **segmentation**, et illustrée en Figure 2.a à partir d'un travail que j'ai réalisé en vue de reconstruire un rocher (os temporal) artificiel pour l'apprentissages de différentes techniques chirurgicales en ORL (CHAUVELOT ET AL. 2020). Bien que de nombreux logiciels libres ou commerciaux visent à assister l'utilisateur dans la segmentation de volumes d'images volumineux, cette étape reste laborieuse et la rend incompatible avec une utilisation pratique en clinique (pour la simulation d'actes chirurgicaux notamment).

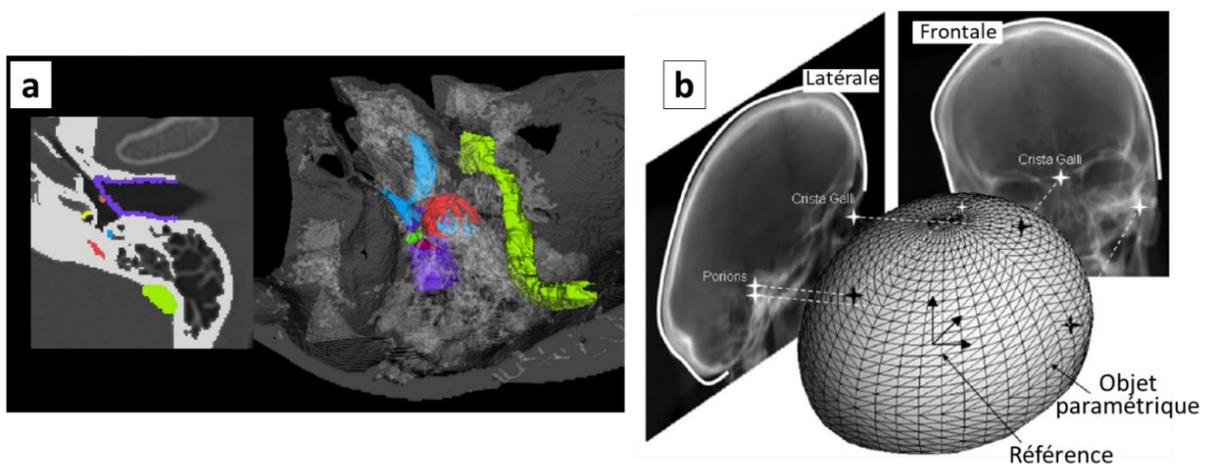


Figure 2 : Exemples de procédures d'obtention d'une géométrie 3D (a) Segmentation d'une image 3D de l'oreille interne obtenue par tomographie pour le développement d'un rocher artificiel (CHAUVELOT ET AL. 2020) (b) Recalage semi-automatique des projections 2D d'un objet 3D à partir de la déformation d'un objet paramétrique, permettant la caractérisation de la variabilité inter-individu de la géométrie de la voûte crânienne (LAURENT, JOLIVET, ET AL. 2011)

De façon alternative, il est possible de chercher à diminuer le temps nécessaire à l'opérateur en limitant le traitement du volume d'images au marquage de quelques repères anatomiques, utilisés ensuite pour **déformer un objet paramétrique**. Cet objet paramétrique vient alors s'ajuster aux points repérés *via* des techniques de déformations de maillages (ou *mesh morphing* (BUCKI ET AL. 2010; COUTEAU ET AL. 2000; SIGAL ET AL. 2008)), permettant alors de diminuer le temps nécessaire à l'opérateur et donc de se rapprocher d'une utilisation clinique. Cette méthode est illustrée en Figure 2.b à partir d'un travail que j'ai réalisé dans le but de reconstruire rapidement la géométrie de la voûte crânienne à partir d'images CT de patients : le développement de cette **méthode semi-automatique** (LAURENT, JOLIVET, ET AL. 2011) a permis notamment de reconstruire un grand nombre de géométries, et ainsi d'en évaluer la variabilité inter-individu. Cette méthode nécessite néanmoins l'acquisition d'images 3D (qui n'est évidemment pas prescrite en routine pour toutes les consultations, et peut mener à un niveau d'irradiation important dans le cas d'images CT). Le *mesh morphing* est à la base du fonctionnement du système d'imagerie par radiographie biplane basse dose EOS® (MELHEM ET AL. 2016), permettant des reconstructions 3D à partir de radiographies dans deux plans orthogonaux de l'espace en utilisant la **déformation d'objets paramétriques** basés sur des bases de données statistiques. Ce système a été en partie développé au sein de l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak (Paris) notamment grâce aux contributions initiales des professeurs Sébastien LAPORTE et François LAVASTE.

Enfin, il peut être intéressant de souligner que des moyens d'acquisitions rapides et peu coûteux (scanners 3D) sont facilement accessibles et montrent de premières validations cliniques (RUDY ET AL. 2020). L'**enveloppe externe** issue de telles acquisitions peut être ensuite utilisée pour effectuer une démarche de *mesh morphing* à partir d'un objet paramétrique, comme évoqué ci-dessus, mais sans nécessiter l'intervention d'un opérateur ni de moyens d'imagerie médicale conséquents. L'utilisation de scanners 3D permet par exemple l'évaluation rapide des géométries de segments du corps humain dans le cadre de l'analyse du mouvement (ROBERT ET AL. 2017). En revanche, étant donné que l'acquisition se limite à l'enveloppe extérieure, l'extension de cette méthode pour la détermination **entièrement automatique** de géométries de tissus profonds nécessitent une bonne compréhension de tous les tissus mous sous-cutanés et la correction de l'*artefact des tissus mous* (qui a fait récemment l'objet d'un numéro spécial I(CAMOMILLA ET AL. 2017) de *Journal of Biomechanics*). de la partie 3).

1.1.1.3 Gestion de maillages

A la suite du processus de segmentation décrit ci-dessus, la définition d'une géométrie (surfacique ou volumique) nécessite sa discrétisation spatiale appelée **maillage**, dont je soulignerai l'importance lors de la description de la méthode des éléments finis (section 1.1.4). La génération de tels maillages, ainsi que leur « nettoyage » avant utilisation, est une étape importante en biomécanique dans la mesure où les géométries sont souvent bien plus complexes que dans d'autres applications industrielles. J'ai choisi ici de ne pas détailler **les différentes méthodes de génération de ces maillages** (voxélisation, triangulation, algorithme de Voronoï, ...) car elles sortent du cadre de ce mémoire : elles seront néanmoins mises à contribution à travers des bibliothèques déjà existantes (*vtk* et *PyVista* (SULLIVAN & KASZYNSKI 2019)) dans tous les développements numérique que je développerai ensuite.

1.1.1.4 Développement de « cohortes virtuelles »

Dans la démarche évoquée ci-dessus, il est question de reconstruire une géométrie à partir des informations spécifiques obtenues par imagerie. Une approche alternative est **basée sur une analyse statistique de la variabilité inter-individu** à partir de ces géométries : elle peut alors permettre de générer par des méthodes de *mesh morphing* des géométries représentatives de la population (e.g. (LAUZERAL ET AL. 2019b; PASCOLETTI ET AL. 2021; TAYLOR ET AL. 2013), Figure 3). Ces analyses statistiques de formes (SSA pour *statistical shape analysis*) sont en général basées sur une **analyse en composantes principales** (ACP) pour détecter les principales variations géométriques. Les géométries générées sont appelées des *cohortes virtuelles*, ou encore *populations virtuelles* (Figure 3).

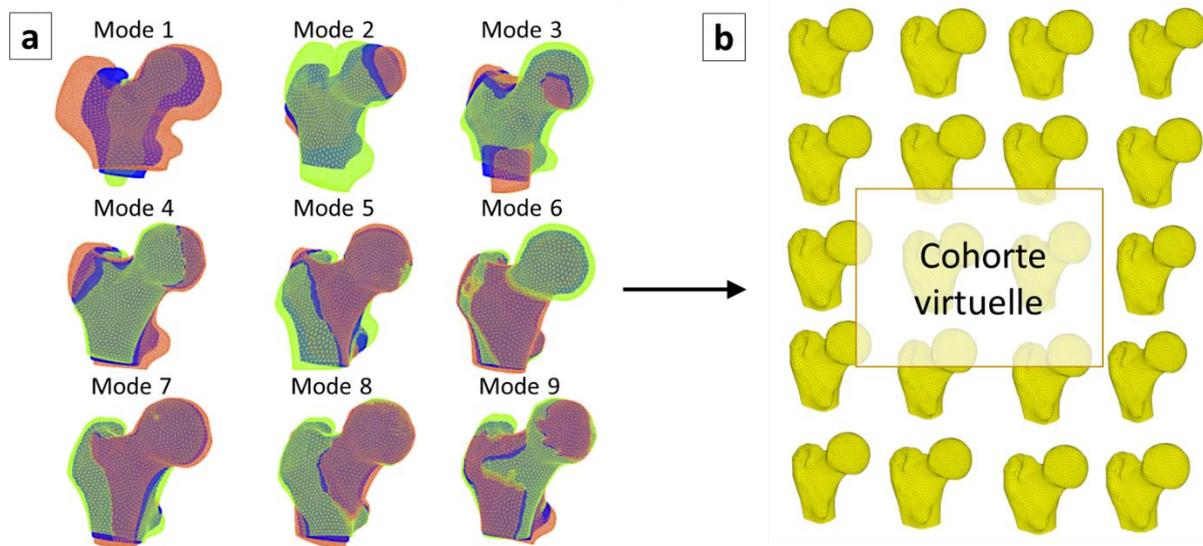


Figure 3: Exemple de génération d'une cohorte virtuelle de têtes fémorales (adapté de (PASCOLETTI ET AL. 2021)). A partir de l'analyse des modes de variations de la géométrie par analyse des composantes principales (a), une population de géométries représentatives de la variabilité inter-individu peut être générée (b).

Le recours à des simulateurs visant à représenter la variabilité inter-individu est en plein essor et permet d'envisager la modélisation *in silico* de différents traitements.

Le terme *in silico* sera employé dans la suite pour désigner un modèle basé sur la simulation numérique et/ou mathématique, plutôt que sur l'utilisation d'un modèle vivant (*in vivo*) ou sur une expérimentation en dehors du contexte naturel (*in vitro*).

Ces essais *in silico*, peuvent être désormais pris en compte par les autorités de régulation pour juger de la validité d'un nouveau traitement : les équipes des professeurs *Marco VICENCONTI* (I. BENEMERITO ET AL. 2021; VICECONTI ET AL. 2021) et *Liesbet GERIS* (AURELIE CARLIER ET AL. 2014; GERIS ET AL. 2018; MUSUAMBA ET AL. 2021), œuvrent particulièrement au développement de tels modèles. Il est alors fondamental d'apporter des éléments de validation expérimentale permettant de juger de la fiabilité de ces outils de modélisation (GERIS ET AL. 2018). Des méthodes issues de l'analyse statistique et/ou de **l'intelligence artificielle** (A. CARLIER ET AL. 2018; M MEHRIAN ET AL. 2020) (*deep learning* ou *machine learning* en particulier) sont en particulier mis à contribution de façon croissante, et occuperont sans doute une place importante à l'avenir y compris dans le domaine de la biomécanique .

1.1.2 Lois de comportement des tissus du système musculosquelettique

1.1.2.1 Remarques de notations et lois de comportement

Un **loi de comportement** permet de modéliser (et donc prédire) la relation qui lie des grandeurs intensives (souvent les contraintes) et des grandeurs extensives (souvent les déformations) au sein d'un matériau. La construction d'une loi de comportement consiste alors à définir un cadre basé sur la thermodynamique et qui fait intervenir les propriétés intrinsèques du matériau, qui seront obtenues par identification expérimentale (LATORRE & MONTANS 2020). Dans cette section, j'exposerai quelques exemples de grandes familles de lois de comportement qui sont utilisées pour décrire les tissus biologiques, en tentant d'homogénéiser les notations utilisées. Ces lois seront formulées pour un Volume Élémentaire Représentatif (VER) dans lequel la matière sera considérée continue, et dont la microstructure sera alors **homogénéisée** à l'échelle du VER. Cette notion de VER constitue un des éléments clés de la représentation qui est faite du matériau : pour les applications présentées ensuite il se situe en général à l'échelle du tissu, c'est-à-dire qu'il ne considère pas le comportement des différents éléments constitutifs de la matière mais leur comportement *effectif* ou *apparent*.

Remarque : cette section fait naturellement appel aux notions de base de **mécanique des milieux continus**, qui ne seront pas rappelées dans ce document, mais qui font l'objet de très nombreux ouvrages (COIRIER & NADOT-MARTIN 2013; HOLZAPFEL 2000; SALENÇON 2005).

Dans les paragraphes qui suivent, le choix d'une formulation **lagrangienne** faisant intervenir la configuration de référence a été fait : c'est en effet cette configuration qui est en général connue à l'issue de la définition de la géométrie comme exposé ci-dessus. La plupart des lois exposées ci-après entreront dans le cadre de l'hyperélasticité, pour lequel on peut établir le un lien entre le **tenseur des contraintes** \mathbf{S} (ici au sens de la seconde contrainte de Piola-Kirchhoff) et le **tenseur des déformations** \mathbf{E} (ici au sens du tenseur des déformations de Green-Lagrange) ou le tenseur de Cauchy-Green droit \mathbf{C} de telle sorte que :

$$\mathbf{S} = \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{E}} = 2 \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{C}} \quad \text{où} \quad \mathbf{C} = \mathbf{F}^T \cdot \mathbf{F} \quad , \quad \mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{C} - \mathbf{I}) \quad \text{et} \quad \mathbf{F} = \mathbf{u} \otimes \nabla + \mathbf{I} \quad (1)$$

Dans ces relations, \mathbf{F} est le tenseur gradient de la transformation, \mathbf{u} est le champ de déplacements, par conséquent $\mathbf{u} \otimes \nabla$ son gradient lagrangien, tandis que ψ est un potentiel thermodynamique défini par unité de volume (souvent appelé *potentiel de déformation* en hyperélasticité, ou *densité d'énergie élastique*), d'où dérive la loi de comportement du matériau. Ainsi, la définition d'une loi de comportement (purement mécanique ici) à l'échelle du VER pourra se faire en déterminant la forme du potentiel **convexe** ψ , c'est-à-dire à travers la manière dont varie la densité d'énergie élastique stockée dans le matériau en fonction de la déformation appliquée (et éventuellement d'autres variables). C'est ce qui constitue le défi lié à la définition de lois hyperélastiques : il a d'ailleurs été dit (non sans ironie) que le nombre des formes proposées est *approximativement égal au nombre de chercheurs travaillant dans le domaine* (VOLOKH 2016). La loi de comportement **élastique linéaire** correspond à un cas particulier de la relation précédente, issue du choix d'un potentiel ψ permettant de linéariser la relation contrainte-déformation : elle est généralement utilisée pour ce qui concerne la mécanique de l'os, comme on le verra plus tard en section 1.1.2.4.

Dans ce qui suit, il ne sera donc évidemment pas question de prétendre à l'exhaustivité, mais seulement de décrire certaines grandes familles de lois de comportement utilisées pour modéliser le comportement de tissus « durs » comme l'os (section 1.1.2.4) ou de tissus « mous » comme les tissus conjonctifs (section 1.1.2.3). Seules des lois de comportement pour des tissus **passifs** seront présentées, c'est-à-dire sans activité musculaire, même si des lois similaires existent pour les tissus contractiles (OHAYON ET AL. 2017). Enfin, contrairement à d'autres domaines de l'ingénierie, on notera que les effets thermiques sont rarement pris en compte dans les lois de comportement consacrées aux tissus biologiques dans la mesure où la température au sein du métabolisme subit rarement des variations importantes.

1.1.2.2 Différentes classes de modèles

Si l'objectif d'une simulation numérique est de **prédire le comportement d'une structure à partir d'un matériau connu**, la question du choix de la loi de comportement et de son domaine de validité est évidemment centrale. A l'inverse, l'objectif d'une simulation numérique peut être **d'identifier les paramètres d'une loi de comportement** à partir du comportement mesuré d'une structure, comme cela sera le cas dans la section 2.1.

Les modèles phénoménologiques visent à décrire le comportement macroscopique du tissu à partir d'une quantité limitée de paramètres à identifier, et sont souvent les plus efficaces numériquement. La priorité dans ce cas est en effet de proposer une loi simple d'utilisation et qui permet de reproduire de la meilleure façon des **résultats expérimentaux** après identification des paramètres du modèle (en faisant intervenir des méthodes d'optimisation pour cette identification). La pertinence de ces modèles est donc totalement dépendante du nombre, de la fiabilité et de la reproductivité des données expérimentales qui les alimentent (CHAGNON ET AL. 2017).

Les modèles microstructuraux tendent à relier les paramètres du modèle à l'échelle du VER à des quantités mesurables relatives à la géométrie ou aux propriétés des composants du tissu au sein du VER, à l'échelle de leur microstructure. Ils sont donc davantage adaptés par exemple à la compréhension des mécanismes de blessure et de guérison ou à la détection de pathologies (MARINO 2018), puisque l'accent est en effet mis sur la signification physique des paramètres des modèles. Si ces modèles microstructuraux peuvent paraître davantage pertinents que les précédents pour comprendre la physique d'un phénomène, ils sont néanmoins généralement plus complexes à implémenter dans un code de calcul et plus coûteux numériquement, en raison notamment des nombreux paramètres associés.

Les procédures dites « pilotées par les données », ou *data-driven*, sont en plein essor et visent à s'abstraire de l'utilisation d'un modèle (EGGERSMANN ET AL. 2019; KIRCHDOERFER & ORTIZ 2016). La procédure « WYPiWYG » (*What You Prescribe is What You Get*) est en particulier compatible avec le cadre de l'hyperélasticité (CRESPO ET AL. 2017; LATORRE & MONTANS 2013, 2014, 2020; ROMERO ET AL. 2017). Il est alors question dans ce cas de construire le potentiel élastique point par point sans avoir recours à un modèle, en reproduisant fidèlement les données expérimentales qui alimentent la procédure. Le calcul associé fait alors appel à un dialogue permanent entre l'état de déformation du tissu au sein de la simulation, et repose sur une base de données expérimentale contenant l'état de contraintes associé à cet état de déformation. Le succès de tels développements dépend donc de la qualité et de l'ampleur de la base de données expérimentale qui l'alimente.

1.1.2.3 Les tissus « mous » : comportement des tissus conjonctifs

Cette section offre un aperçu de lois de comportement pour les tissus conjonctifs, **sans prétendre à l'exhaustivité** : le lecteur intéressé pourra se référer à l'ouvrage des professeurs Yohan PAYAN et Jacques OHAYON pour davantage de détails (PAYAN & OHAYON 2017)

1.1.2.3.1 Anatomie des tissus mous et familles de modèles

Les tissus mous (que je confondrai par la suite avec le terme « *tissus conjonctifs* ») sont composés d'une matrice aqueuse, de cellules, de collagène, d'élastine, sans composant minéral (MARINO 2018) : la peau, les ligaments, les tendons, les muscles, les vaisseaux sanguins en sont des exemples. La modélisation du comportement mécanique des tissus conjonctifs constitue un vrai défi en mécanique, dans la mesure où ces tissus montrent un comportement fortement non-linéaire (HOLZAPFEL 2000; VERONDA & WESTMANN 1970), anisotrope (LAKE ET AL. 2010), viscoélastique (GANGHOFFER ET AL. 2016; KAHN ET AL. 2010; PEARSON ET AL. 2007; PIOLETTI ET AL. 1998), endommageable (D. T. FUNG ET AL. 2010), dans un contexte de grandes transformations. Ces propriétés sont des conséquences de **la structure hiérarchique et multiéchelles de ces tissus** (GUPTA ET AL. 2010; MACERI ET AL. 2010, 2010; MARINO 2018), dont un exemple d'organisation pour le ligament et/ou le tendon est donné ci-dessous (Figure 4).

De très nombreux modèles ont été proposés afin de simuler le comportement des tissus mous : **certains sont rassemblés dans le Tableau 3**. Ces modèles font généralement l'hypothèse d'incompressibilité des tissus en raison de la présence importante d'eau, et tentent de prendre en compte leur forte anisotropie due à la présence de fibres de collagène. Une attention particulière est en effet portée au collagène (plutôt qu'à l'élastine par exemple), dans la mesure où il est le constituant majoritairement responsable des propriétés mécaniques du tissu (CACHO ET AL. 2007). La réponse macroscopique **non-linéaire** (allure convexe de la courbe contrainte-déformation, Figure 5) qui est caractéristique de ces tissus conjonctifs résulte des différents mécanismes à l'œuvre lors de la déformation de ce réseau hiérarchique : alignement et mise en tension des fibres (ondulées) de collagène tout d'abord, puis élongation des fibrilles qui les constituent ensuite. Cette dernière partie est largement dépendante des liaisons biochimiques aux sous-échelles des fibrilles et des molécules de collagène (MARINO 2018), ce qui dépasse néanmoins l'échelle du tissu à laquelle je me placerai dans toute la suite.

Cette structure permet aux tissus conjonctifs de répondre de façon élastique à des déformations relativement importantes (atteignant couramment les 10% même en condition physiologique). Ainsi, c'est nécessairement dans le cadre des grandes déformations que s'inscrivent la majeure partie des modèles proposés en décrivant le comportement : des modèles **phénoménologiques** d'une part (HOLZAPFEL ET AL. 2000, 2004, 2005; KROON & HOLZAPFEL 2008; VERONDA & WESTMANN 1970) et des modèles **microstructuraux** d'autre part (CACHO ET AL. 2007; GRITZ & MESCHKE 2009; MARINO 2018; MARINO & WRIGGERS 2017; SHEARER 2015a, 2015b; SHEARER ET AL. 2017) ont été proposés. La majorité des lois de comportement utilisées s'inscrivent dans le cadre de l'hyperélasticité dont les bases viennent d'être rappelées. Dans la section suivante, je synthétiserai certaines des approches qui sont couramment adoptées pour modéliser le comportement hyperélastique des tissus mous. L'importance des données expérimentales, qui viendront alimenter, valider ou invalider ces modèles, sera notamment soulignée en section 1.1.4.

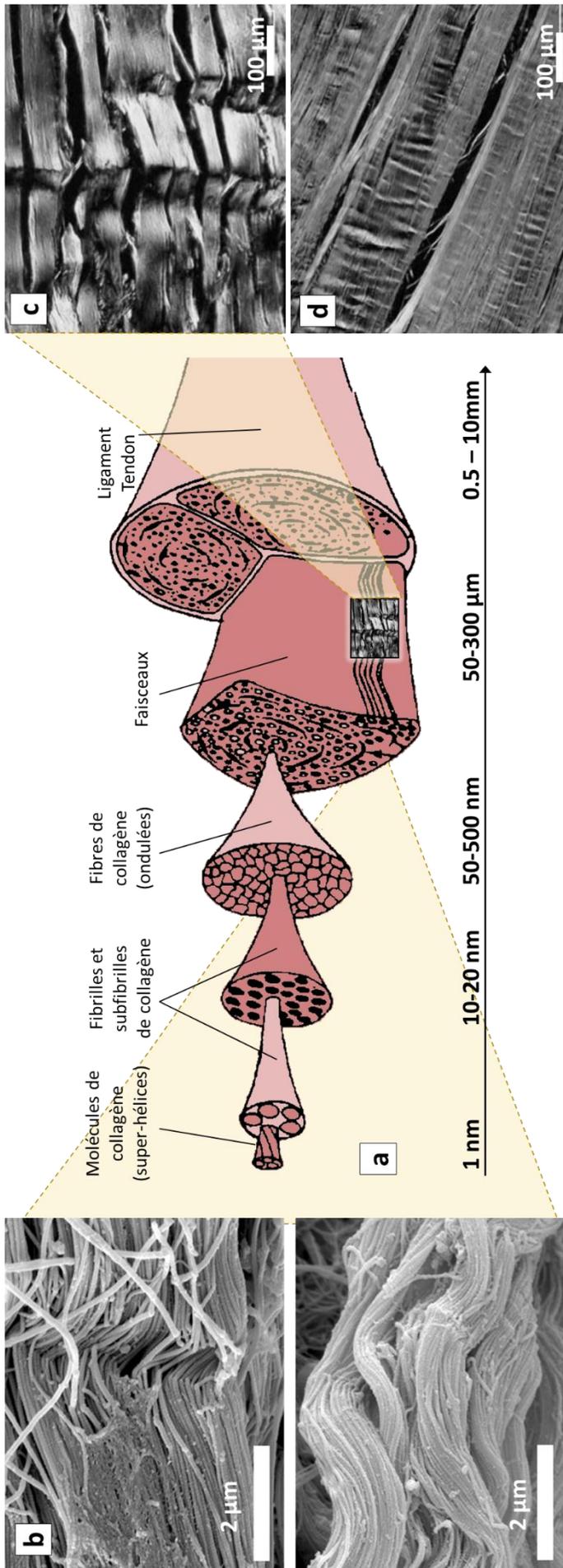


Figure 4: (a) Structure hiérarchique multiéchelles d'un tissu conjonctif particulier : le ligament et/ou le tendon. Cette structure s'étend de la molécule de collagène (nanomètre) au tissu (millimètre) (adapté de (Y. C. FUNG 1993)). A gauche (b) : structure des fibres de collagène au sein de deux parties différentes du ligament collatéral médial (images issues de MEB, adaptées de (FRANCHI ET AL. 2008)). A droite (c-d) : Illustration de la structure ondulée des fibres de collagène, avant (c) ou après (d) étirement. Microscopie en lumière polarisée d'un tendon de rat (adaptées de (FRANCHI ET AL. 2007)).

1.1.2.3.2 Modèles hyperélastiques pour les tissus mous

Dans le cadre de l'hyperélasticité, le comportement du tissu mou est entièrement décrit à travers le potentiel de déformation ψ qui dépend de l'état de déformation, caractérisé (par exemple) par \mathbf{C} . L'isotropie d'un matériau peut être prise en compte dès la formulation de la loi de comportement, en exprimant ce potentiel à travers les invariants¹ de \mathbf{C} notés I_1, I_2, I_3 , ou en fonction des trois dilatations principales $\lambda_I, \lambda_{II}, \lambda_{III}$ dont les carrés sont les valeurs propres de \mathbf{C} . Dans le cas où le matériau est incompressible ou quasi-incompressible, on cherchera à imposer le fait que le troisième invariant I_3 soit unitaire, dans la mesure où :

$$I_3 = \det \mathbf{C} = \det(\mathbf{F}^T \cdot \mathbf{F}) = J^2 \quad (2)$$

avec $J = \det \mathbf{F}$ la variation locale de volume. Il est alors courant d'introduire la décomposition $\mathbf{C} = J^{2/3} \bar{\mathbf{C}}$ de telle sorte que $\det \bar{\mathbf{C}} = 1$, qui permet de décomposer la densité ψ en une première partie ψ_{vol} correspondant à l'énergie élastique due à la variation de volume J et une seconde partie $\bar{\psi}$ correspond à la transformation isochore, de telle sorte que :

$$\psi(\mathbf{C}) = \psi_{vol}(J) + \bar{\psi}(\bar{\mathbf{C}}) \quad (3)$$

On pourra noter dans ce cas $\bar{I}_1, \bar{I}_2, \bar{I}_3$ les invariants de $\bar{\mathbf{C}}$. On notera au passage que cette hypothèse d'incompressibilité est en pratique rarement vérifiée lors des simulations en biomécanique des tissus mous, puisque l'incompressibilité parfaite pose des difficultés numériques. Les méthodes utilisées pour respecter cette condition peuvent mener néanmoins à des comportements tridimensionnels très hétérogènes et parfois aberrants (MARINO 2018).

Dans le cas des tissus conjonctifs, qui sont fibreux et donc anisotropes, on pourra introduire des pseudo-invariants² I_4, I_5, \dots, I_n relatifs à la direction des fibres (CACHO ET AL. 2007; GRITZ & MESCHKE 2009; HOLZAPFEL ET AL. 2000, 2004, 2005; KROON & HOLZAPFEL 2008; MARINO 2018; MARINO & WRIGGERS 2017; SHEARER 2015a, 2015b; SHEARER ET AL. 2017). Ces modèles formulent alors l'hypothèse forte de contributions indépendantes de la part des fibres et de la matrice, ce qui mène à décomposer ψ (ou encore $\bar{\psi}$) en deux parties distinctes :

$$\psi(\mathbf{C}) = v_{mat} \psi_{mat}(\mathbf{C}) + v_{fib} \psi_{fib}(\mathbf{C}) \text{ tel que } v_{mat} + v_{fib} = 1 \quad (4)$$

où v_{mat} et v_{fib} représentent les fractions volumiques de la matrice et des fibres respectivement. Il est également courant de considérer que la matrice (essentiellement aqueuse) correspond à une contribution purement isotrope du tissu, tandis que les fibres correspondent à une contribution anisotrope de telle sorte que :

$$\psi(\mathbf{C}) = \psi_{iso}(\mathbf{C}) + \psi_{aniso}(\mathbf{C}) \text{ avec } \psi_{iso}(\mathbf{C}) = v_{mat} \psi_{mat}(\mathbf{C}) \text{ et } \psi_{aniso}(\mathbf{C}) = v_{fib} \psi_{fib}(\mathbf{C}) \quad (5)$$

A partir de ces différentes écritures de la densité d'énergie élastique, de nombreuses lois de comportement ont été proposées afin de décrire le comportement des tissus mous : quelques-unes sont rassemblées dans le Tableau 3 ci-dessous.

¹ Ces invariants (non uniques) s'expriment généralement : $I_1 = \text{Tr } \mathbf{C}$, $I_2 = \frac{1}{2} \left((\text{Tr } \mathbf{C})^2 - \text{Tr}(\mathbf{C}^2) \right)$, $I_3 = \det \mathbf{C}$,

² Ces invariants s'expriment en général $I_{3+i}(\mathbf{C}, \mathbf{a}_i) = \mathbf{C} : (\mathbf{a}_i \otimes \mathbf{a}_i)$, $I_{3+i+1}(\mathbf{C}, \mathbf{a}_i) = \mathbf{C}^2 : (\mathbf{a}_i \otimes \mathbf{a}_i)$ avec \mathbf{a}_i la direction initiale de la i -ème famille de fibres.

Modèle	Description du potentiel de déformation
(VERONDA & WESTMANN 1970) Phénoménologique	$\psi = c_1 \left(e^{\beta(I_1-3)} - 1 \right) + c_2 (I_2 - 3) + g(I_3)$
Modèle « HGO » (Holzapfel – Gasser – Ogden) (HOLZAPFEL ET AL. 2000, 2004, 2005; KROON & HOLZAPFEL 2008) Phénoménologique	<p>$\psi = \psi_{vol}(J) + \bar{\psi}_{iso}(\bar{\mathbf{C}}) + \bar{\psi}_{aniso}(\bar{\mathbf{C}}, \mathbf{N}_1, \dots, \mathbf{N}_n)$ avec \mathbf{N}_i la direction de la famille de fibres i</p> <p>Contribution isotrope (matrice) : $\bar{\psi}_{iso}(\bar{I}_1) = \mu(\bar{I}_1 - 3)$ avec $\bar{I}_1 = Tr \bar{\mathbf{C}}$</p> <p>Contribution anisotrope (fibres), suivant le tissu considéré :</p> <p>(HOLZAPFEL ET AL. 2005) : $\bar{\psi}_{aniso}(\bar{I}_1, \bar{I}_4) = \frac{k_1}{k_2} \left(\exp \left\{ k_2 \left[(1-\kappa)(\bar{I}_1 - 3)^2 + \kappa(\bar{I}_4 - 1)^2 \right] \right\} - 1 \right)$ (une famille de fibres)</p> <p>(HOLZAPFEL ET AL. 2000, 2004) : $\bar{\psi}_{aniso}(\bar{I}_4, \bar{I}_6) = \frac{k_1}{2k_2} \sum_{i=4,6} \left(\exp \left\{ k_2 \left[(\bar{I}_i - 1)^2 \right] \right\} - 1 \right)$ (2 familles de fibres)</p> <p>(KROON & HOLZAPFEL 2008) : $\bar{\psi}_{aniso}(\bar{\mathbf{C}}, \mathbf{N}_i) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{k_1}{8a} \exp \left\{ a \left[(\bar{I}_{4i} - 1)^2 \right] \right\} - 1 \right)$ (i familles de fibres)</p>
(CACHO ET AL. 2007) Microstructural	$\psi = \psi_{mat} + \sum_{i=1}^N \psi_{fib}$ <p>avec $\begin{cases} \psi_{mat}(I_1) = \mu(I_1 - 3) \\ \psi_{fib} = \int_{\bar{\ell}}^{\lambda} \left(\frac{k}{2} (\lambda - \bar{\ell})^2 \right) \mathcal{P}(\bar{\ell}) d\bar{\ell} \end{cases}$</p> <p>avec λ la dilatation totale imposée, $\bar{\ell}$ est une description de l'ondulation des fibres, et \mathcal{P} une description statistique de la géométrie des fibres.</p>
(GRYTZ & MESCHKE 2009) Microstructural	$\psi = \psi_{mat} + \sum_{i=1}^n \frac{N_i}{N_{tot}} \psi_{fib}$ <p>avec $\begin{cases} \psi_{mat}(I_1) = \mu(I_1 - 3) \\ \psi_{fib} = \int_1^{\lambda_f} P_f(\lambda) d\lambda \end{cases}$</p> <p>où $P_f(\lambda_f)$ dépend du module d'Young E et de l'orientation des fibres θ_0, et du ratio des dimensions tissu / fibre R_0/r_0.</p>
(SHEARER 2015b) Microstructural	$\psi(\mathbf{C}) = (1 - v_{fib}) \psi_{mat}(I_1) + v_{fib} \psi_{fib}(I_4)$ <p>avec également $\psi_{mat}(I_1) = \mu(I_1 - 3)$ et :</p> $\begin{cases} \psi_{fib} = \frac{E}{6 \sin^2 \theta_0} (4\sqrt{I_4} - 3 \log(I_4) - 1/I_4 - 3) & \text{pour } 1 \leq I_4 \leq \frac{1}{\cos^2 \theta_0} \\ \psi_{fib} = E \left(2(1 - \cos^3 \theta_0)(3 \sin^2 \theta_0) \sqrt{I_4} - \frac{1}{2} \log I_4 - \frac{1}{2} \frac{\cos^2 \theta_0}{\sin^2 \theta_0} \log \frac{1}{\cos \theta_0} \right) & \text{pour } I_4 > \frac{1}{\cos^2 \theta_0} \end{cases}$ <p>où les 4 seuls paramètres à identifier sont le module d'Young E et l'orientation des fibres θ_0 à l'extérieur du tissu, ainsi que la fraction volumique de fibres v_{fib} et le module μ.</p>
(MARINO 2018; MARINO & WRIGGERS 2017) Microstructural	$\psi = v_{mat} \psi_{mat} + v_{fib} \psi_{fib}$ <p>avec $\begin{cases} \psi_{mat} = \mu(I_1 - 3) \\ \psi_{fib}(I_4) = \sum_{\alpha=1}^{n_{fib}} v_{fib} \int_1^{1+\sqrt{I_4^{(\alpha)}-1}} \int_1^{1+(\xi-1)} E_{fib}(\eta) d\eta d\xi \end{cases}$</p> <p>où $E_{fib} = E_{fib}(\sqrt{I_4^{(\alpha)}})$ est le module tangent des fibres de collagène et $\lambda_4 = \sqrt{I_4^{(\alpha)}}$ leur dilatation. Au total : 14 paramètres microstructuraux prenant en compte les non-linéarités géométriques et matérielles des fibres de collagène.</p>

Tableau 3: Quelques modèles phénoménologiques ou microstructuraux utilisés dans la littérature pour la modélisation des tissus mous conjonctifs (non exhaustif). En rouge : paramètre des modèles.

1.1.2.3.3 Comportements inélastiques

Dans les cas précédents, le comportement élastique du tissu est modélisé au moyen du potentiel de déformation $\psi(\mathbf{C})$. Or, comme rappelé ci-dessus, les tissus mous peuvent montrer également des comportements inélastiques incluant viscoélasticité (en raison de la présence d'eau), croissance/remodelage (changements de forme et/ou de propriétés), plasticité (glissement entre les fibres de collagène), et endommagement (rupture des liaisons entre fibres et molécules de collagène) (MARINO 2018). Ces deux derniers phénomènes interviennent principalement lorsque les tissus sont soumis à des chargements d'amplitudes supérieures aux chargements physiologiques. Afin d'intégrer le comportement inélastique des tissus mous dans la description de leur comportement, il est alors possible de décomposer la transformation \mathbf{F} en une partie élastique \mathbf{F}_e (décrite comme précédemment) et une partie inélastique \mathbf{F}_i faisant intervenir des variables internes et les quantités duales associées. C'est le cas par exemple dans le modèle *DNLR* historiquement développé au sein de notre équipe de Nancy (e.g. (RAHOUADJ ET AL. 2003b, 2003a)), et qui a été adapté au tendon (KAHN ET AL. 2010) (Figure 5). Une autre approche également menée dans notre équipe de recherche consiste à utiliser des méthodes d'homogénéisation en considérant une cellule unitaire composée à la fois d'une composante solide (les fibres de collagène) et d'un fluide visqueux, ce qui permet également d'aboutir à un comportement apparent non-linéaire (GANGHOFFER ET AL. 2016). Enfin, la prise en compte de la viscoélasticité par l'ajout d'une contribution visqueuse et dissipative au potentiel thermodynamique précédent a été largement décrite (e.g. (PIOLETTI ET AL. 1998; VOGEL ET AL. 2017)).

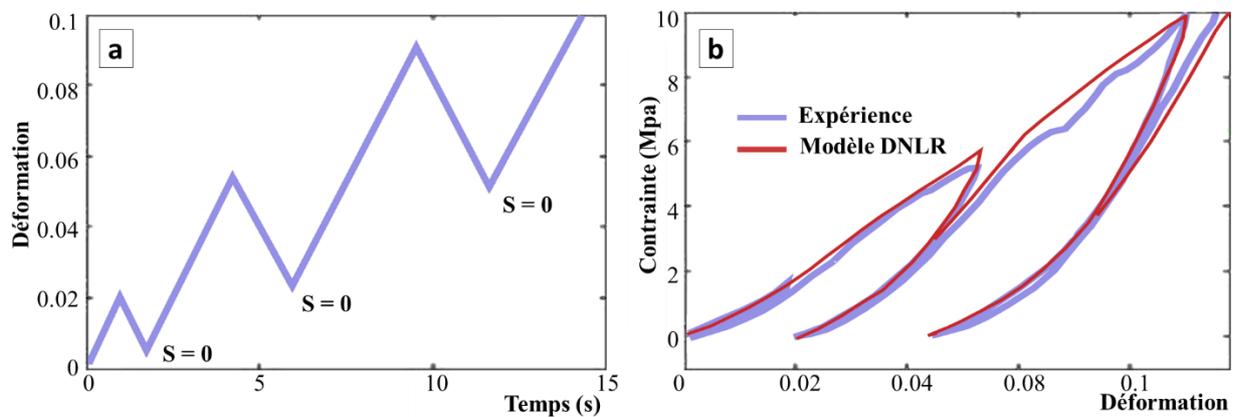


Figure 5: Exemple de mise en exergue de phénomènes non élastiques au sein du Tendon d'Achille de rat (adapté de (KAHN ET AL. 2010)). (a) Incréments de déformations imposées en fonction du temps (b) Courbe de réponse contrainte-déformation résultant de ce chargement, qui peut être approchée par le modèle DNLR développé historiquement dans notre équipe de recherche (RAHOUADJ ET AL. 2003b, 2003a).

Dans le cas de la croissance (modification de la forme) ou du remodelage (modification des propriétés), la masse volumique ρ ou l'orientation des fibres \mathbf{N}_i deviennent alors des variables internes qui doivent apparaître dans la forme donnée au potentiel thermodynamique $\psi(\mathbf{C}, \mathbf{F}_i, \rho, \mathbf{N}_i)$ (e.g. (AMBROSI ET AL. 2019; LATORRE 2020)).

1.1.2.4 Les tissus « durs » : comportement du tissu osseux

Cette section offre un aperçu de lois de comportement pour le tissu osseux, **sans prétendre à l'exhaustivité** : cette thématique a fait l'objet de très nombreux ouvrages (S.C. COWIN 2001; ÖCHSNER & WAQAR 2010) et revues de littérature (PAHR & REISINGER 2020; SABET ET AL. 2016).

1.1.2.4.1 Anatomie de l'os et famille de modèles

Dans le domaine de la biomécanique, on nomme en général « *tissus durs* » les tissus pour lesquels l'hypothèse des petites déformations peut être formulée : cette famille se réduit globalement au tissu osseux, même si d'autres tissus pourraient entrer dans ce cadre dans un certain régime de fonctionnement. Les fonctions du tissu osseux dans le métabolisme sont multiples : il assure le support structural de l'organisme, protège certaines parties vitales (crâne, cage thoracique), et constitue une réserve de cellules au sein de la moelle osseuse. La structure complexe du tissu osseux a été schématisée en Figure 6 : une distinction importante à l'échelle macroscopique d'un VER doit être faite entre l'os **trabéculaire** (Figure 6.d) et l'os **cortical** (Figure 6.e), dont la taille et la forme des pores sont radicalement différentes. Cette distinction est plus délicate à l'échelle microscopique au sein du VER si l'on exclut les porosités : dans toute la suite, on entendra par « tissu osseux » le matériau homogénéisé à l'échelle du VER, et donc à l'échelle de l'organe « os » prenant en compte les pores.

La caractérisation et la modélisation du tissu osseux représente une partie importante des travaux en biomécanique, en raison de la fréquence des fractures osseuses et des pathologies liées à l'os. Ces travaux se concentrent en général sur ses propriétés élastiques ou poroélastiques (STEPHEN C. COWIN 1999; SMIT ET AL. 2002) et anisotropes (HOFFMEISTER ET AL. 2000), sur la description de sa limite d'élasticité (BAYRAKTAR ET AL. 2004), son endommagement (CARTER & CALER 1985; HAMBLI & THURNER 2013a; HOSSEINI ET AL. 2012; JUNGSMANN ET AL. 2011), sa réponse plastique (REMACHE ET AL. 2020; ZIMMERMANN ET AL. 2011), ou encore ses propriétés dynamiques (AYAGARA ET AL. 2019; PROT ET AL. 2016) ou en fatigue (HAMBLI ET AL. 2016). Les propriétés instantanées de l'os sont des conséquences de **sa structure multiéchelles** schématisée ci-dessous (Figure 6), tandis que l'évolution de sa forme et de ses propriétés (généralement regroupées sous le terme de **remodelage**) sont dues à l'activité biologique des cellules qui le composent et qui lui permettent d'adapter sa géométrie et sa structure à son contexte mécanique (DELLA CORTE ET AL. 2020; FROST 1992; CHARLES H. TURNER 1992).

Lorsque les chargements ne sont plus physiologiques, l'os trabéculaire se comporte en compression comme un **matériau cellulaire** tels que décrit notamment par le professeur *Lorna GIBSON* (GIBSON 2005). L'os trabéculaire a été largement étudié, dans la mesure où il intervient dans les mécanismes de fractures de l'os et il constitue également le site d'insertion des implants orthopédiques (HAMBLI & THURNER 2013a). L'os cortical montre quant à lui un comportement souvent considéré comme **fragile**, avec une rupture totale qui intervient peu après la charge maximale supportée par l'échantillon. Etant donnée l'importance socio-économique centrale des fractures osseuses ou des pathologies liées à la dégénérescence osseuse, de nombreuses études ont été proposées pour prédire l'initiation et/ou la propagation de fissures au sein de l'os dans le cadre de la mécanique de l'endommagement (DAPAAH ET AL. 2020; HAMBLI & THURNER 2013a)), ou dans celui de la mécanique de la rupture (VASHISHTH 2004; Q. D. YANG ET AL. 2006).

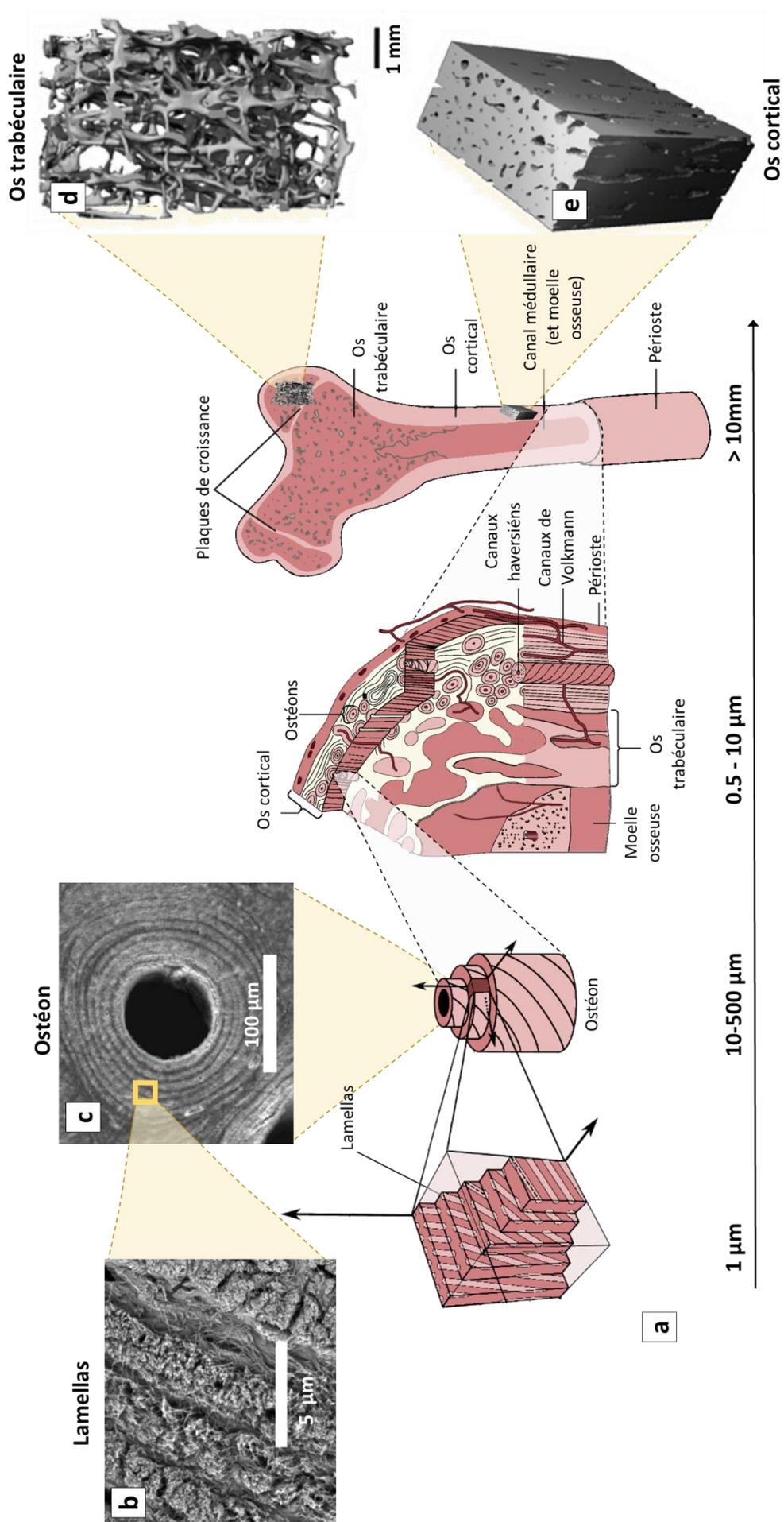


Figure 6 : (a) Structure hiérarchique multiéchelles du tissu osseux (adapté de (BARKAOUI ET AL., 2014)). A l'échelle microscopique, le tissu osseux est constitué de lamellas (a) orientées de façon concentriques, formant des ostéons (b) (images issues de MEB, adaptées de (PAZZAGLIA ET AL. 2012)). A l'échelle macroscopique, l'os peut être organisé en os trabéculaire (b) ou cortical (c) (images issues de CT, adaptées de (BOERCKEL ET AL., 2014)).

1.1.2.4.2 Quelques modèles du comportement instantané de l'os

Le choix de la loi de comportement permettant de modéliser en 3D le comportement de l'os trabéculaire et/ou cortical est loin de faire consensus, et fait l'objet de recherches actives depuis un demi-siècle. Je me contenterai ici de **fournir quelques exemples de lois de comportements** qui ont récemment été proposées pour décrire **certains des aspects du comportement du tissu osseux** (endommagement, plasticité, anisotropie, ...), et qui sont basées sur des données expérimentales. Les contributions des professeurs *Ridha HAMBLLI* et *Philippe ZYSSET* ont été particulièrement importantes dans ce domaine.

Dans le cas où le tissu est considéré élastique et linéaire (hypothèse généralement faite pour les tissus osseux sollicités dans leur régime élastique), la loi de comportement hyperélastique introduite en section précédente peut être linéarisée, et l'on adopte en général les notations $\boldsymbol{\sigma}$ (tenseur des contraintes de Cauchy, équivalente à \mathbf{S} dans ce cas) et $\boldsymbol{\varepsilon}$ (tenseur des déformations linéarisées, équivalente à \mathbf{E} dans ce cas). La loi de comportement fait alors intervenir le tenseur des modules d'élasticité \mathbf{C} (d'ordre 4) de telle sorte que :

$$\boldsymbol{\sigma} = \mathbf{C} : \boldsymbol{\varepsilon} \quad \text{avec} \quad \boldsymbol{\varepsilon} = (\mathbf{u} \otimes \nabla)^{sym} \quad (6)$$

Le tenseur des modules d'élasticité \mathbf{C} contient toutes les propriétés élastiques du milieu équivalent¹, qui peuvent être au nombre de 21 dans le cas très général (triclinique), et réduites à deux paramètres d'élasticité dans le cas où le milieu est considéré isotrope. Parmi ces deux paramètres, **le module d'Young** est le plus utilisé en raison de sa signification physique évidente (rigidité du matériau, mesuré à partir de la pente de la courbe contrainte-déformation lors d'un essai uniaxial) : les valeurs de module d'Young pour l'os cortical et trabéculaire chez l'homme sont extrêmement nombreuses et variables dans la littérature, et varient en général de quelques GPa à 25 GPa (BAYRAKTAR ET AL. 2004). Comme on le verra dans la section suivante, le module d'Young peut être corrélé à la densité du matériau. On trouve également dans la littérature des valeurs expérimentales pour les différents termes de \mathbf{C} en faisant l'hypothèse d'un matériau orthotrope, ce qui mène à l'identification de 9 paramètres matériau (HOFFMEISTER ET AL. 2000). On notera en particulier que les propriétés élastiques du tissu osseux (KEAVENY ET AL. 1994), tout comme l'évolution de son endommagement (HAMBLLI & THURNER 2013a; SZABO & THURNER 2013), ainsi que sa limite d'élasticité (BAYRAKTAR ET AL. 2004) sont **asymétriques en tension et en compression**.

Enfin, on notera que de nombreux travaux portant sur la biomécanique sont basés sur **l'homogénéisation périodique**, y compris dans notre équipe de recherche, dans le cadre de travaux encadrés par le professeur *Jean-François GANGHOFFER* (I. GODA ET AL. 2012, 2013; IBRAHIM GODA & GANGHOFFER 2015). Dans ce cadre, l'un des défis consiste à vérifier l'hypothèse de séparation des échelles entre le VER et la structure, dans la mesure où « *la longueur caractéristique entre deux travées est du même ordre de grandeur que les hétérogénéités dans le matériau et que la taille totale de l'échantillon* » (ZYSSET 2003).

¹ Remarque : cette loi classique en mécanique des milieux continus, est dite « du premier gradient » car l'on considère ici que la cinématique est entièrement définie par l'intermédiaire du gradient du champ de déplacements. Néanmoins, de nombreux modèles dits « du second gradient » sont développés dans notre équipe (GANGHOFFER & REDA 2021; IBRAHIM GODA & GANGHOFFER 2016), et permettent d'enrichir cette description de la cinématique. Dans le cadre du projet ANR ArchiMatHOS mené par le docteur *Arthur LEBEE* auquel j'ai participé, ces modèles ont été mis en œuvre pour décrire les phénomènes qui peuvent intervenir au sein de milieux architecturés : je m'arrêterai néanmoins dans toute la suite à une description classique de premier gradient.

Je m'intéresserai dans les prochains paragraphes à la prise en compte au sein de ces modèles de certaines caractéristiques du tissu osseux, qui sont intégrés dans les **quelques exemples que j'ai rassemblés au sein du Tableau 4**.

Anisotropie : le tissu osseux est par nature **anisotrope** en raison de sa microstructure (Figure 6). L'anisotropie d'une microstructure osseuse est en général prise en compte en introduisant un « *tenseur de fabrique* » (*fabric tensor* \mathbf{M}) qui peut être lié aux composantes du tenseur des modules d'élasticité \mathbf{C} (STEPHEN C. COWIN 1985; MOESEN ET AL. 2012). Le paramètre « MIL » pour *Mean Intercept Length* ou *longueur moyenne d'intersection* permet, à partir d'un traitement d'image, de déterminer ces paramètres d'anisotropie de façon équivalente au tenseur de fabrique (TABOR 2012). Ainsi dans ce cadre, la contrainte est une fonction de la densité osseuse, du tenseur de fabrique, et de la déformation $\boldsymbol{\sigma} = \boldsymbol{\sigma}(\rho, \mathbf{M}, \boldsymbol{\varepsilon})$ (STEPHEN C. COWIN 1985). Un exemple de lien entre les tenseurs \mathbf{M} et \mathbf{C} est donné dans le Tableau 4.

Endommagement : l'apparition de microfissures à l'échelle de la microstructure peut amener à une réduction des propriétés élastiques du tissu et conduire à sa rupture totale : dans le cas de l'endommagement isotrope, ces phénomènes peuvent être modélisés en introduisant une **variable d'endommagement** D de telle sorte que la relation linéaire s'écrive sous la forme $\boldsymbol{\sigma} = \mathbf{C} : \boldsymbol{\varepsilon}$ avec $\mathbf{C} = \mathbf{C}(D)$. La formulation d'une loi avec endommagement consiste alors à compléter le jeu des variables thermodynamiques avec la variable D et à ajouter une loi d'état correspondante (HAMBLLI & THURNER 2013b). L'endommagement en tension dans le tissu osseux est en général attribué à la rupture en cisaillement de la matrice organique qui séparent les fibres minéralisées et les fibres de collagène, de façon analogue au phénomène de délaminage dans les matériaux composites. Lorsque l'accumulation des microfissures se propage et mène à une fissure macroscopique, on parle alors de **fracture osseuse** (Figure 7). Ces fractures peuvent aussi être le résultat de **l'accumulation par fatigue** d'endommagement, et certains modèles visent donc à décrire la progression de cet endommagement au fur et à mesure des cycles de chargements (HAMBLLI ET AL. 2016). Deux exemples de lois d'endommagement sont donnés pour exemple dans le Tableau 4.

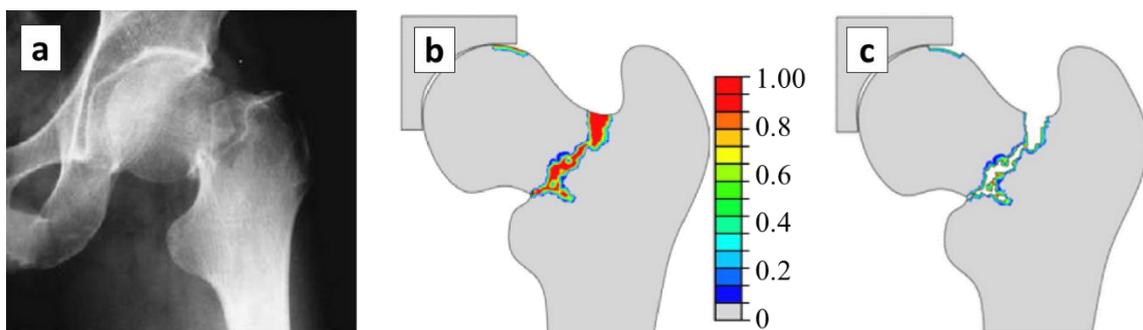


Figure 7: Exemple de simulation de la fracture osseuse par l'évolution d'une variable d'endommagement (adapté de (HAMBLLI ET AL. 2012)). (a) Exemple de radiographie de fracture du col de fémur. (b) Simulation de la distribution de la variable d'endommagement D au sein du col du fémur. (c) Ligne de fracture obtenue par suppression des zones totalement endommagées ($D=1$).

Le cadre de la mécanique de l'endommagement permet également de proposer un cadre pour la prise en compte mathématique et numérique du **remodelage osseux**, dans le

sens où l'on peut s'intéresser alors à l'évolution de la rigidité du matériau en réponse à un chargement (MENGONI & PONTHOT 2010, 2015).

Limite d'élasticité : la description de la fin du régime élastique est centrale pour permettre de prédire le risque de lésions. La limite d'élasticité est décrite au moyen d'une **surface de charge**, qui peut être construite dans l'espace des contraintes principales ou des déformations principales. La surface de charge est écrite de telle sorte que $f(\boldsymbol{\sigma})=0$ (ou $g(\boldsymbol{\varepsilon})=0$) lorsque l'état de contraintes (ou de déformation respectivement) est tel que la limite d'élasticité est atteinte. En raison de l'anisotropie de l'os et de l'asymétrie en traction/compression, des critères issus de la mécanique des matériaux composites ont été utilisés pour décrire la limite d'élasticité du tissu osseux (WOLFRAM ET AL. 2012) : un exemple de ce type de critère exprimé en fonction de M est donné dans le Tableau 4. La question de la **détection de la véritable limite d'élasticité** constitue également un défi en soi, et nécessite de mener des campagnes d'essais multiaxiaux (RINCON-KOHLI & ZYSSET 2009).

(visco)plasticité : lorsque le tissu osseux est sollicité hors de son régime physiologique, et en plus de l'endommagement dû à l'apparition de microfissures, il est possible de considérer un troisième régime plastique dû au frottement et au glissement de ces microfissures sans étendre pour autant l'endommagement (GARCIA ET AL. 2009). En plus de définir un critère pour la sortie du régime élastique comme mentionné précédemment, il s'agit alors de définir **une loi d'écrouissage** correspondant à l'évolution de la surface de charge dans le régime plastique (GARCIA ET AL. 2009; NG ET AL. 2017; WERNER ET AL. 2019). Une loi de comportement élasto-visco-plastique est souvent complexe à décrire dans le détail : je me suis donc contenté d'en donner un exemple en 1D dans le Tableau 4, permettant de reproduire le comportement uniaxial d'échantillons d'os. Etant donné que les deux phénomènes ci-dessus (endommagement et plasticité) interviennent simultanément au sein du tissu osseux sollicité en dehors son fonctionnement physiologique, de nombreuses lois élasto-plastiques endommageables ont été également décrites (GARCIA ET AL. 2009) : elles font alors intervenir deux critères, a priori différentes, pour l'apparition (et l'évolution) de la déformation plastique et de la variable d'endommagement.

1.1.2.4.3 Relations densité-élasticité pour des modèles sur mesure

Comme je le détaillerai davantage en section 2, l'hétérogénéité spatiale du tissu osseux au sein d'un os est régulièrement prise en compte en liant la distribution de sa densité (accessible par l'imagerie, comme décrit ci-dessus en section 1.1.1) à ses propriétés mécaniques. **Les modules d'élasticité sont par conséquent écrits comme une puissance de la densité apparente** (GIBSON 2005) : il n'y a en général pas consensus sur les coefficients d'une telle loi, dans la mesure où les propriétés dépendent de l'âge (AERSSENS ET AL. 1997; A.L. BOSKEY & COLEMAN 2010; FERGUSON ET AL. 2003; MIRZAALI ET AL. 2016; MUMTAZ ET AL. 2020; PATTON ET AL. 2019; WREN ET AL. 2001; ZIMMERMANN ET AL. 2011), du sexe (MUMTAZ ET AL. 2020; PATTON ET AL. 2019), du site anatomique (WILSON ET AL. 2009), ou encore de la présence éventuelle de pathologies (IWASAKI ET AL. 2015; OSTERHOFF ET AL. 2016; TUÑON-LE POULTEL ET AL. 2014). L'identification des paramètres de ces lois élasticité-densité ne font pas consensus et ont fait l'objet de **nombreuses revues de littérature** (HELGASON ET AL. 2008; NOBAKHTI & SHEFELBINE 2018; RHO ET AL. 1995; WIRTZ ET AL. 2000). Ces aspects seront abordés dans les sections suivantes, dans lesquelles je chercherai d'une part à établir une telle relation densité-élasticité par identification à partir de résultats macroscopiques (section 2.1), ou d'autre part à prédire les

propriétés macroscopiques d'un os en utilisation une relation densité-élasticité connue (section 2.2).

Réf.	Modèle	Domaine d'application
(ZYSSET 2003)	$\mathbf{C}(\rho, \mathbf{M}) = \sum_{i=1}^3 \lambda_{ii} \rho^k \mathbf{M}_i \otimes \mathbf{M}_i + \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^3 \lambda_{ij} \rho^k \mathbf{M}_i \otimes \mathbf{M}_j + \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^3 2\mu_{ij} \rho^k \mathbf{M}_i \otimes \overline{\mathbf{M}}_j$ <p>avec $\lambda_{ij} = \lambda_{ji} > 0$ et $\mu_{ij} = \mu_{ji} > 0$ des paramètres du matériau constitutif (sans porosité), \mathbf{M} le tenseur de fabrique et $\mathbf{M}_i = \mathbf{m}_i \otimes \mathbf{m}_i$ le produit tensoriel de ces vecteurs propres, ρ et la densité apparente de l'échantillon.</p>	<p>Anisotropie</p> <p>Détermination du tenseur des modules d'élasticité à partir de la caractérisation de la microstructure de l'os</p>
(WOLFRAM ET AL. 2012)	<p>Surface de charge dans l'espace des déformations $g(\boldsymbol{\varepsilon}) = \mathbf{G} : \boldsymbol{\varepsilon} + \boldsymbol{\varepsilon} : \mathbf{G} : \boldsymbol{\varepsilon}$</p> $\mathbf{G} = \sum_{i=1}^3 \left(\frac{1}{\varepsilon_{ii}^+} - \frac{1}{\varepsilon_{ii}^-} \right) \mathbf{M}_i$ $\mathbf{G} = \sum_{i=1}^3 \frac{1}{\varepsilon_{ii}^+ \varepsilon_{ii}^-} \mathbf{M}_i \otimes \mathbf{M}_i - \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^3 \frac{\xi_{ij}}{\varepsilon_{ii}^+ \varepsilon_{ii}^-} \mathbf{M}_i \otimes \mathbf{M}_j + \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^3 \frac{2}{\gamma_{ij}} \mathbf{M}_i \otimes \overline{\mathbf{M}}_j$ <p>avec \mathbf{M}_i comme ci-dessus, ε_{ii}^+ et ε_{ii}^- les déformations uniaxiales élastiques maximales en traction et compression, γ_{ij} les déformations maximales en cisaillement, et ξ_{ij} des paramètres d'interactions entre déformations.</p>	<p>Limite d'élasticité</p> <p>Détermination de la surface de charge de l'os trabéculaire</p>
(HAMBLI & THURNER 2013a)	$\boldsymbol{\sigma} = (1 - D)\mathbf{C} : \boldsymbol{\varepsilon} \quad \text{avec} \quad \begin{cases} D = 0 & ; \quad \varepsilon_{eq} \leq \varepsilon_y \\ D = k \varepsilon_{eq}^n & ; \quad \varepsilon_y < \varepsilon_{eq} < \varepsilon_f \\ D = D_C & ; \quad \varepsilon_{eq} \geq \varepsilon_f \end{cases}$ <p>avec $\varepsilon_{eq}, \varepsilon_y, \varepsilon_f$ les déformations respectivement équivalente, d'initiation de l'endommagement et à rupture (différente en tension et en compression), k, n des paramètres d'endommagement et D_C l'endommagement critique à rupture (différent en tension et en compression).</p>	<p>Endommagement</p> <p>Endommagement isotrope à l'échelle d'une seule travée d'os trabéculaire</p>
(HAMBLI ET AL. 2016)	<p>Evolution de la variable d'endommagement scalaire D en fonction de N et N_f le nombre de cycles et le nombre de cycles à rupture respectivement (différent en traction et en compression) à partir de (LEMAITRE & CHABOCHE 1985):</p> $D = 1 - \left(1 - \left(\frac{N}{N_f} \right)^{1-\alpha} \right)^{1/(1+\beta)}$ <p>avec $\alpha = 1 - \eta \left\langle \frac{\sigma_{eq} - \sigma_D}{\sigma_u - \sigma_{eq}} \right\rangle$</p> <p>$\sigma_{eq}$ est la contrainte équivalente maximale lors du chargement en fatigue, σ_D la limite en fatigue et σ_u la contrainte à rupture.</p>	<p>Accumulation de l'endommagement par fatigue</p> <p>Endommagement isotrope à l'échelle des travées</p>
(REISINGER ET AL. 2020)	<p>Modèle de Prandtl en parallèle avec un modèle de Maxwell :</p> $\begin{cases} \sigma = \sigma_{PR} + \sigma_{MX} \\ \dot{\sigma} = \dot{\sigma}_{PR} + \dot{\sigma}_{MX} \end{cases}$ $\sigma_{PR} = E_{PR} (\varepsilon - \varepsilon_p) \quad \text{et} \quad \dot{\sigma}_{MX} + \frac{E_{MX}}{\eta} \sigma_{MX} = E_{MX} \dot{\varepsilon}$ $f(\sigma_{PR}, \varepsilon_p) = \sigma_{PR} - \left(\sigma_Y + (\sigma_U - \sigma_Y) \left(1 - e^{- \varepsilon_p ^p} \right) \right)$ <p>avec σ_Y la limite d'élasticité, σ_U la contrainte maximale, ε_p la déformation plastique et η la viscosité</p>	<p>Elasto-visco-plasticité 1D</p> <p>Modèle rhéologique pour le comportement uniaxial</p>

Tableau 4: Exemples de lois de comportement pour la modélisation de l'os (non exhaustif). En rouge : paramètre des modèles. Remarque de notation: $\mathbf{A} \otimes \mathbf{B} = 1/2(A_{ik}B_{jl} + A_{il}B_{jk})\mathbf{e}_i \otimes \mathbf{e}_j \otimes \mathbf{e}_k \otimes \mathbf{e}_l$ (CURNIER ET AL. 1994)

1.1.3 Définition des chargements et conditions aux limites

J'ai brièvement présenté ci-dessus les spécificités du contexte du vivant pour ce qui concerne les géométries et les lois de comportements qui caractérisent les matériaux biologiques. Pour de nombreuses applications, il est question de replacer un tissu biologique ou un implant dans le contexte physiologique dans lequel il est amené à exercer ces fonctions. En contraste avec les conditions aux limites couramment rencontrées dans différentes applications de l'ingénieur (frontières encastrees, contact-frottement, flux de chaleur, champ de déplacements imposé, etc...), la **définition de ce contexte physiologique** dans le domaine du vivant est un défi en soi tant les conditions aux limites peuvent être complexes à déterminer. On peut alors identifier différents types d'approches, parmi lesquelles :

- **Le recours à des robots de simulation** programmés pour reproduire une cinématique physiologique sur des échantillons cadavériques équipés de jauges (S. L. WOO ET AL. 1999): l'absence d'activité musculaire, les difficultés de conservation des tissus, et la fidélité de la cinématique imposée constituent des inconvénients de cette approche. Les échantillons disponibles sont (pour des raisons évidentes) essentiellement issus de patients âgés, et sont sortis de leur contexte physiologique. L'activité musculaire peut être approchée par l'ajout de câbles en tensions (RAMIREZ ET AL. 2015) (Figure 8.a), ce qui représente cependant mal la cinétique des actions musculaires en cours de mouvement.
- **L'implantation de jauges ou de capteurs *in vivo*** dans des patients volontaires (B. D. BEYNNON & AMIS 1998), qui est rare en raison des questions éthiques évidentes qui sont alors soulevées, et qui est limitée par le caractère très local de la mesure. A titre d'exemple, des mesures locales de déformations associées à des exercices de réhabilitation classiques après une ligamentoplastie (BRUCE D BEYNNON & FLEMING 1998) (Figure 8.b) m'ont servi de conditions aux limites pour la simulation d'un substitut de ligament en conditions physiologiques (voir section 3.1) ;
- **L'imagerie *in vivo*** : l'utilisation de différentes modalités d'imagerie (IRM, échographie, tomographie) *in vivo* peut permettre de déterminer la cinématique de différents points d'intérêts visibles (KONGSGAARD ET AL. 2011; G. LI ET AL. 2005; O'BRIEN ET AL. 2010). Un couplage avec une mesure de l'activité musculaire en surface est également possible (Figure 8.c) pour enrichir cette mesure. Cette approche est néanmoins limitée par le nombre et l'accessibilité de ces points d'intérêts ;
- **Les méthodes de dynamique inverse** : le recours à des plateformes de force couplé à des méthodes d'analyse du mouvement permet de quantifier les efforts et/ou la cinématique au niveau d'une articulation éloignée des points de mesure, par une approche dite de *dynamique inverse* (FABER ET AL. 2018). Cette approche nécessite cependant de réaliser de nombreuses hypothèses (activités musculaires simplifiées, articulations parfaites, artefact de tissus mous, corps rigides, etc...) ;

- **L'instrumentation des gestes du praticien** : lorsque la mesure est difficile, les mains d'un praticien peuvent être équipées pendant un geste clinique habituel pour en déduire le comportement des tissus qui sont manipulés (SANDOZ ET AL. 2011).

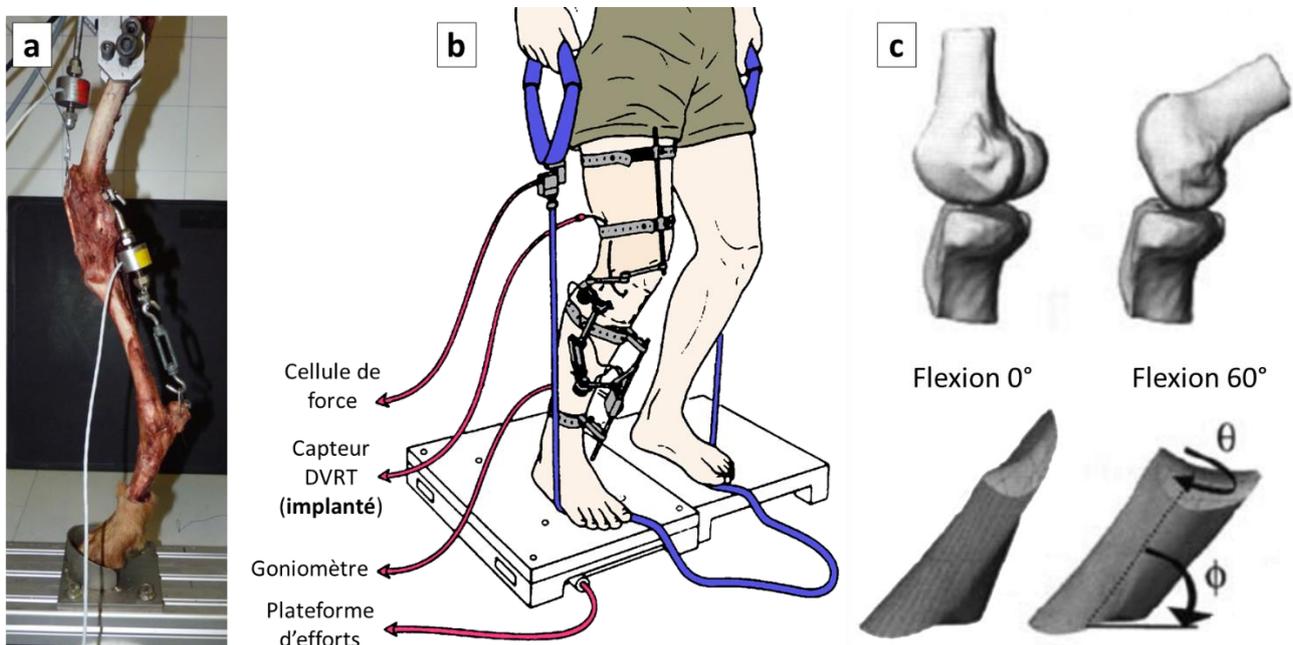


Figure 8: Exemples de protocoles expérimentaux permettant de se rapprocher du contexte physiologique des tissus à l'étude (a) Essais sur tissus canins cadavériques, issu de travaux en collaboration avec l'école vétérinaire de Liège (RAMIREZ ET AL. 2015) (b) Implantation directe de capteurs (adapté de (BRUCE D BEYNNON & FLEMING 1998)) (c) Acquisitions par imagerie 3D en cours de mouvement (adapté de (G. LI ET AL. 2005))

On observe par conséquent qu'aucune de ces approches n'est dénuée de limites. Lorsque l'environnement physiologique d'un tissu biologique doit être analysé afin de déterminer les conditions aux limites d'un modèle numérique, il est alors nécessaire d'**associer plusieurs de ces approches** en ayant conscience de leurs limites. Ceci constitue une spécificité supplémentaire de la simulation numérique en biomécanique, en comparaison à d'autres domaines de l'ingénierie où l'environnement du système à étudier est généralement davantage maîtrisé.

1.1.4 Quelques éléments de biomécanique expérimentale

1.1.4.1 Echelle macroscopique de l'organe : essais mécaniques

Notons d'abord que pour déterminer les paramètres présents dans les différentes lois de comportement présentées précédemment, il est nécessaire de recourir à des données expérimentales permettant de déterminer **les relations entre contraintes et déformations** au sein du tissu. **Plusieurs difficultés spécifiques à la biomécanique** se posent alors, par opposition aux essais expérimentaux menés dans d'autres domaines de la mécanique¹ :

- **Conditions de l'essai** : les conditions de l'essai (température, humidité, composition de l'environnement fluide, ...) doivent imiter au plus près **son environnement physiologique**. Cet environnement est le plus souvent difficile à définir et à reproduire, et peut impliquer le développement de dispositifs *ad hoc* permettant la circulation d'un milieu fluide (un exemple en Figure 9.a pour la caractérisation de l'os trabéculaire).

¹ On pourra noter à ce sujet le caractère novateur et ambitieux du projet « C4BIO » (<https://c4bio.eu/>) mené par le professeur *Nele FAMAËY* (KUL, Belgique) qui cherche à créer des consensus internationaux quant aux protocoles qui doivent être mis en place pour caractériser la loi de comportement de tissus biologiques.

Dans le cas où l'on teste une structure (un organe complet) plutôt qu'un échantillon de matériau, il peut s'agir alors de reproduire au plus proche les **chargements réels** : un exemple de caractérisation *in vitro* d'un humérus humain pour plusieurs conditions aux limites est donné en Figure 9.c. Une alternative consiste à tenter de caractériser un tissu *in vivo* comme illustré en Figure 9.d, au moyen de méthodes de mesures non invasives.

- **Définition des géométries** : l'estimation empirique de la loi de comportement exige de suivre la géométrie des échantillons en cours d'essai. Pour des essais *in vitro*, le recours à un suivi vidéo (exemple en Figure 9.a) ou à des mesures par des capteurs de déplacements (exemple Figure 9.c) est généralement réalisé. Pour des essais *in vivo* en revanche, la définition des géométries (évolution de la longueur et des sections transverses) est plus complexe : des images échographiques peuvent être utilisées (exemple en Figure 9.d)(O'BRIEN ET AL. 2010), mais sont limitées à des mesures en 2D.
- **Préhension de l'échantillon** : les essais de compression comme celui illustré en Figure 9.a, ainsi que les essais de flexions courants pour la caractérisation de l'os (voir section 2), permettent de solliciter l'échantillon par simple contact avec des surfaces rigides. En revanche, lorsqu'il s'agit d'imposer d'autres types de sollicitations ou de faire varier la position de l'échantillon comme illustré en Figure 9.c, la question **du moyen de préhension se pose**. Il s'agit en effet dans ce cas de maintenir l'échantillon en évitant tout glissement, mais sans l'endommager (M. JIANG ET AL. 2020). Ce maintien peut être réalisé en noyant ses extrémités dans des blocs de polymère (LAURENT ET AL. 2016a), au moyen de mors cryogéniques (WIELOCH ET AL. 2004), ou encore en utilisant des mors montrant des géométries spécifiques (M. JIANG ET AL. 2020) .
- **Conditions de conservation** : lorsqu'il s'agit de caractériser des tissus *in vitro*, les prélèvements sont rarement réalisés **juste avant** à l'essai. Il s'agit alors de prendre garde aux conditions de conservation des échantillons (congélation, cryogénéisation, maintien dans des bains de solution saline) pour lesquelles il n'existe pas de réel consensus malgré les effets avérés sur la réponse des tissus mous (CARO-BRETELLE ET AL. 2015).
- **Pré-conditionnement** : en raison du caractère souvent visqueux des tissus biologiques, les mesures de propriétés sont en général réalisées après **un cycle de chargements** (HAWKINS ET AL. 2009) dont les caractéristiques ne font pas consensus dans la littérature. En raison du caractère fortement non-linéaire et convexe de la courbe contrainte-déformation pour la plupart des tissus mous, la mise sous tension initiale de l'échantillon peut facilement rendre invisible une partie de la courbe de réponse et rendre difficile la comparaison entre les études.
- **Hétérogénéité des déformations** : la définition d'une relation contrainte/déformation **locale** à partir d'un essai mené à l'échelle **globale** implique de faire l'hypothèse de l'uniformité des champs de déformation au sein de l'échantillon. Or, comme on l'a vu précédemment, les tissus biologiques présentent souvent des hétérogénéités dans leur microstructure. Ainsi, même pour un échantillon aux dimensions extérieures maîtrisées (exemple en Figure 9.a), cette hypothèse peut largement fausser les résultats en ce qui

concerne l'identification d'une loi de comportement. Il est alors possible d'avoir recours à des méthodes de mesure de champs, qui font l'objet de la section suivante.

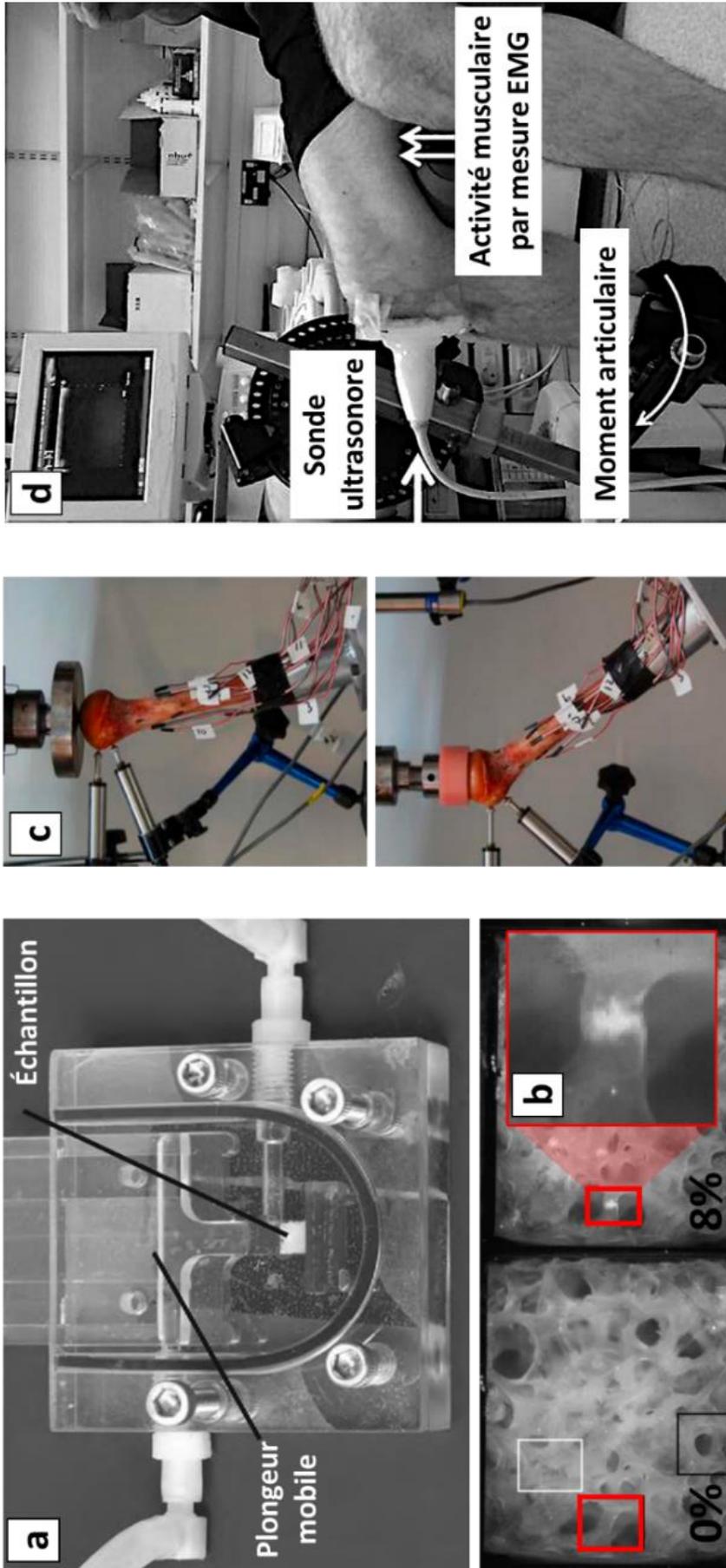


Figure 9: Exemples de méthodes de caractérisation du comportement macroscopique de tissu (a) Test de compression sur un échantillon d'os trabéculaire en conditions physiologiques, permettant de mettre notamment en exergue le phénomène de blanchiment localisé (b) lié à l'endommagement du matériau (adapté de (THURNER ET AL., 2007)). (c) Essais mécaniques in vitro de compression sur humérus pour différents types de chargements, avec mesure de déplacements (capteurs LVDT) et de déformations (jauge de déformations) (adapté de (DAHAN ET AL., 2016)). (d) Caractérisation in vivo du tendon patellaire à partir des mesures du moment articulaire (goniomètre électronique), de l'activité musculaire associée (capteurs EMG), et de la cinématique à partir du suivi de marqueurs sur des images échographiques (adapté de (O'BRIEN ET AL., 2010)).

1.1.4.2 Echelle locale de la microstructure : mesure de champs

Lors de la réalisation d'un essai mécanique en vue de caractériser la loi de comportement d'un matériau, il s'agit d'imposer un essai **macroscopique** permettant de tirer des conclusions **microscopiques** : il est néanmoins évident que les champs mécaniques sont rarement homogènes dans le cas des tissus biologiques. Ces hétérogénéités permettent de livrer des informations sur des propriétés locales des tissus, et peuvent être mises en exergue au moyen de mesures locales : c'est l'un des objectifs de la **mesure de champs**, et plus précisément de la *corrélation d'images numériques* (ou *DIC* pour *digital image correlation*). Cette méthode permet, à partir d'une suite d'images montrant des motifs facilement identifiables, de déterminer le champ de déplacement (et donc le champ de déformation) de manière locale. Le lecteur intéressé par la méthode pourra facilement s'orienter vers des revues de littératures dédiées (HILD & ROUX 2006; PAN ET AL. 2009). Un exemple d'utilisation de cette méthode est donné en Figure 10 : dans le cadre de ce travail encore en cours, j'ai cherché (avec le Pr Marc BALLIGAND et la Dr Beatrice BÖHME de l'Université de Liège) à quantifier la déformation locale à rupture de l'os cortical canin, en m'intéressant à la répartition des déformations dans l'os juste avant rupture. Les avantages de la DIC sont nombreux : elle nécessite très peu de préparation de l'échantillon, est valable quelle que soit la taille de l'échantillon et y compris pour de grandes déformations, et elle est **sans contact** (PALANCA ET AL. 2016). Elle ne permet néanmoins pas de mesure en temps réel, et nécessite de pouvoir **observer un motif identifiable avec un fort contraste**. Pour qu'un tel motif existe, l'ajout d'un « mouchetis » en surface de l'échantillon constitue la méthode classique pour un essai *in vitro* à **des échelles macroscopiques**. Ce mouchetis peut être obtenu par deux couches de peintures successives (Figure 10), ce qui est associé à un risque de délaminage entre cette couche et le tissu ; pour éviter ce risque, il est également possible de teinter localement le tissu par des marqueurs (typiquement du bleu de méthylène).

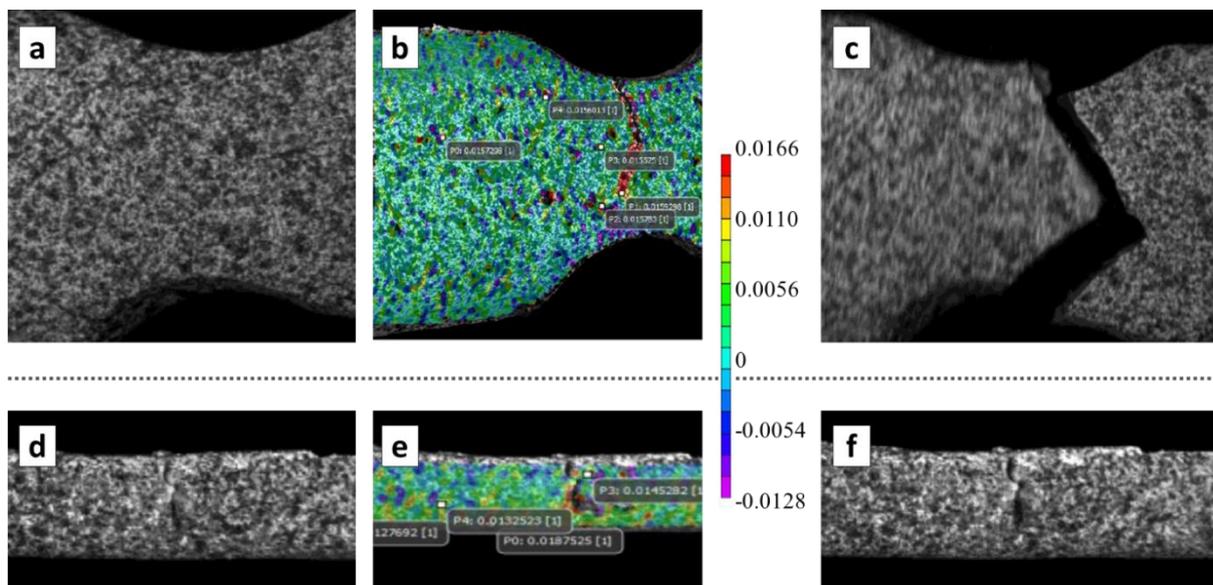


Figure 10: Exemple d'utilisation de la corrélation d'images pour quantifier la déformation à rupture de l'os canin (travail en cours). Essais réalisés sur des échantillons de traction découpés dans des humeri canins (a,b,c) et sur des radii complets canins (d,e,f) avec acquisition par caméras rapides. Les images (a) et (d) correspondent à la dernière image avant rupture, les images (b) et (e) représentent les distributions des déformations axiales obtenues par corrélation d'images, et les images (c) et (f) représentent la première image après rupture.

Il est intéressant de souligner également que des méthodes ont été proposées pour éviter cette étape d'ajout d'un mouchetis en surface de l'échantillon : par exemple, **les motifs naturellement visibles** au sein du tissu en raison du marquage des noyaux cellulaires (SCREEN ET AL. 2004) (Figure 11.a-b) ou en raison sites d'insertion des poils de la peau (ALLAIN ET AL. 2019) peuvent constituer des motifs suffisamment identifiables. Enfin, en l'absence de tels motifs naturellement identifiables, il est possible d'utiliser avantageusement le phénomène de photoblanchiment courant en microscopie par fluorescence pour tracer des motifs à très petite échelle, et permettre ainsi de caractériser très localement l'hétérogénéité des déformations (V. W. T. CHENG & SCREEN 2007)(Figure 11.c-d). Cette dernière méthode a notamment permis de mettre en exergue que la déformation locale à l'échelle des fibres de collagène pouvait être bien inférieure à la déformation imposée à l'échelle macroscopique, ce qui pourrait s'expliquer par des glissements importants entre les fibres de collagène lors de la déformation.

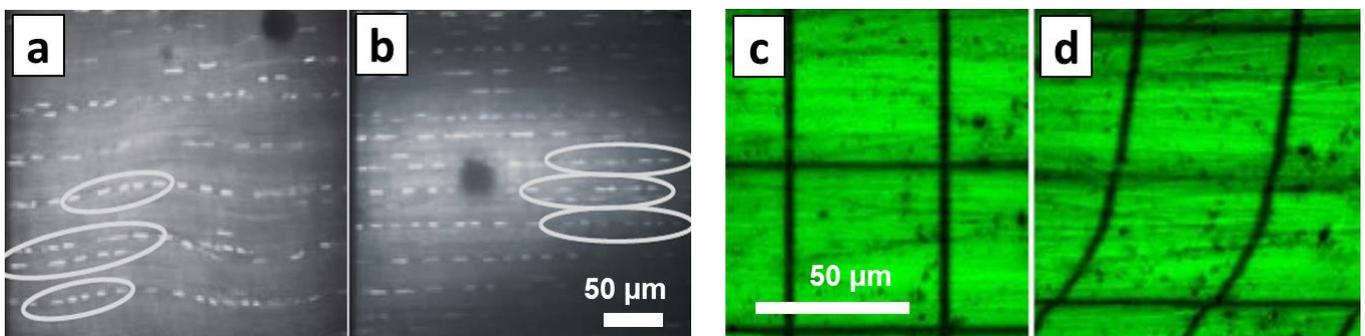


Figure 11: (a) et (b) : suivi du déplacement des noyaux cellulaires à partir d'imagerie confocale, avant (a) et après (b) l'application d'une déformation axiale de 6% (SCREEN ET AL. 2004). (c) et (d) : utilisation d'une grille obtenue par photoblanchiment pour calculer la carte de déformation, avant (c) et après (d) l'application d'une déformation axiale de 6% (V. W. T. CHENG & SCREEN 2007).

La méthode de corrélation d'images a été initialement développée en 2D (2D-DIC), tandis que les échantillons sont la plupart du temps en 3D. Les déplacements hors-plan de l'échantillon peut donc introduire une erreur affectant la qualité de la mesure. En appliquant la méthode simultanément avec plusieurs caméras, il est possible d'avoir une information 3D (3D-DIC) mais en surface au moyen de ce qu'on appelle la stéréo-corrélation (les exemples récents sont nombreux dans la littérature pour des caractérisation *in vitro* (RUSPI ET AL. 2018) ou même *in vivo* (SOLTANI ET AL. 2018)). Une telle méthode reste néanmoins limitée à une mesure **en surface**. De façon alternative, des méthodes de **corrélation d'images volumiques** (DVC pour *digital volume correlation*) ont été récemment mises au points et permettent la caractérisation du champ de déplacements en 3D à partir d'un volume d'images (BULJAC ET AL. 2018; HUSSEIN ET AL. 2012).

Dans toute cette section, j'ai présenté une synthèse de quelques-uns des enjeux liés à la caractérisation expérimentale en biomécanique, notamment pour alimenter la définition de lois de comportement. **Ces données expérimentales sont également nécessaires pour alimenter et/ou valider des simulations numériques** et en particulier les résultats issus de l'utilisation de la méthode des éléments finis, qui fait l'objet de la section suivante.

1.2 Une méthode particulière : la méthode des éléments finis

1.2.1 Rappel de la méthode pour la résolution d'un problème d'élastostatique

Dans cette section, je me contenterai de **rappeler les grandes lignes** du fonctionnement d'un code de calcul *classique* utilisant la MEF : le lecteur intéressé pourra consulter un des très nombreux ouvrages spécialisés (BELYTSCHKO ET AL. 2014; LOGG ET AL. 2012; RAO 2010).

Cette description se limitera au cas de la résolution d'un problème de **statique**, dans la mesure où les activités de recherche qui seront décrites ensuite ne font pas intervenir de phénomènes dynamiques (comme c'est le cas en biomécanique des chocs ou pour l'étude des vibrations).

Comme c'est le cas de la plupart des méthodes numériques en mécanique, la **Méthode des Éléments Finis** (MEF) permet de remplacer un système d'équations aux dérivées partielles (issu de la mécanique des milieux continus dans notre cas) par un système **discret** écrit sous forme matricielle, dont une solution numérique (approchée) peut être obtenue. Cette écriture discrétisée est le résultat d'une approximation du champ de déplacements par une suite de fonctions de bases. Suivant l'utilisation qui en est faite, la façon de présenter les grandes lignes de la MEF peut être bien différente d'un ouvrage à l'autre : on s'inscrira ici dans le cadre de la **résolution d'un problème d'élasticité statique**, en adoptant une approche classique telle que présentée par exemple par le professeur *Jean SALENÇON* (SALENÇON 2005). Il est pratique d'utiliser la méthode des puissances virtuelles et de soumettre un système isolé à champ de vitesses (ou de déplacements) **virtuel** pour dresser un bilan des puissances (ou respectivement des travaux) qui entrent en jeu pour assurer son équilibre. Dans le cas **statique**, on peut décomposer les efforts en jeu en **efforts extérieurs** d'une part (issus des conditions aux limites notamment portant sur la frontière $\partial\Omega$ et le volume Ω) et en **efforts intérieurs** d'autre part (localement décrits en faisant intervenir le tenseur des contraintes). Ces efforts intérieurs et extérieurs conduisent au travail des efforts intérieurs \mathcal{W}_{int} et extérieurs \mathcal{W}_{ext} respectivement, qui doivent respecter l'équilibre du milieu. Le champ réel \mathbf{u} est, parmi tous les champs virtuels admissibles, celui qui satisfait cet équilibre et correspond par conséquent à la solution **exacte** du problème. En notant \mathbf{t} la densité surfacique de forces à la frontière du système et \mathbf{f} le champ de forces volumiques, l'équilibre pour le champ de déplacements réel \mathbf{u} s'écrit :

$$\int_{\partial\Omega} \mathbf{t} \cdot \mathbf{u} \, da + \int_{\Omega} \mathbf{f} \cdot \mathbf{u} \, d\Omega = \frac{1}{2} \int_{\Omega} (\mathbf{S} : \mathbf{E}) \, d\Omega \quad \Rightarrow \quad \mathcal{W}_{\text{ext}} = \mathcal{W}_{\text{int}} \quad (7)$$

Le tenseur des contraintes \mathbf{S} et de déformations \mathbf{E} concernent les grandes déformations, et peuvent se ramener sous l'hypothèse des petites perturbations (HPP) à $\boldsymbol{\sigma}$ et $\boldsymbol{\varepsilon}$ respectivement, de telle sorte que :

$$\mathcal{W}_{\text{int}} = \frac{1}{2} \int_{\Omega} (\boldsymbol{\sigma} : \boldsymbol{\varepsilon}) \, d\Omega \quad \text{avec} \quad \boldsymbol{\sigma} = \mathbf{C} : \boldsymbol{\varepsilon} \quad \text{et} \quad \boldsymbol{\varepsilon} = (\mathbf{u} \otimes \nabla)^{\text{sym}} \quad (8)$$

Dans le cas hyperélastique, ce travail s'écrit évidemment comme l'intégrale volumique de la densité d'énergie élastique ou potentiel de déformation ψ .

Dans le cadre de la MEF, on cherchera à identifier une solution **approchée** du problème en tentant de **minimiser l'énergie potentielle totale** Π associé à un champ de déplacement virtuel, de façon à s'approcher de la solution exacte exposée en équation (7). La stationnarité de cette énergie potentielle totale à l'équilibre implique que pour toute perturbation (virtuelle) $\delta \mathbf{u}$ on ait :

$$\forall \delta \mathbf{u} \quad , \quad \delta \Pi(\delta \mathbf{u}) = 0 \quad \text{avec} \quad \Pi(\mathbf{u}) = \mathcal{W}_{\text{int}}(\mathbf{u}) - \mathcal{W}_{\text{ext}}(\mathbf{u}) \quad (9)$$

La **méthode des éléments finis** tire son nom du fait que la recherche du champ de déplacement approché \mathbf{u} qui vérifie au mieux cette équation en approximant ce champ de déplacements en un nombre finis de fonctions simples (méthodes de Galerkin, méthode de Raleigh-Ritz, ...) ce qui conduit à **discrétiser** le système en un nombre finis d'éléments. L'ensemble de ces éléments forme le *maillage*, et le champ de déplacement du système est décrit uniquement à travers le champ de déplacements **exprimé aux nœuds de chacun de ces éléments**. Le champ de déplacement au sein d'un élément se déduira tout simplement par interpolation des *valeurs nodales*, en utilisant des *fonctions de formes* \mathbf{N} spécifiques au type d'élément utilisé. Si l'on se place en HPP par soucis de simplicité, et en raison de cette discrétisation, l'énergie potentielle totale pour chacun des éléments peut s'écrire sous forme **matricielle** en notant $[\mathbf{q}]$ le vecteur des **degrés de liberté de l'élément**:

$$\Pi(\mathbf{q}) = \frac{1}{2} \int_{\Omega} [\boldsymbol{\varepsilon}]^T \cdot [\mathbf{C}] \cdot [\boldsymbol{\varepsilon}] d\Omega - \int_{\partial\Omega} [\mathbf{q}]^T \cdot [\mathbf{t}] da - \int_{\Omega} [\mathbf{q}]^T \cdot [\mathbf{f}] d\Omega \quad (10)$$

et la stationnarité de l'énergie potentielle totale $\delta \Pi = 0$ implique qu'à l'équilibre on ait :

$$\int_{\Omega} [\mathbf{N}]^T \cdot [\mathbf{D}]^T \cdot [\mathbf{C}] \cdot [\mathbf{D}] \cdot [\mathbf{N}] d\Omega \cdot [\mathbf{q}] = \int_{\partial\Omega} [\mathbf{N}]^T \cdot [\mathbf{t}] da + \int_{\Omega} [\mathbf{N}]^T \cdot [\mathbf{f}] d\Omega \Leftrightarrow [\mathbf{K}] \cdot [\mathbf{q}] = [\mathbf{F}] \quad (11)$$

Ainsi, le problème est dans ce cas réduit à un **système matriciel** faisant intervenir la matrice de rigidité $[\mathbf{K}]$ de l'élément, le vecteur des degrés de libertés de l'élément $[\mathbf{q}]$, et le vecteur des forces nodales équivalentes $[\mathbf{F}]$ qui contient tous les types d'efforts extérieurs (volumiques et surfaciques) appliqués à l'élément. Ce système matriciel, exprimé ici pour un seul élément, s'étend facilement à l'ensemble du maillage **par assemblage de toutes les matrices élémentaires**, de façon à ce que la résolution globale de l'équilibre puisse s'obtenir par la résolution de ce système.

En raison des grandes déformations auxquelles peuvent être soumis certains tissus biologiques (*non-linéarités géométriques*) et de leur comportement fortement non-linéaire présenté précédemment (*non-linéarités matérielles : viscoélasticité, plasticité, ...*), c'est en particulier la MEF écrite **dans un contexte de mécanique non-linéaire** qui sera utilisée dans les travaux présentés dans les sections suivantes. Dans ce cas, à la discrétisation spatiale du domaine s'ajoute une discrétisation temporelle de la résolution du système, de manière à décomposer le chargement en une suite de chargements élémentaires. La matrice de rigidité précédente devient la **matrice de rigidité tangente** qui est actualisée à chaque itération de calcul, et qui peut dépendre de **l'histoire du chargement**. En général, et dans les codes de calcul que j'ai utilisés dans les parties qui suivent, c'est la méthode numérique de *Newton-*

Raphson qui est utilisée afin de déterminer la taille des incréments permettant la convergence du calcul. Enfin, dans le cas où le calcul fait intervenir des **contacts** (ce qui sera le cas dans la majorité des études présentées dans ce qui suit), la démarche précédente s'étend simplement en ajoutant dans l'équilibre (équation (7)) le travail dû aux interactions de contact-frottements, modélisés en général par une loi de Coulomb.

Les points d'intérêt pour l'utilisateur utilisant la MEF afin de résoudre un problème d'élastostatique consistent donc à définir la géométrie du domaine (section 1.1.1 précédente) discrétisé en une série d'éléments, puis la loi de comportement du ou des matériaux qui constituent le domaine (section 1.1.2 précédente) ainsi que les conditions aux limites à sa frontière (section 1.1.3 précédente). Le choix des paramètres de la discrétisation spatiale, ou maillage (type et taille des éléments, degré d'interpolation, ...) sera particulièrement important dans la mesure où l'une des faiblesses de cette méthode est la **sensibilité au maillage** de la convergence de la solution approchée.

Dans la figure ci-dessous, la démarche d'une résolution d'un problème d'élastostatique non-linéaire par la MEF a été représentée de façon synthétique.

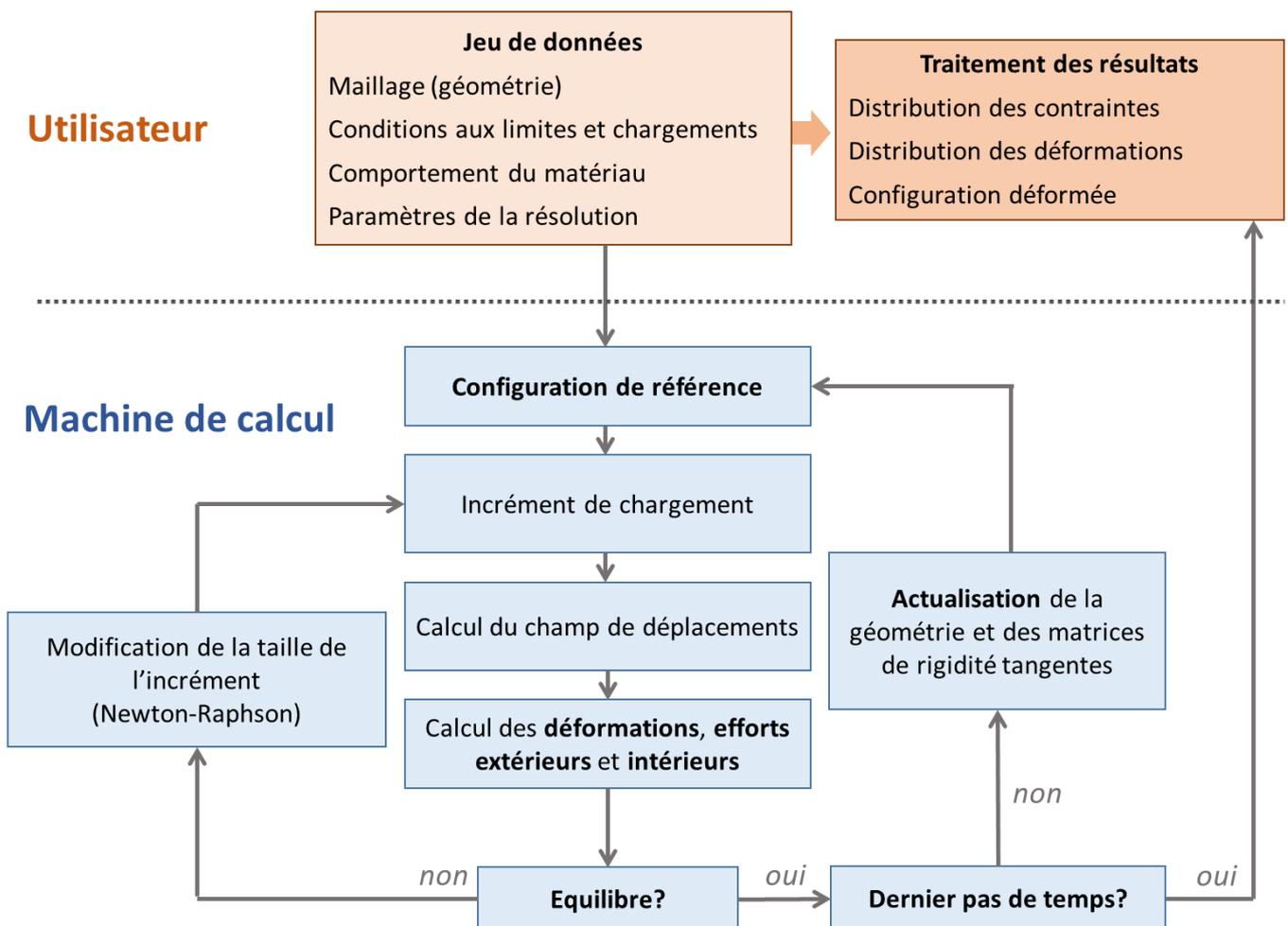


Figure 12: Synthèse de la démarche de résolution d'un problème d'élastostatique non-linéaire utilisant la Méthode des Eléments Finis (MEF)

1.2.2 Quelques exemples d'applications en biomécanique

Les exemples d'utilisations de la MEF sont très nombreux, et alimentent pour une grande partie des journaux spécialisés tels que *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* (qui totalise plus de 2500 articles publiés au moment de l'écriture de ce mémoire). Ces nombreuses applications ont également justifié le développement du code de calcul *FEBio* consacré à la biomécanique par la *University of Utah* et la *Columbia University* (MAAS ET AL. 2012). Dans cette section, je me contenterai de présenter **quelques exemples en lien avec les activités de recherche** qui font l'objet de ce manuscrit.

1.2.2.1 Concevoir des implants

L'une des applications historiques du domaine de la biomécanique a été de proposer différents **implants** adaptés aux sollicitations auxquelles ils seront soumis dans leur environnement physiologique. Dans le cas d'un implant permanent (en opposition à la médecine régénérative qui sera décrite en section 3.1), l'objectif est avant tout de remplir la fonction physiologique tout en évitant les différentes sources de dégradation extérieures (endommagement, déformations plastiques, corrosion, usure). Lors de la conception de cet implant, le défi consiste à concevoir des structures ayant des propriétés mécaniques souhaitées et prédictibles permettant de fournir **des solutions cliniquement pertinentes pour une application donnée**. Des campagnes expérimentales permettent évidemment de caractériser ces propriétés mécaniques : elles nécessitent néanmoins la fabrication préalable des échantillons et impliquent par conséquent des campagnes longues et coûteuses. De façon alternative, la **simulation numérique permet de prédire le comportement d'un implant donné en amont de sa fabrication**. Pour les raisons évoquées précédemment, parmi les différentes méthodes de simulation en biomécanique, la MEF est un outil numérique très adapté à la simulation du comportement mécanique des implants : elle n'est en effet pas limitée par la **complexité des géométries**, et permet d'intégrer des **lois de comportement** et des **conditions aux limites** a priori quelconques. Notamment, en raison de l'émergence des techniques de fabrication additive (voir section 3.1.2.2), de très nombreux travaux (y compris dans notre équipe du LEM3, *e.g.* (BARBAS ET AL. 2012; LIPINSKI ET AL. 2013)) consistent à proposer des microstructures poreuses répondant à un cahier des charges donné. Pour les applications que je décrirai dans les sections 3.2.3 et 3.3.3, il sera question de **développer des structures répondant à des cahiers des charges** issues de considérations cliniques particulières : la réparation du ligament d'une part, et le comblement osseux d'autre part (Figure 13.a-b).

La formulation à la base de la MEF, rappelée ci-dessus pour un problème purement mécanique, lui permet facilement d'intégrer d'autres phénomènes physiques, et donc de s'étendre au cas de **biosubstituts amenés à interagir avec leur environnement dans un contexte multiphysique** (diffusion de facteurs biochimiques, remodelage, modification des propriétés matérielles). Les résultats issus de telles simulations permettent d'envisager de prédire non seulement **le comportement mécanique apparent instantané** de ces biosubstituts mais aussi de tenter de prédire **son évolution dans le temps après implantation**, à condition de faire intervenir un temps physique dans les équations précédentes : comme je le présenterai ultérieurement, une solution consiste alors à mettre en place un processus itératif dans lequel la géométrie et les propriétés des matériaux d'une structure sont actualisées en fonction de l'évolution du biosubstitut.

Enfin, outre les possibilités d'utiliser la MEF pour tenter de prédire le comportement d'un implant avant qu'il ne soit mis en place, il est possible de tenter d'étudier **la façon dont il va interagir avec l'ensemble de son contexte physiologique** et de prévoir les éventuelles **conséquences sur les tissus voisins**. Cette problématique constitue de larges champs d'investigation en biomécanique musculosquelettique et/ou en biomécanique orthopédique, et les exemples d'application sont extrêmement nombreux (prothèse totale de genou ou de hanche (TAYLOR ET AL. 2013), implants pour la chirurgie du rachis (BAE ET AL. 2020) (Figure 13.c-d), implants dentaires (DIDIER ET AL. 2020), etc...)

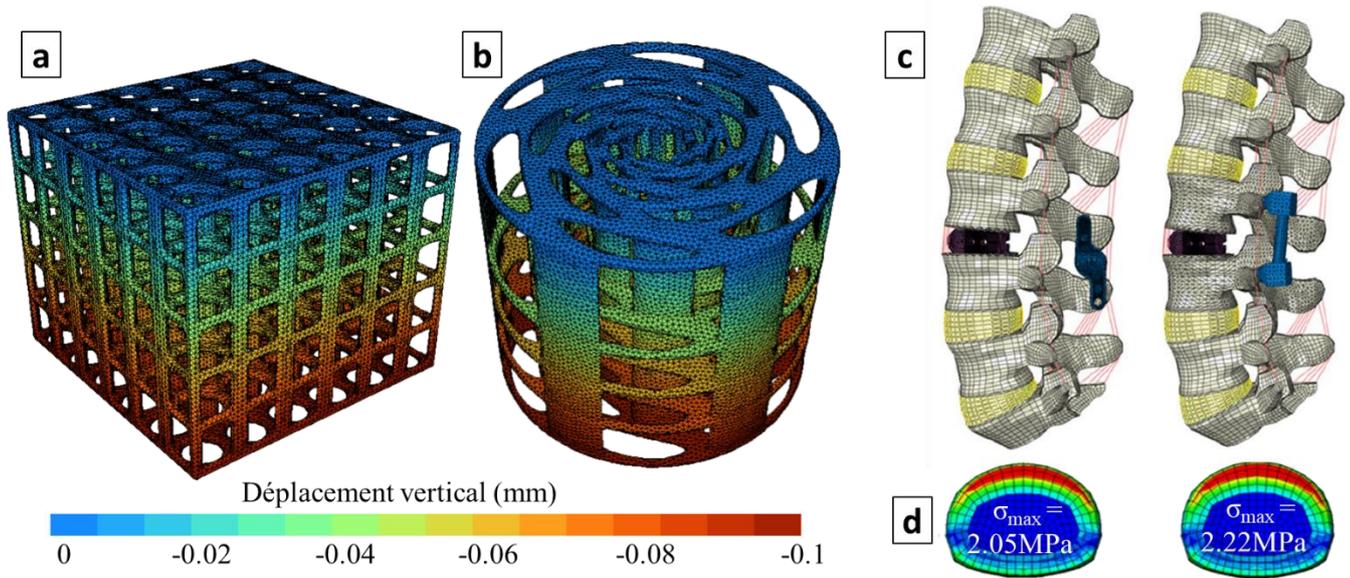


Figure 13: Exemples d'applications de la MEF pour la conception d'implants. (a-b) Simulation de la réponse en compression de différentes structures poreuses pour le comblement osseux (c) Simulation d'ajout de deux implants orthopédiques différents sur le rachis et (d) conséquences sur la répartition des contraintes de Von Mises sur le disque intervertébral supérieur (adapté de (BAE ET AL. 2020)).

1.2.2.2 Caractériser l'environnement mécanique microscopique

La MEF permet d'obtenir les différents champs d'intérêt en mécanique (déformations et contraintes) en tout point d'un maillage, et donc de caractériser le **microenvironnement mécanique à l'échelle locale**. Ce microenvironnement mécanique résulte de sollicitations macroscopiques qui peuvent entraîner d'une part une déformation de la structure et d'autre part des mouvements du fluide dans lequel la structure sera immergée. Or, **comme on le détaillera en section 3.1 en présentant quelques notions de mécanobiologie**, ce point offre un intérêt particulier dans le cas de structures qui seront amenées à être colonisées par un néo-tissu au sein du métabolisme. En effet, l'activité des cellules qui seront à l'origine de la régénération tissulaire dépend aussi fortement de ce microenvironnement mécanique. Des simulations numériques utilisant la MEF permettent donc de tenter de **prédire le comportement d'une population de cellules** au sein d'une structure soumise à des sollicitations extérieures. A titre d'exemple, des simulations visant à modéliser l'évolution d'une interface os/ligament seront présentées en section 3.2.5.2. En outre, de telles simulations permettent de tenter **d'interpréter les résultats d'observations biologiques** : par exemple, j'ai pu étudier le lien entre le micro-environnement cellulaire et l'orientation préférentielle des cellules au sein de structures quelconques (LAURENT ET AL. 2017) (Figure 14).

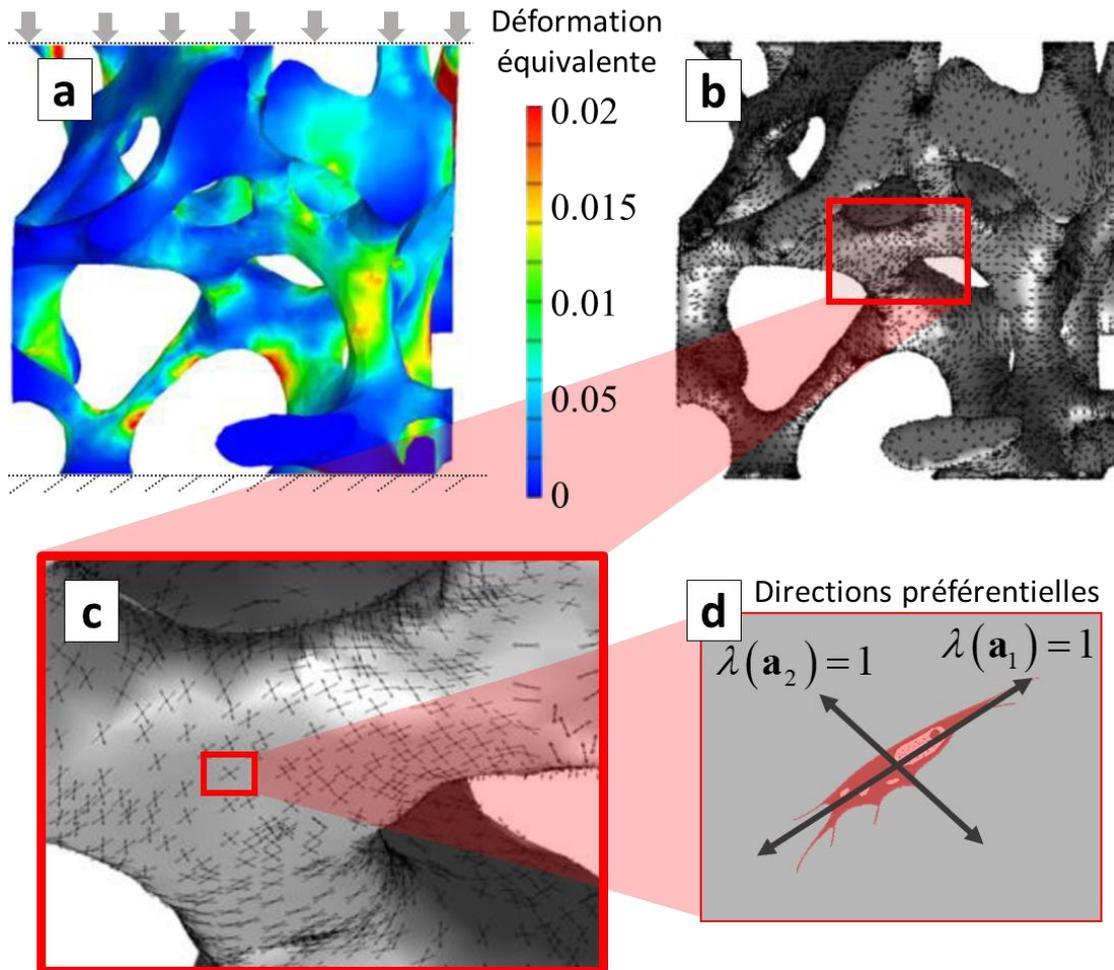


Figure 14: Exemple d'utilisation de simulation de la réponse cellulaire à un environnement mécanique (LAURENT ET AL. 2017). Dans ce travail, j'ai cherché à utiliser les résultats de simulations utilisant la MEF pour calculer les déformations en surface d'un os trabéculaire soumis à une compression (a) afin de prédire localement les directions cellulaires préférentielles (b-d). Les deux directions représentées localement en tout point du maillage en (b-c) correspondent aux directions cellulaires préférentielles (d), en partant de l'hypothèse que les cellules cherchaient à s'orienter dans la direction d'une dilatation unitaire $\lambda=1$.

1.2.2.3 Identifier les propriétés matérielles de tissus

Un dernier exemple illustratif des utilisations de la MEF en biomécanique concerne l'identification des propriétés matérielles de tissus. On peut distinguer dans ce cas deux approches : la première consiste à utiliser une **méthode inverse** afin d'identifier les **paramètres matériaux** qui permettent de **faire se correspondre l'expérience et la simulation**. Cette méthode inverse fait alors appel à la minimisation d'une fonction objectif, qui peut être par exemple la différence entre la réponse mécanique expérimentale et mesurée (comme cela sera le cas en section 2.1), ou alors la différence entre une géométrie issue de l'imagerie et une géométrie issue de la simulation par la MEF. Ce deuxième cas de figure est illustré en Figure 15.a-b pour le cas de l'identification des propriétés des certains muscles du plancher pelvien (SILVA ET AL. 2017), en rapport avec mon projet de recherche présenté en partie suivante. Dans ce cas, des images IRM permettent d'obtenir des géométries *in vivo* du tissu pour un chargement donné, qui peuvent être confrontées à des résultats de simulation correspondant à ce même chargement.

Une deuxième approche consiste à utiliser la MEF pour identifier les **propriétés apparentes** homogénéisées d'un tissu (par exemple le tenseur des modules d'élasticité complet \mathbf{C}) à partir d'une description précise de sa microstructure, en **simulant un ensemble d'essais expérimentaux**. Cette méthode a été en particulier largement utilisée pour étudier **le comportement de l'os trabéculaire** (RIEGER ET AL. 2018; WOLFRAM ET AL. 2012, 2010). En effet, l'une des difficultés expérimentales liées à la caractérisation du comportement 3D d'un échantillon de tissu osseux consiste à imposer sur un même échantillon les différents modes de sollicitations nécessaires à reconstruire \mathbf{C} , ce qu'il est possible de réaliser en simulant ces sollicitations. Cette démarche d'identification des propriétés apparentes (illustrée en Figure 15.c-d) nécessite évidemment de connaître les propriétés locales du matériau constitutif de la structure, au moyen par exemple de nanoindentation (WOLFRAM ET AL. 2010).

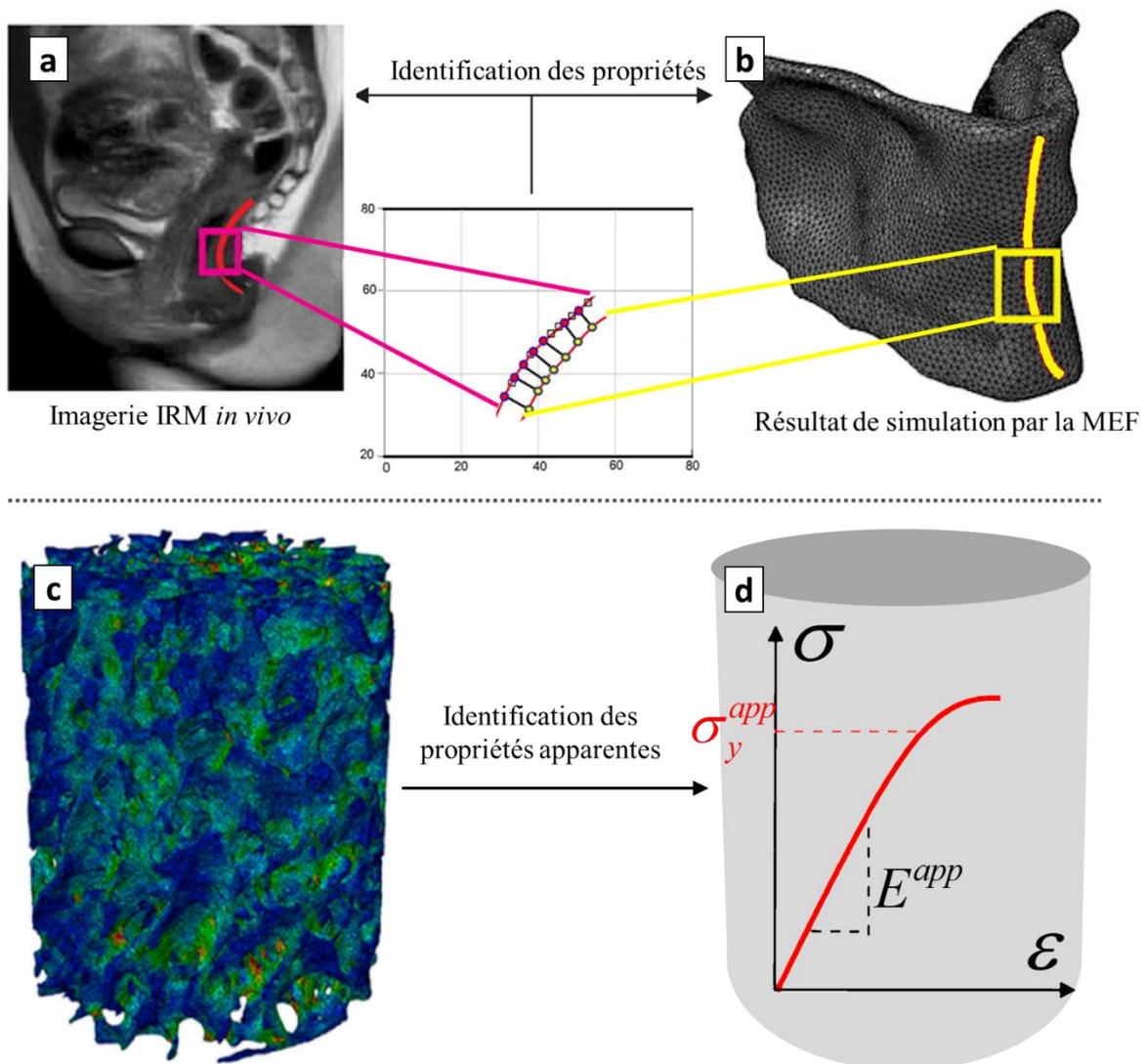


Figure 15: (a-b) Identification des propriétés matérielles de muscles pelviens (muscle élévateur de l'anus) par identification entre une image IRM (a) et les résultats de simulations utilisant la MEF (b) (adapté de (SILVA ET AL. 2017)). (c-d) Identification par la MEF des propriétés apparentes de l'os trabéculaire à partir de la connaissance de la microstructure de l'os (c) et du comportement local du matériau constitutif, permettant de reconstruire la courbe de réponse du matériau homogénéisé (d).

1.2.3 Autres méthodes et perspectives

Dans ce qui précède, je viens de dresser un aperçu du fonctionnement de la MEF dans le cas statique, ainsi que de quelques-uns de ses nombreux champs d'applications en biomécanique. Néanmoins, **la MEF est loin d'être la seule méthode de simulation numérique utilisée en biomécanique** : d'une part de nombreuses alternatives existent, et d'autre part de nombreuses extensions de la MEF sont proposées. Des avancées existent également pour ce qui concerne **l'exploitation des résultats de simulation**, de façon notamment à réduire les temps de calcul et s'orienter vers des approches utilisables en clinique. Cette section dresse un panorama de quelques-unes de ces perspectives **au moment de l'écriture de ce mémoire**.

1.2.3.1 La méthode des éléments finis étendus (X-FEM)

Pour de nombreuses applications en biomécanique, il est question d'étudier le comportement de tissus biologiques **à rupture**. Dans le cas de la fracture osseuse en particulier, il semble important de modéliser **la propagation de fissures** pour envisager des moyens de diagnostic, de prévention, ou même thérapeutiques. Or, la MEF est basée sur la mécanique des milieux **continus**, et ne permet donc pas *a priori* de simuler l'apparition ou l'évolution de **discontinuités** au sein du maillage. La mécanique de l'endommagement a été utilisée pour décrire ces phénomènes, de manière à conserver l'hypothèse de milieux continus : au-delà d'un certain seuil d'endommagement (ou de déformation) pour un élément du maillage, il est possible alors d'annuler la contribution de cet élément dans la matrice de rigidité globale du système (*killing element technique* (HAMBLI ET AL. 2012, 2016) (Figure 7). Si cette technique permet de prédire **l'initiation** d'une fissure et une certaine redistribution des contraintes autour des éléments « supprimés », elle est extrêmement sensible au maillage pour la prédiction du **trajet de propagation** d'une fissure. C'est en considérant ces limites que **la méthode des éléments finis étendus (X-FEM pour eXtended Finite Element Method)** a été développée, et appliquée à la simulation de la fracture de l'os cortical (ABDEL-WAHAB ET AL. 2012; É. BUDYN & HOC 2007; E. BUDYN ET AL. 2008; FEERICK ET AL. 2013; RODRIGUEZ-FLOREZ ET AL. 2017), comme illustré en Figure 16.

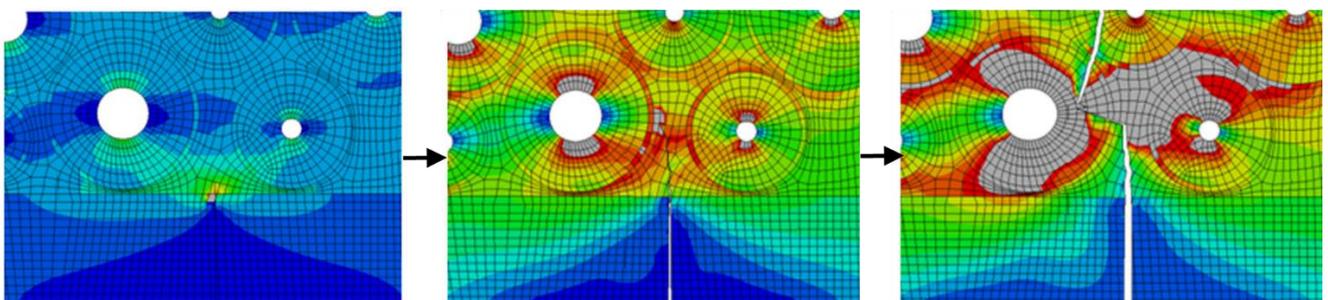


Figure 16: Propagation d'une fissure dans l'os cortical en 2D modélisée par la méthode X-FEM (adapté de (ABDEL-WAHAB ET AL. 2012))

Brièvement, la méthode X-FEM présente l'avantage de ne pas nécessiter de remaillage à chaque étape de propagation de fissure, puisque la fissure apparaît **au sein même d'un élément**. Pour ce faire, la MEF présentée ci-dessus est **enrichie** avec des degrés de liberté supplémentaires issue de la mécanique de la rupture (facteurs d'intensité de contraintes K) pour décrire l'apparition d'une **singularité**, en introduisant des fonctions de forme discontinues capables de prendre en compte cette singularité au sein de l'élément.

Aujourd'hui, la méthode est suffisamment éprouvée. Elle a été intégrée à différents codes de calculs : néanmoins, elle est pour l'instant restreinte au 2D, ce qui en constitue la principale limitation. Il est probable que son extension au 3D dans le futur ouvre de nouveaux champs d'investigation pour ce qui concerne **l'évaluation d'un risque de rupture pour l'os** à partir de la définition de sa microstructure, avec des applications d'envergure pour la prise en charge de l'ostéoporose notamment. Son utilisation pour la rupture des tissus mous est toutefois compromise par le fait qu'elle repose sur la mécanique de la rupture linéaire, peu adaptée à décrire la déchirure des tissus fibreux.

1.2.3.2 La méthode des éléments discrets (MED)

Comme illustré précédemment, la composition des tissus biologiques est multiéchelles et leur comportement macroscopique est le résultat du comportement de chacun de leurs constituants ainsi que de leurs interactions. Ainsi, de nombreux modèles microstructuraux tentent de prendre en compte cette organisation à travers la loi de comportement du **milieu continu équivalent**. Néanmoins, il est légitime de se poser la question de la **pertinence de l'hypothèse des milieux continus**, qui est à la base de la MEF et de la plupart des travaux que je présenterai dans la partie suivante. De façon alternative, l'utilisation de la **méthode des éléments discrets (MED)** (ou *DEM* pour *discrete element method*) ne formule aucune hypothèse sur la nature continue de la matière, et **postule au contraire la discontinuité de la matière** en considérant que le comportement apparent d'un matériau peut être modélisé par la somme des **contributions des éléments constitutifs et leurs interactions**. La méthode a été développée dans le même temps que la MEF par les professeurs *Peter Alan CUNDALL* et *Otto STRACK* (Imperial College de Londres) (CUNDALL & STRACK 1979), et a trouvé l'essentiel de ses applications pour l'étude des milieux granulaires (sable, roches, etc...) dans le domaine **du génie civil**. Tout comme pour la MEF, la méthode débute avec la description d'une configuration de référence représentée non pas à travers le maillage d'une géométrie continue, mais à travers un ensemble d'éléments constitutifs. Pour chaque itération de calcul, la méthode MED consiste alors à postuler une position pour chacun de ces éléments, à détecter les contacts entre eux, et les efforts d'interaction qui en résultent : la position est alors corrigée jusqu'à arriver à l'équilibre global de toutes ces forces d'interactions, en résolvant explicitement les lois fondamentales de la dynamique pour chacun de ces éléments.

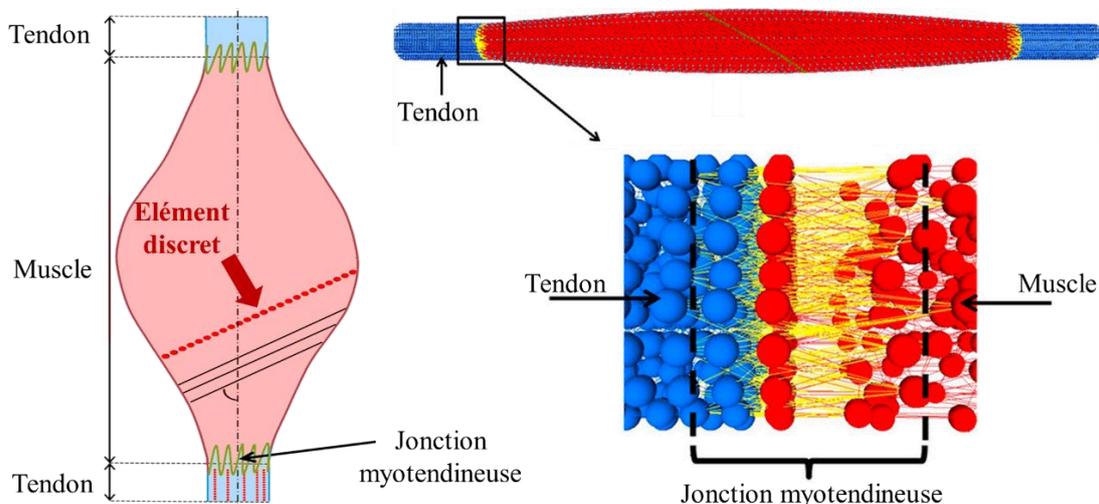


Figure 17: Modélisation d'un complexe tendon-muscle par la MED (adapté de (A. ROUX ET AL. 2016))

Elle a été récemment utilisée en biomécanique pour modéliser le comportement d'un complexe muscle-tendon sous l'impulsion du professeur *Sébastien LAPORTE* (A. ROUX ET AL. 2016; ANTHONY ROUX ET AL. 2021) (Figure 17) ou pour modéliser la pression de contact au sein d'articulations (IVAN BENEMERITO ET AL. 2020). La méthode MED semble tout à fait adaptée au cadre des matériaux fibreux **en grandes déformations**, et permet d'en décrire le comportement **jusqu'à rupture** puisqu'il est possible pour chacun des éléments (*e.g. les fibres de collagènes*) de rompre individuellement. Elle permet également de pouvoir envisager des analogies avec l'imagerie de ces tissus (population de fibres obtenues par exemple par SHG) afin de décrire au plus près leur configuration initiale. L'application de la méthode MED à **l'endommagement et la rupture des tissus mous** offre par conséquent un champ d'investigation encore peu abordé : ceci constituera une partie de mon projet de recherche présenté en section 1.2 de la partie 3 du présent mémoire.

1.2.3.3 La méthode FE^2

Comme je l'ai mentionné à plusieurs reprises, l'étude d'un tissu biologique peut mener à s'intéresser **à la fois à l'échelle macroscopique du tissu** et de ses interactions avec les tissus avoisinants, et **à l'échelle microscopique de la composition de ce tissu** pour en comprendre le comportement. Dans ce cadre, l'ajout du terme « *multiéchelles* » est devenu récurrent, voire systématique, lorsqu'il s'agit de décrire le comportement des tissus biologiques. Les approches qui font **réellement** dialoguer plusieurs échelles existent (*e.g.* (CHAN ET AL. 2010; MACERI ET AL. 2010, 2011; SANZ-HERRERA ET AL. 2009)) mais sont toutefois plus rares, et souvent très coûteuses numériquement. Dans certaines de ces approches, il est question **d'utiliser la MEF à deux niveaux différents** : d'une part, les conditions aux limites à l'échelle macroscopique impliquent certaines conditions locales à l'échelle d'un VER homogénéisé décrit par un élément du maillage : on parle d'une **étape de localisation**. D'autre part, pour cet élément, les conditions aux limites locales à l'échelle du VER peuvent faire l'objet d'une nouvelle simulation pour le calcul de l'équilibre à l'échelle de la microstructure. Cette information locale délivre donc une loi de comportement homogénéisé pour cet élément, qui conditionne le nouvel équilibre à l'échelle macroscopique : on parle d'une **étape d'homogénéisation**. Si ces deux étapes peuvent être réalisées de façon séquentielle dans le cas linéaire, elles doivent être réalisées de façon simultanée dans le cas non-linéaire (LANGE ET AL. 2021). De telles approches *multiéchelles* ou *multiniveaux* ont été en particulier appliquées à des problématiques biomécaniques pour le tissu musculaire (BREULS ET AL. 2002) ou cardiaque (OKADA ET AL. 2010). Ces approches ont été plus récemment formalisées dans la méthode FE^2 (*méthodes des éléments finis à deux échelles*), et a trouvé des applications surtout pour les matériaux composites (LANGE ET AL. 2021; RAJU ET AL. 2021; V. B. C. TAN ET AL. 2020; TIKARROUCHINE ET AL. 2021, 2018; R. XU ET AL. 2018, 2020) (Figure 18). Des procédures dites *réentrantes* doivent être alors développées, c'est-à-dire que le code de calcul doit être capable de faire « appel à lui-même » lors de la résolution. Cette méthode conserve tous les avantages de la MEF, c'est-à-dire notamment sa compatibilité avec des problèmes tridimensionnels et multiphysiques (LANGE ET AL. 2021).

Comme je l'ai mentionné précédemment, dans le cas du calcul des propriétés de l'os trabéculaire ou de substituts visant à le remplacer, de très nombreuses démarches analytiques utilisant l'homogénéisation périodique ont été proposées, mais l'hypothèse de

séparation des échelles peut être discutée (pores de l'ordre de plusieurs centaines de microns au sein de structures de l'ordre de quelques dizaines de millimètres), ainsi que l'hypothèse d'uniformité des propriétés. Par opposition à cette démarche, la méthode FE^2 ne postule pas la périodicité de la structure, et pourrait donc permettre de simuler le **comportement multiéchelles de substituts poreux** en prenant en compte les phénomènes en jeu au sein du VER (dégradation, régénération tissulaire, etc...). Cette méthode numérique est complexe mais maîtrisée au sein du LEM3 (TIKARROUCHINE ET AL. 2021, 2018; R. XU ET AL. 2018), ce qui pourra donner lieu à de nouvelles collaborations pour ce qui concerne l'étude de certaines microstructures que j'aurai l'occasion de présenter par la suite.

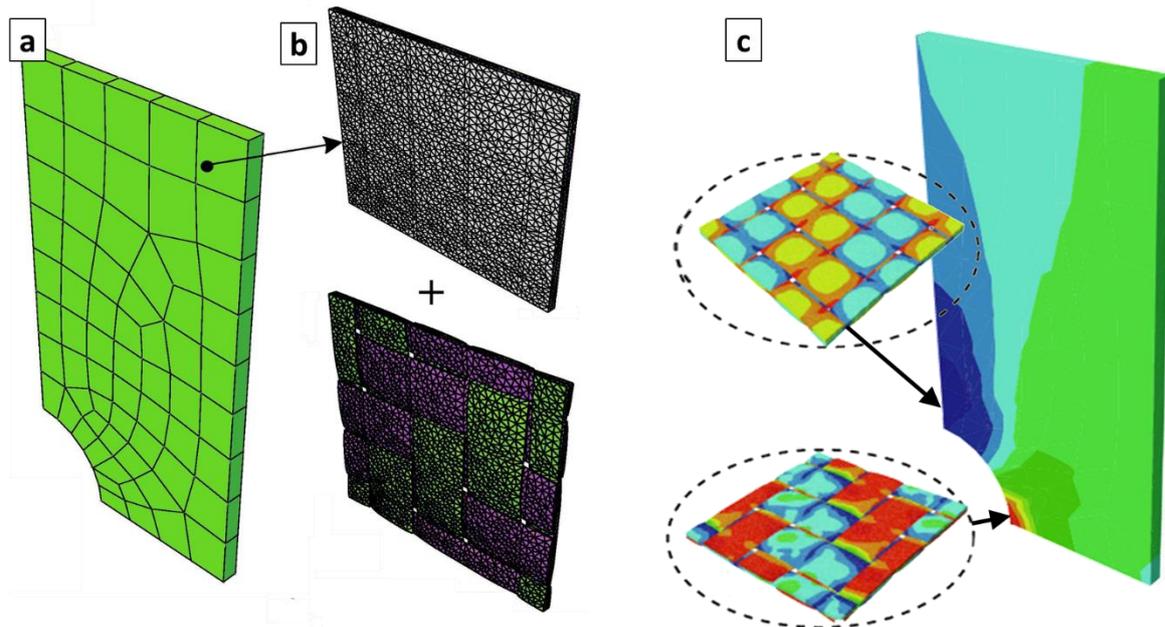


Figure 18: Exemple de modélisation multiéchelles d'un essai de traction sur une plaque composite perforée par la méthode FE^2 (adapté de (TIKARROUCHINE ET AL. 2021)). (a) Maillage à l'échelle macroscopique (b) Maillage à l'échelle microscopique, faisant apparaître la microstructure (c) Champ de contrainte aux deux échelles.

1.2.3.4 Réduction de modèles et techniques de méta-modélisation

Les temps de calculs ainsi que **certain prérequis théoriques** associées aux méthodes présentées ci-dessus les maintiennent en dehors de la clinique, et en restreignent clairement l'utilisation par des praticiens. Ainsi, l'une des perspectives majeures de la simulation numérique en biomécanique consiste à leur faciliter l'accès à la clinique notamment en **s'abstrayant le plus possible des aspects techniques** (I. BENEMERITO ET AL. 2021) et en **s'orientant vers des simulations en temps réel**. Les simulations en temps réel possèdent des applications évidentes dans des **simulateurs chirurgicaux** pour la formation des praticiens (NIROOMANDI, ALFARO, CUETO, ET AL. 2012; NIROOMANDI, ALFARO, GONZALEZ, ET AL. 2012; NIROOMANDI ET AL. 2013), et permettent d'imaginer des applications de **réalité augmentée** permettant de visualiser l'emplacement d'une lésion durant l'acte chirurgical (PHELLAN ET AL. 2021). La plupart des solutions dépassent le cadre de ce mémoire ; je me contenterai ici d'esquisser quelques méthodes qui occuperont sans doute une place centrale au sein des futures évolutions de la simulation numérique en biomécanique.

Comme cela a été décrit précédemment, la simulation sur mesure d'un acte chirurgical requiert dans un premier temps d'acquérir la géométrie exacte du patient concerné : j'ai déjà

mentionné (section 1.1.1.4 et Figure 3) comment des méthodes basées sur **l'analyse statistique d'une base de données** de géométries existantes pouvaient être utilisées pour reconstruire très rapidement une géométrie sur mesure. En revanche, la simulation numérique du risque réel chez un patient est en général associée à un temps de calcul incompatible avec la clinique. On peut dans ce cas faire appel à des techniques de **réduction de modèles**, ou de **métamodélisation**, permettant de faire appel à un « modèle de modèle » plutôt qu'à la simulation du phénomène physique réel. Pour ce faire, l'une des techniques consiste alors à réaliser dans un premier temps un vaste **plan d'expériences numériques** à partir des outils de simulation décrits précédemment, de manière à constituer une **base de données** de solutions numériques à des problèmes identifiés. Dans un second temps, différents **modèles statistiques** (dont certains ont été comparés pour la reconstruction faciale (T. WU ET AL. 2014)) sont mis à profit pour rechercher dans cette base de données préexistante la solution la plus proche du problème réel. Les apports du *machine learning* (BARKAOUI ET AL. 2014; HAMBLI 2011; PELLICER-VALERO ET AL. 2020; PHELLAN ET AL. 2021) (en particulier des **réseaux de neurones**) pour la construction et l'utilisation de telles bases de données permettent progressivement d'envisager de **mettre à la portée du clinicien des outils de simulation en temps réel**. De telles approches ont permis notamment de proposer un *jumeau numérique* du foie (LAUZERAL ET AL. 2019a; PELLICER-VALERO ET AL. 2020), de la langue (CALKA ET AL. 2021), ou encore de prédire rapidement un risque de rupture de l'os (BARKAOUI ET AL. 2014; HAMBLI 2011), et aujourd'hui ouvrent de larges champs d'investigation.

Il ne fait aucun doute que de telles méthodes deviennent omniprésentes à l'avenir dans le domaine de la simulation numérique en biomécanique. Même si je n'en ferai pas explicitement référence dans mon projet de recherche, les résultats numériques qui seront obtenus pourront être exploités par le biais de techniques de métamodélisation afin d'en augmenter la significativité pour de larges populations de patients.

Dans cette section introductive, j'ai eu l'occasion de présenter **quelques applications en biomécanique** de la simulation numérique utilisant la méthode des éléments finis, ainsi que **quelques spécificités de ces simulations liées au contexte** du vivant dans lequel elles s'inscrivent.

Dans la partie suivante, je présenterai en détail **quelques exemples issus de mes activités de recherche passées** et qui font intervenir les différents points abordés dans cette introduction.

2 Modèles sur mesure pour la caractérisation de l'os long

Comme on l'a défini précédemment, la construction d'un modèle dit « *sur mesure* » (ou encore « *patient-spécifique* », ou « *personnalisé* », ou « *sujet-spécifique* ») consiste à considérer la réelle géométrie d'un objet anatomique, ainsi que ses réelles propriétés, plutôt que de faire l'hypothèse d'une géométrie ou de propriétés moyennes. Dans cette première section, je vais détailler deux contextes cliniques dans lesquels j'ai eu à développer de tels modèles.

Dans une première partie, je détaillerai une démarche que j'ai eu récemment l'occasion de mener dans le but **d'identifier des propriétés de tissus** par méthode inverse. Ce travail est le résultat du projet « *ESCALE* » réalisé en 2020-2021 en réponse à un appel à projet « interdisciplinarité » de l'Université de Lorraine. Il est issu d'une collaboration entre notre équipe de biomécanique du LEM3 (en particulier le docteur *Adrien BALDIT*), une équipe de biologistes (Dr *Hervé KEMPF*, *Alexandre MARANO*, Dr *Arnaud BIANCHI*, IMoPA, Nancy) et équipe d'imagerie des milieux poreux (Dr *Jean-Christophe PERRIN* et Dr *Maude FERRARI*, LEMTA, Nancy) **que j'ai eu l'occasion de fédérer autour de ce projet pluridisciplinaire**.

Dans une seconde partie, je décrirai un travail que j'ai réalisé dans le but **d'aider à la prise de décision** dans le domaine de la chirurgie orthopédique vétérinaire. Ce travail est le résultat d'une collaboration entre chirurgiens vétérinaires (Pr *Marc BALLIGAND* et Dr *Beatrice BOEHME*, clinique vétérinaire de l'Université de Liège, Belgique) et une équipe de mécanique numérique (Pr *Jean-Philippe PONTHOT* et Dr *Luc PAPELEUX*, Department of Aerospace and Mechanical Engineering, Université de Liège, Belgique), **collaboration que j'ai eu l'occasion de fédérer durant mes travaux de post-doctorat** de 2012 à 2013. J'ai ensuite poursuivi ces travaux concernant **l'ostéosynthèse des os longs dans un contexte de chirurgie vétérinaire** après mon recrutement en tant que maître de conférences, et une synthèse de l'ensemble des développements effectués sera donnée ici. Cette thématique a notamment fait l'objet du stage de M2 de *Jolanthe VERWAERDE*, et fait encore aujourd'hui l'objet de développements à l'Université de Liège auxquels je continue de participer.

2.1 Caractérisation du tissu osseux en cours de minéralisation

2.1.1 Contexte clinique : la minéralisation osseuse

De nombreuses pathologies sont associées (ou dues à) des altérations de la minéralisation du squelette. Ces altérations se traduisent par un défaut de minéralisation (comme c'est évidemment le cas pour les patients ostéoporotiques), ou au contraire par un excès de minéralisation menant à l'apparition de tissu calcifié au sein d'un tissu qui ne devrait pas l'être. **La compréhension des mécanismes qui sont à l'origine de cette minéralisation et leur relation avec les propriétés mécaniques des tissus osseux** est par conséquent cruciale pour le développement de stratégies préventives ou thérapeutiques. Ainsi, les effets sur les propriétés mécaniques de l'os de différents changements métaboliques ont été étudiés (ostéoporose (OSTERHOFF ET AL. 2016), maladies rénales chroniques (HEVERAN ET AL. 2019; IWASAKI ET AL. 2015), restriction de protéines (BOZZINI ET AL. 2012), hormones de croissance (JØRGENSEN

ET AL. 1991), ...), de même que les mécanismes associés à ces changements de propriétés. Comme évoqué précédemment, les effets du vieillissement ont été particulièrement étudiés (ADELE L. BOSKEY & IMBERT 2017; A.L. BOSKEY & COLEMAN 2010; FERGUSON ET AL. 2003; MUMTAZ ET AL. 2020; SOMERVILLE ET AL. 2004; ZIMMERMANN ET AL. 2011) : il est ainsi connu que le tissu osseux devient davantage fragile avec l'âge, ce qui a des conséquences évidentes sur la prévalence de fractures osseuses chez les personnes âgées. En revanche, la littérature est beaucoup moins riche pour ce qui concerne **l'évolution des propriétés mécaniques au cours de développement**. Parmi les différents facteurs qui peuvent influencer les mécanismes de minéralisation, l'effet de la *protéine Gla* (appelée *Mgp* dans la suite) est connue pour agir comme un **inhibiteur de calcification** (KORNAK 2011), et elle est particulièrement étudiée par une équipe de biologistes du laboratoire IMoPA, et par le Dr *Hervé KEMPF* en particulier. Des effets visibles ont été observés sur les tissus vasculaires (LEROUX-BERGER ET AL. 2011; MURSHED ET AL. 2004; TUÑON-LE POULTEL ET AL. 2014; VIEGAS ET AL. 2015), les dents (KAIPATUR ET AL. 2008), le cartilage (LUO ET AL. 1995, 1997) et l'os (MARULANDA ET AL. 2013). La pathologie humaine associée à l'expression de *Mgp* est le syndrome de Keutel (ANCELA ET AL. 2021; MUNROE ET AL. 1999), qui est une anomalie génétique rare mais dont les conséquences sont extrêmement nombreuses (calcification des cartilages, sténoses des artères, dysmorphie faciale, etc...) .

L'objectif clinique de ce travail est donc **d'évaluer les conséquences de cette mutation génétique** sur les propriétés osseuses **en cours de croissance**.

Pour étudier ce type d'anomalies, la démarche habituelle en biologie est d'utiliser un modèle de souris et d'avoir recours à des coupes histologiques et des marquages pour analyser la présence de différents composants biochimiques. Certaines études y ajoutent des tests biomécaniques donnant accès au comportement macroscopique d'os complets, ce qui permet des études comparatives. En particulier, étant donnée la petite taille des échantillons et la difficulté d'imposer des conditions aux limites connues, **des essais de flexion trois points** sont généralement effectués sur des échantillons provenant de rats ou de souris de laboratoire (HAMBLI & THURNER 2013b; HEVERAN ET AL. 2019; MUMTAZ ET AL. 2020; SCHRIEFER ET AL. 2005) , comme illustré en Figure 19 pour trois types d'os différents.



Figure 19: Essais de flexion trois-points sur un (a) fémur, (b) tibia et (c) ulna de souris (MUMTAZ ET AL. 2020)

Si de tels essais mécaniques donnent accès à une raideur en flexion apparente, ils ne permettent évidemment pas de caractériser les propriétés **locales** du tissu osseux, à moins d'avoir recours à un modèle : souvent, le cadre de la mécanique des poutres (théorie d'Euler-Bernouilli) est alors utilisé pour identifier les propriétés élastiques de l'os (HEVERAN ET AL. 2019; MUMTAZ ET AL. 2020; C.H. TURNER & BURR 1993) . Néanmoins, il est intéressant de souligner que la validité des hypothèses qui sont alors formulées est discutable : la géométrie et le matériau de l'os ne sont pas uniformes, et l'élançement de l'os n'est pas suffisant pour pouvoir négliger l'effort tranchant (SCHRIEFER ET AL. 2005).

L'expression de *Mgp* implique *a priori* des changements sur la géométrie du squelette **et** sur ses propriétés, et il est ainsi nécessaire de recourir à une démarche **qui sépare les effets à l'échelle de la structure des effets à l'échelle du matériau**. Dans la littérature, et selon la pathologie, il a parfois été conclu que les effets géométriques prédominent sur ceux des propriétés matérielles (BOZZINI ET AL. 2012; JØRGENSEN ET AL. 1991; LAMOTHE ET AL. 2003), tandis que des conclusions opposées ont également été tirées (BRODT ET AL. 1999).

L'objectif de ce travail est de **développer des modèles sur mesure de fémurs de souris afin de simuler leur réponse mécanique à un essai de flexion trois points** en utilisant la MEF.

Les relations qui lient la densité osseuse et son module d'Young apparent ont été largement décrites (HELGASON ET AL. 2008; NOBAKHTI & SHEFELBINE 2018; RHO ET AL. 1995). Dans ce travail, l'un des défis consiste à identifier une telle relation pour **un os spécifique dont les propriétés sont méconnues**. Cette identification a été rendue possible en faisant dialoguer des essais expérimentaux avec des résultats issus de simulations sur mesure.

2.1.2 Méthodologie de travail

2.1.2.1 Préparation des échantillons

Deux types d'individus ont été étudiés et comparés : les souris *contrôle* ou *sauvages* d'une part, qui expriment normalement le gène *Mgp* (ci-après notées *Mgp*^{+/+}) et les souris mutées au niveau du gène *Mgp* (ci-après notées *Mgp*^{-/-}). Les souris *Mgp*^{+/+} ne présentent aucun signe de pathologie, au contraire des souris *Mgp*^{-/-}, qui montrent des calcifications anormales et un retard de croissance visibles à partir de 21 jours de vie postnatale (P21). Pour étudier la **cinétique de la minéralisation**, des fémurs de souris à des stades de croissance P14 (*n*=4), P21 (*n*=4), P28 (*n*=4) et P35 (*n*=4) ont été sélectionnés pour chaque génotype *Mgp*^{+/+} et *Mgp*^{-/-}. L'ensemble des échantillons comprend donc un total de 32 souris, soit **64 fémurs**, qui ont été utilisés pour différentes analyses présentées en Figure 20. Les fémurs droits ont été attribués aux essais mécaniques, tandis que les échantillons gauches ont été utilisés pour moitié pour des analyses histologiques et pour l'autre moitié pour de l'imagerie 3D multimodale, permettant la constitution de modèles sur mesure.

La collecte difficile des fémurs *Mgp*^{-/-} ne permet pas de mener une campagne d'essais impliquant une grande quantité d'échantillons : ainsi, les éléments d'interprétation ci-dessous doivent être mis en regard avec **la faible significativité statistique** des résultats obtenus.

2.1.2.2 Essais mécaniques

Au sein de la plateforme expérimentale de notre équipe du LEM3, un banc d'essais de flexion trois points *ad hoc* a ainsi été développé : il est adapté aux dimensions des échantillons (<10mm) peu compatibles avec les moyens de caractérisation mécaniques habituels (Figure 21.a). Les réponses expérimentales obtenues permettent d'établir la **raideur en flexion des différents groupes d'échantillons** (Figure 21.b) et de quantifier l'effet du stade de développement et de la mutation du gène *Mgp*. Ces données permettent en outre d'alimenter le processus d'identification des propriétés matérielles détaillé ci-dessous. Des acquisitions vidéo en haute définition ont également été effectuées, et permettent de souligner d'une part le caractère très déformable des échantillons en raison de la maturation osseuse précoce, et d'autre part l'apparition de zones d'endommagement localisées (Figure 21.a).

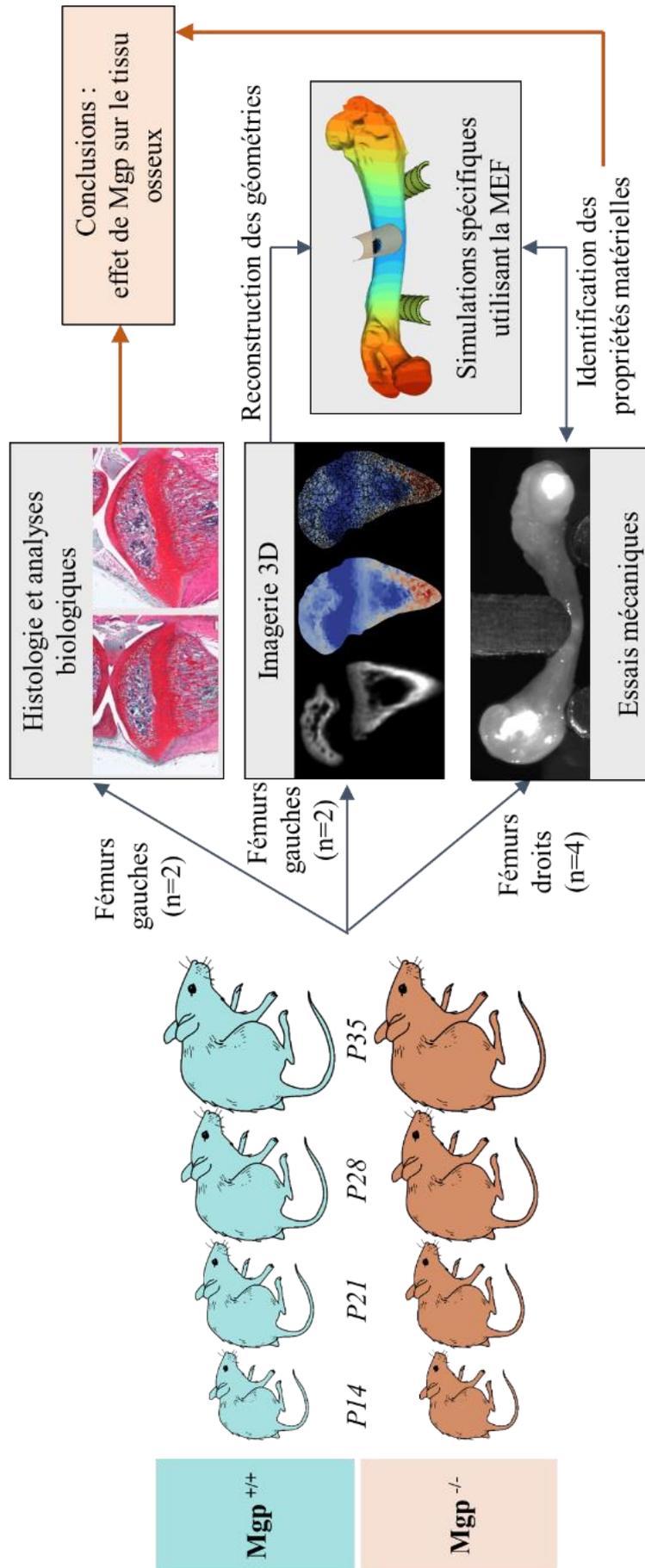


Figure 20: Protocole mis en place pour l'identification des propriétés matérielles de fémurs de souris en fonction de l'expression de Mgp.

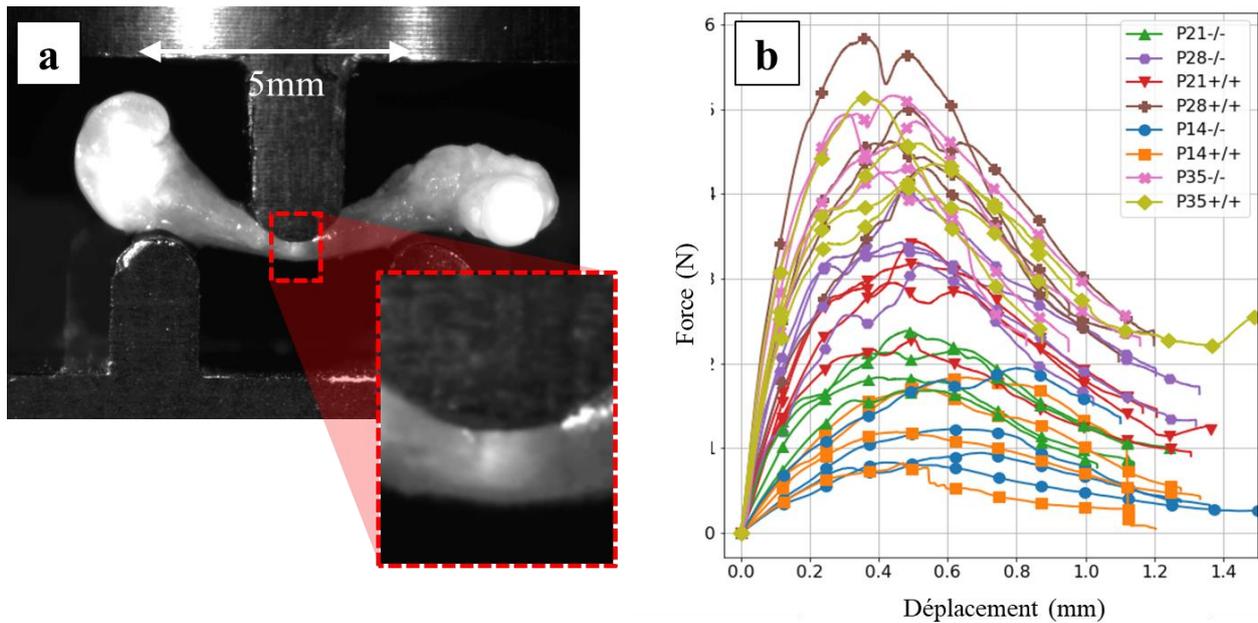


Figure 21: Essais mécaniques réalisés sur des fémurs de souris à des stades P14, P21, P28 et P35 avec ou sans expression de *Mgp* (respectivement notés $^{+/+}$ ou $^{-/-}$). (a) Acquisition vidéo de l'essai de flexion trois points, avec une emphase sur la zone de blanchiment caractéristique de l'endommagement (b) Courbes force – déplacement pour chacun des huit groupes testés.

2.1.2.3 Imagerie multimodale

J'ai eu l'occasion de mentionner précédemment (Tableau 2) les différentes techniques d'imageries couramment utilisées en biomécanique, qui présentent chacune des avantages et des limites. Dans le cadre de ce travail, **différentes modalités d'imageries ont été combinées** afin de tirer un maximum d'informations à partir des échantillons à disposition (Figure 22). En particulier, les collaborateurs biologistes impliqués dans ce projet sont particulièrement intéressés par **les mécanismes gouvernant le développement du squelette postnatal**, et notamment par l'effet de la mutation du gène *Mgp* sur la formation et l'organisation de la plaque de croissance et du **centre d'ossification secondaire** (*Second Ossification Center, SOC*). Ainsi, pour chaque échantillon inclut dans le protocole, des analyses histologiques se focalisant sur les épiphyses fémorales ont été réalisées (exemple Figure 22 pour les marquages de la safranine et du Collagène II). Ces analyses visent à apporter des éléments concernant **les mécanismes biologiques liés aux variations de propriétés morphologiques et mécaniques** décrites ci-après.

La tomographie aux rayons X (CT) ou micro-tomographie aux rayons X (μ CT) donne accès à un volume d'images qui permet en particulier de visualiser les parties minéralisées du tissu (associées à un fort coefficient d'absorption). Cette technique a été utilisée pour reconstruire les géométries osseuses, et notamment pour **reconstruire des géométries sur mesure** (Figure 22.b). Pour chaque acquisition μ CT (résolution=30 μ m), un calibrateur de densité a été placé afin de corrélater localement le niveau de gris de l'image à une **densité minérale osseuse**, qui est elle-même liée au module d'Young apparent du tissu osseux.

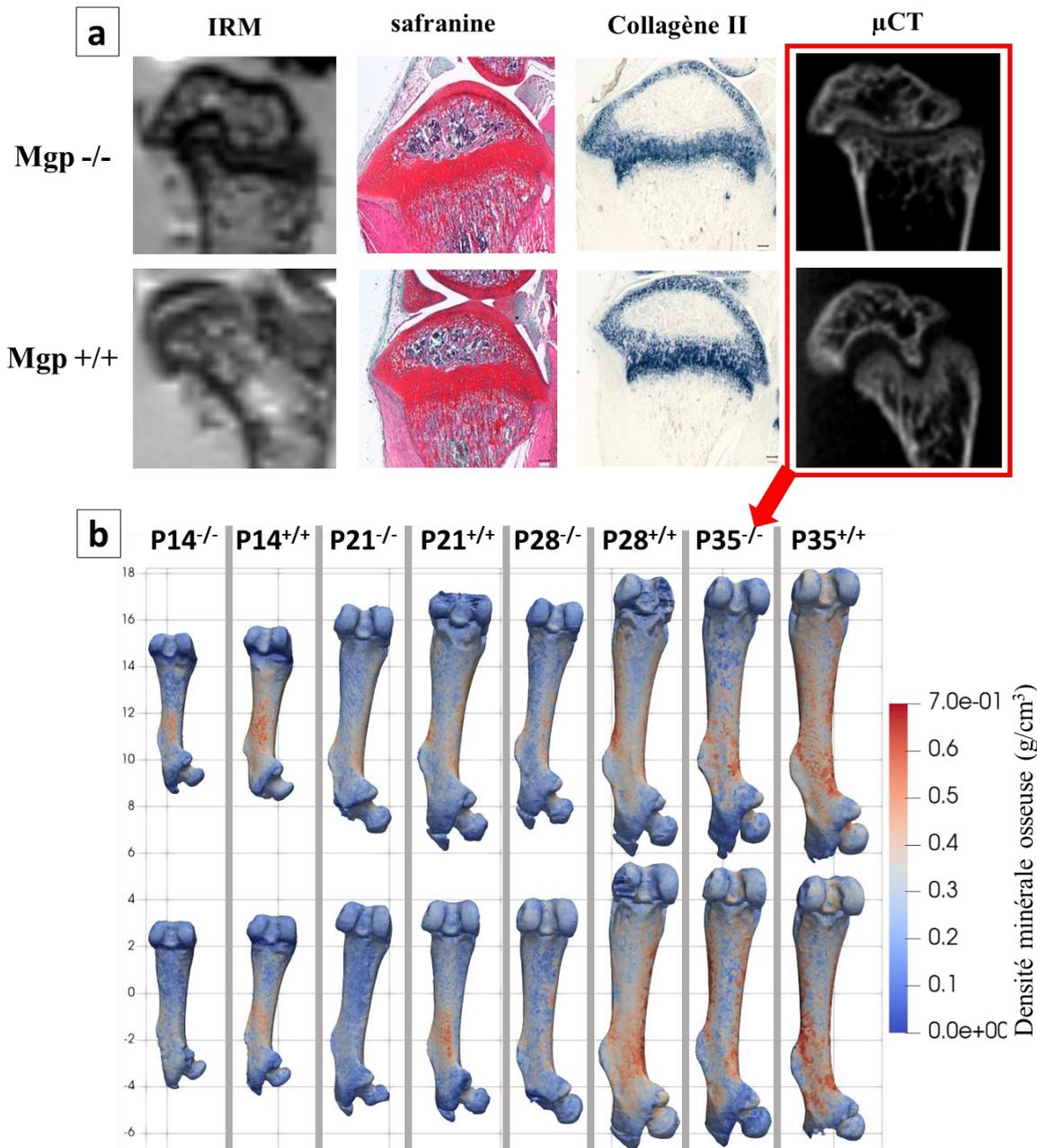


Figure 22: (a) Imagerie multimodale réalisée sur chaque échantillon (ici à P21 pour l'illustration). Des différences ont été observées et quantifiées entre les deux types d'échantillons concernant la taille de la plaque de croissance en particulier. (b) Reconstitutions sur mesure des fémurs de souris, incluant la distribution de la densité minérale osseuse issue du volume d'images μ CT.

De façon complémentaire, l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) permet d'imager tous les tissus qui composent ces échantillons (y compris les parties non-minéralisées), mais à des résolutions moindres. Cette modalité d'imagerie non-invasive a été utilisée en amont du μ CT (en raison de son caractère potentiellement destructif), après la mise en place d'un protocole permettant de combiner les deux modalités. Cette **combinaison d'images 3D permet ainsi d'étendre considérablement la quantité d'informations accessibles pour chaque animal** inclu dans le protocole initial. Grâce à l'organisation de ces acquisitions sous la forme d'une base de données disponible dans l'équipe (voir la section 2.1.4 ci-dessous), elles continuent aujourd'hui à alimenter les discussions au sein d'IMoPA concernant l'effet de *Mgp* sur les centres d'ossification secondaires notamment.

2.1.2.4 Constitution d'un modèle numérique sur mesure

A partir des reconstructions 3D précédentes, des maillages compatibles avec une simulation utilisant la MEF ont été générés par le biais de développements désormais capitalisés au sein de notre équipe. **L'affectation locale des propriétés** du tissu pour chaque élément du maillage et en fonction des niveaux de gris dans le volume d'images CT se réalise en faisant se correspondre en tout point le volume d'images et la géométrie. Une attention particulière mérite d'être portée à la correction des *artefacts de volume partiels*, par le biais de méthodes que j'ai eu l'occasion de décrire en détails (LAURENT ET AL. 2016b). Des maillages d'environ 150 000 éléments tétraédriques ont ainsi été générés à la suite d'analyses de convergence au maillage pour chacune des 16 géométries incluses dans cette étude (Figure 22.b). A partir de ces géométries, les points d'application des conditions aux limites nécessaires à l'essai de flexion trois points ont été définis automatiquement, et ces conditions aux limites ont été appliquées par le biais de **surface rigides en contact frottant avec l'os**. Les simulations numériques utilisant la MEF ont ensuite été menées en utilisant le code *Metafor* auquel j'ai eu l'occasion de contribuer durant mon stage postdoctoral (voir section 2.2), et qui a été largement présenté et validé par le passé (JEUNECHAMPS & PONTHOT 2013). Ces simulations permettent évidemment d'avoir accès à tous les champs mécaniques locaux (Figure 23.a-b), ainsi qu'à des grandeurs globales telles que les forces de réaction au niveau du support, **qu'il s'agit de faire dialoguer avec les résultats expérimentaux**.

2.1.3 Identification des propriétés du tissu osseux

Si les résultats expérimentaux illustrés en Figure 21 ont permis de souligner l'effet du stade de développement et de la présence de la mutation du gène *Mgp* sur la raideur en flexion mesurée, ils n'indiquent néanmoins pas **si la variation de raideur observée provient d'un changement de géométrie et/ou de propriétés matérielles**. Deux types de simulations numériques sur mesure (Figure 23) ont été menés dans le but d'apporter des éléments de réponses à cette question :

- D'une part, les propriétés ont été considérées **uniformes** au sein du tissu osseux (Figure 23.a), et le module d'Young de l'os a été identifié pour chaque échantillon (Figure 23.c) de façon à ce que les raideurs expérimentales et simulées correspondent.
- D'autre part, les propriétés ont été considérées **dépendantes de la densité** osseuse (Figure 23.b) avec une seule et même relation élasticité-densité pour tous les échantillons. Cette relation a été identifiée en minimisant globalement pour tous les échantillons l'écart entre les raideurs expérimentales et simulées (Figure 23.d).

Le premier point a permis de mettre en exergue que les modèles pathologiques (*Mgp*^{-/-}) semblent présenter à P35 des propriétés mécaniques supérieures aux souris contrôles (*Mgp*^{+/+}), avec une cinétique d'augmentation des propriétés en cours de croissance plus rapide (Figure 23.c). La recherche d'une unique relation densité-élasticité a permis de souligner que l'information disponible dans le volume d'images CT ne suffisait pas à prédire avec exactitude le comportement en flexion des fémurs (Figure 23.d). Cette conclusion a permis de mettre en avant la nécessité **d'étendre cette étude à la caractérisation de la qualité du tissu osseux**. A la suite de ces conclusions, une différence significative concernant l'expression du Collagène I entre les différents groupes testés a d'ailleurs été soulignée.

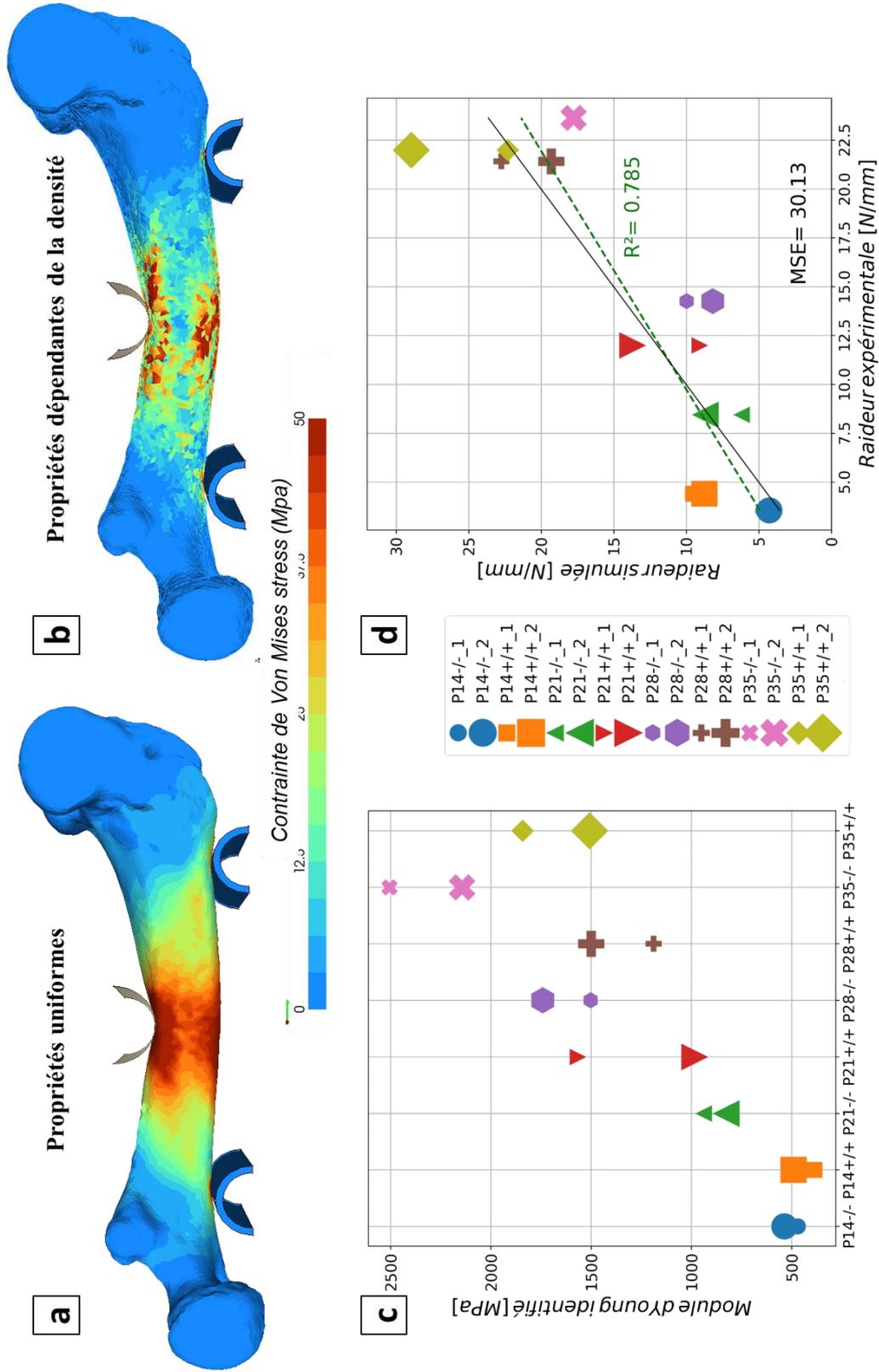


Figure 23: Exemples de résultats de simulation sur mesure sur les fémurs de souris. (a-b) Distribution de la contrainte de Von Mises dans les échantillons dans le cas où les propriétés élastiques sont supposées uniformes (a) ou dépendent de la densité minérale osseuse (b). (c) Modules d'Young identifiés par approche inverse à partir des simulations. (d) Comparaison entre les raideurs de flexion issues des essais expérimentaux et des simulations dans le cas de propriétés densité-dépendantes. MSE= mean squared error.

Dans la démarche que je viens de brièvement présenter, il est possible de dépasser les analyses histologiques classiques réalisées en biologie (éventuellement complétées par des résultats d'essais biomécaniques dans la littérature). En effet, pour un nombre donné d'animaux, le protocole détaillé ci-dessus permet de tirer un maximum de données notamment pour ce qui concerne l'évaluation des propriétés matérielles des échantillons. Ceci constitue donc **une méthodologie originale dans le domaine**, qui peut largement dans le futur être étendue à d'autres problématiques amenées par les collaborateurs biologistes.

Les outils mis au point ont vocation à être appliqués à **d'autres tissus et d'autres pathologies** dans le futur, en collaboration avec le laboratoire IMoPA.

En outre, ce protocole permet de tirer un maximum d'informations à partir d'échantillons, et donc à terme **d'aider à diminuer le recours à l'expérimentation animale**.

2.1.4 Valorisation des développements : la librairie « bio2mslib »

Afin de faciliter cette étendue à d'autres problématiques, l'un des points clefs consiste à organiser les résultats dans une base de données et à capitaliser sur les outils numériques mis au point de manière à les rendre davantage autonomes vis-à-vis de l'application spécifique qui a initialement justifié leur développement. Cela concerne d'une part les outils de pré-traitement et post-traitement des données, ainsi que les données elles-mêmes.

A cet effet, **je contribue activement à développer une librairie de calcul** nommée *bio2mslib* (*Biomechanical and Bioengineering of the Musculoskeletal System library*) avec mon collègue d'équipe Dr *Adrien BALDIT*. Cette librairie pour la biomécanique a justifié notamment l'obtention d'un projet de *valorisation non-économique* de la part de l'Université de Lorraine, ainsi que le co-encadrement d'une stagiaire de M2 *Nathalia SOAR* chargée notamment de la rendre accessible. Cette librairie développée essentiellement dans un environnement *Python* fait appel à de nombreuses autres librairies existantes et nécessaires pour le traitement de données en biomécanique (traitement d'images, gestion de maillages, outils statistiques et de *deep learning*, etc...). Elle a vocation à pouvoir être largement rendue publique par la suite à l'ensemble de la communauté en biomécanique, au même titre que la librairie *Quanfirma* pour les biomatériaux fibreux (SHKARIN ET AL. 2019), *SMILI* pour le traitement d'images médicales (CHANDRA ET AL. 2018) ou encore *MNE* pour le traitement des signaux neurophysiologiques (GRAMFORT ET AL. 2013).

2.2 Contribution à l'évolution de la reconstruction par ostéosynthèse

2.2.1 Contexte clinique de la traumatologie canine

Les fractures des os longs constituent un motif fréquent de consultation en **traumatologie canine dans les cliniques vétérinaires** (KUMAR ET AL. 2007; MILLER ET AL. 1998). La très grande majorité d'entre elles nécessite une intervention chirurgicale (*ostéosynthèse*) qui vise à réaligner les fragments osseux (*réduction*) et à **les stabiliser à l'aide d'implants métalliques**. En fonction de la nature du trait de fracture, et des techniques et implants utilisés, le taux de complication post-opératoire nécessitant une reprise chirurgicale varie de 10 à plus de 30% (JACKSON & PACCHIANA 2004). En orthopédie humaine, quoique plus faibles, les statistiques de reprise continuent également d'interpeller les chirurgiens.

Si les plus récentes techniques d'approche chirurgicale mini-invasive (« *minimally invasive surgery* », « *biological osteosynthesis* ») qui protègent au maximum l'hématome post-fracturaire et les tissus mous autour de la fracture permettent de réduire ce taux de complication et d'accélérer la cicatrisation osseuse, elles nécessitent un lourd équipement et une très grande expertise peu accessible à la majorité des chirurgiens vétérinaires. La **large variabilité** des tailles et propriétés des os chez le chien suivant les races (AUTEFAGE ET AL. 2012) constitue une difficulté supplémentaire pour les chirurgiens vétérinaires. En outre, la difficulté systématique de maintenir au repos le « patient » pendant la phase de cicatrisation post-opératoire (le chien ne comprend pas les consignes de repos et d'épargne du membre lésé) rend absolument essentiel **le choix de l'implant principal**. Les chirurgiens vétérinaires sont en manque d'informations sur l'effet des modèles de plaque et de leur emplacement, ainsi que du nombre et de la position des vis, sur la réponse mécanique globale du complexe os-implant et sur l'évolution de l'hématome post-fracturaire.

Afin de comparer différentes solutions orthopédiques, des campagnes d'essais peuvent évidemment être menées (BLAKE ET AL. 2011; CHAO ET AL. 2013; STOFFEL ET AL. 2003; ZAHN ET AL. 2008) (Figure 24) mais sont longues et coûteuses. De façon alternative, des simulations numériques *sur mesure* peuvent contribuer à combler ce manque, en fournissant des informations sur les mécanismes qui prédominent lors de l'ostéosynthèse, et en permettant de comparer numériquement de nombreuses solutions orthopédiques (ANDERSON ET AL. 2016; MÄRDIAN ET AL. 2015; NASSIRI ET AL. 2013; J.-K. OH ET AL. 2010; VAJGEL ET AL. 2013; ZENG ET AL. 2015).

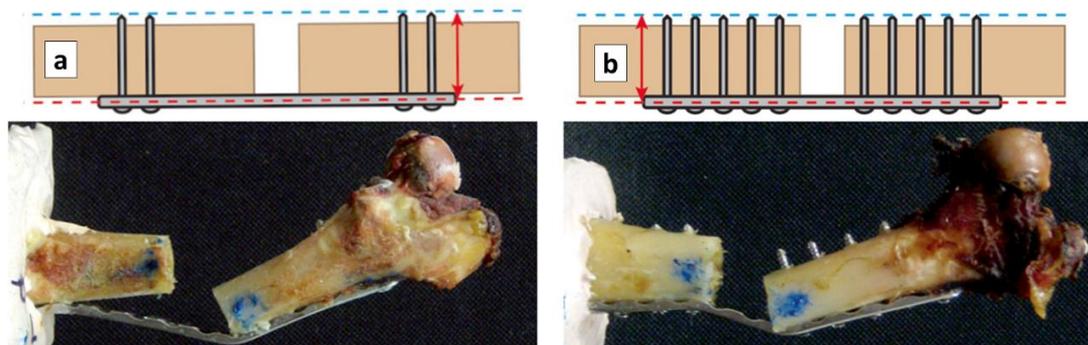


Figure 24: Comparaison expérimentale entre deux montages orthopédiques. Des montages à deux vis (a) ou cinq vis (b) de chaque côté de l'espace fracturaire sont sollicités en compression. Adapté de (CHAO ET AL. 2013).

L'objectif du travail présenté dans cette section est de **disposer d'un modèle numérique réaliste et validé par l'expérience du comportement mécanique de l'os canin et de complexes os-implants.**

On note que les modèles sur mesure de l'os sont très nombreux dans la littérature, et ont été largement appliqués à la problématique de la rupture du col du fémur en médecine humaine par le professeur *Ridha HAMBLI* et ses collaborateurs (HAMBLI 2013; HAMBLI & ALLAOUI 2013; HAMBLI ET AL. 2012). Néanmoins, pour certains aspects de la constitution de ces modèles, il n'existe pas clairement de consensus sur les différentes méthodes utilisées, et encore moins d'application au modèle canin.

Dans les sections méthodologiques suivantes, je décrirai les méthodes qui ont été utilisées pour tenter de formuler un modèle de l'os canin en utilisant la MEF, tout en m'intéressant particulièrement à la comparaison rigoureuse entre les résultats d'essais expérimentaux et les résultats de simulations numériques. En particulier, l'un des objectifs annexe de ces travaux était d'ajouter au code de simulation EF *Metafor*, développé à l'Université de Liège dans l'équipe du professeur *Jean-Philippe PONTHOT*, les outils permettant de réaliser ces différentes étapes **afin d'étendre son utilisation à des applications en biomécanique.**

2.2.2 Méthodologie de travail

2.2.2.1 Préparation des échantillons et acquisition des géométries

Des échantillons d'os longs (humérus) ont été prélevés sur des dépouilles de chiens adultes de taille moyenne euthanasiés pour des raisons indépendantes du projet, puis dénudés des tissus mous environnants. Les extrémités des os ont été enrobées dans des blocs d'une résine compatible avec des **acquisitions scanners** (Figure 25.a), via un montage *ad hoc*, afin de pouvoir piloter proprement les conditions aux limites. Les échantillons enrobés ont été imagés via un CT-scanner Siemens SOMATOM disponible à la clinique vétérinaire de l'ULg (Figure 25.b). Comme précédemment, la mise en place d'un calibrateur au moment des acquisitions a permis d'établir une relation entre les niveaux de gris de l'image et une densité physique qui peut être reliée aux propriétés du tissu osseux.

A partir des images segmentées (Figure 25.c), des maillages multi-régions ont été générés en utilisant des méthodes de *levelset* développées avant mon arrivée dans cette équipe (D'OTREPPE ET AL. 2012) (Figure 25.d). Les propriétés de chaque élément ont été liées ensuite aux informations disponibles dans l'image (Figure 25.e) comme décrit en section 2.1.2.4 en prenant soin de corriger les artefacts liés au volume partiel. Dans le cas de la mise en place de matériel orthopédique, **un défaut osseux** de 10mm a été créé à mi-distance entre les deux blocs de résine, puis l'os a été **réparé par une plaque LCP** (*locking compression plate*) à 8 trous placée à partir de points de référence identifiés sur les échantillons (Figure 25.f), maintenue par le biais de quatre vis. L'acquisition scanner des géométries a été réalisée sur les os intacts, et des radiographies ont été réalisées avant et après montage des implants de façon à vérifier leur placement.

Les échantillons ont ensuite été et congelés à -20°C avant les essais mécaniques Ce protocole est décrit en détails dans deux articles à ce sujet (LAURENT ET AL. 2016b, 2020) .

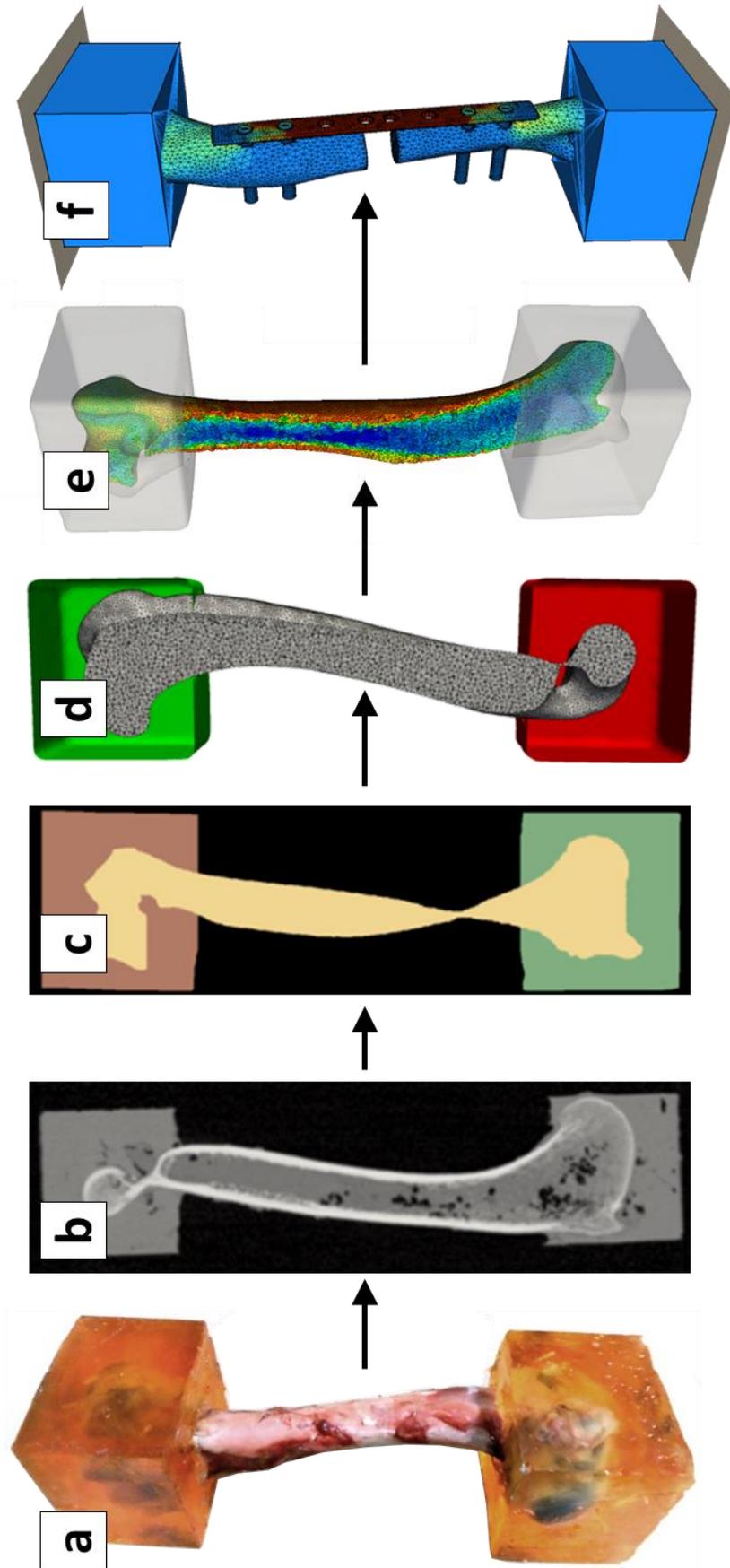


Figure 25: Etapes de construction du modèle numérique de l'ostéosynthèse de l'os long canin. A partir de l'échantillon initial (a) (dont les extrémités sont intégrées dans de la résine pour l'application des conditions aux limites), des images CT (b) sont acquises puis segmentées (c), permettant la définition de la géométrie de l'os (d). Chaque élément de volume du maillage (e) peut être associé à sa densité dans l'image CT, et des simulations avec ou sans plaques d'ostéosynthèse peuvent être réalisées (f). (Laurent et al. 2016; Laurent et al. 2019)

2.2.2.2 Constitution d'un modèle numérique sur mesure de l'ostéosynthèse

Les développements numériques illustrés en Figure 25 impliquent les différentes étapes suivantes :

- La définition des **géométries**, obtenues à partir des acquisitions CT. Des maillages tétraédriques quadratiques ont été générés en prenant soin de réaliser des études de convergence au maillage. Les propriétés matérielles de chaque élément ont été affectées sur la base du niveau de gris disponibles dans le volume CT ;
- La définition des **conditions aux limites** : elle a été réalisée en se basant sur les blocs de résine dans lesquels les extrémités osseuses ont été enrobées. Suivant le test simulé (essai de flexion 3 points ou essai de compression axiale), des corps rigides en interaction avec ces blocs de résine ont été ajoutés au modèle ;
- L'intégration d'un défaut osseux et du **matériel orthopédique** : les géométries ont été modifiées de façon automatique à partir de la géométrie des os intacts en suivant le protocole expérimental qui a été défini en section précédente. Les interactions os/vis et plaque/vis ont été considérées parfaites (contact collant).
- La définition des **lois de comportement** : en se basant sur la littérature (WIRTZ ET AL. 2000), et contrairement à la section 2.1 précédente dans laquelle l'os a été considéré élastique linéaire isotrope, un matériau élasto-plastique isotrope transverse à écrouissage isotrope a ici été sélectionné afin de s'intéresser aux effets non-linéaires qui pouvaient être induits localement par le matériel orthopédique. Les propriétés élastiques ont été définies en fonction de la densité osseuse et corrigées en fonction de la masse du chien en se basant sur les données existantes (AUTEFAGE ET AL. 2012). La direction longitudinale a été définie comme la direction principale de la diaphyse. La surface de charge de l'os a été définie sur la base d'un critère de Von Mises, et la valeur de la limite d'élasticité a été fixée comme un ratio de ses propriétés élastiques (BAYRAKTAR ET AL. 2004), tandis que l'écrouissage a été défini à 5% de la valeur moyenne des modules élastiques (VERHULP ET AL. 2008). La résine a été considérée élastique linéaire isotrope, et ses propriétés ont été mesurées expérimentalement, tandis que le comportement élasto-plastique du matériel orthopédique a été tiré de la littérature.

2.2.2.3 Validations expérimentales

La procédure adoptée, synthétisée Figure 26, a été conduite en deux temps : d'une part, une première série d'os *intacts* a été testée en **flexion 3 points** jusqu'à rupture (Figure 26.a-c)(LAURENT ET AL. 2016b). D'autre part, une seconde série d'os a été testée tout d'abord en **compression** dans le régime élastique, puis une fracture a été artificiellement créée puis réparée (Figure 26.d). La réponse en compression des os *réparés* (c'est-à-dire des ensembles os-implants, Figure 26.d) a été comparée à la réponse de leurs homologues *intacts* (Figure 26.e)(LAURENT ET AL. 2020). Les essais mécaniques ont été réalisés au sein des ateliers de mécanique de l'Université de Liège. Dans le cas de la flexion trois points, des acquisitions par caméra rapide ont permis d'obtenir une visualisation de l'amorce de rupture au sein des échantillons (Figure 26.c). Les résultats ont été comparés à la fois échantillon par échantillon, et de façon globale pour toute la série d'échantillons en traçant des « corridors de normalité » (intervalles de confiance) (Figure 26.e).

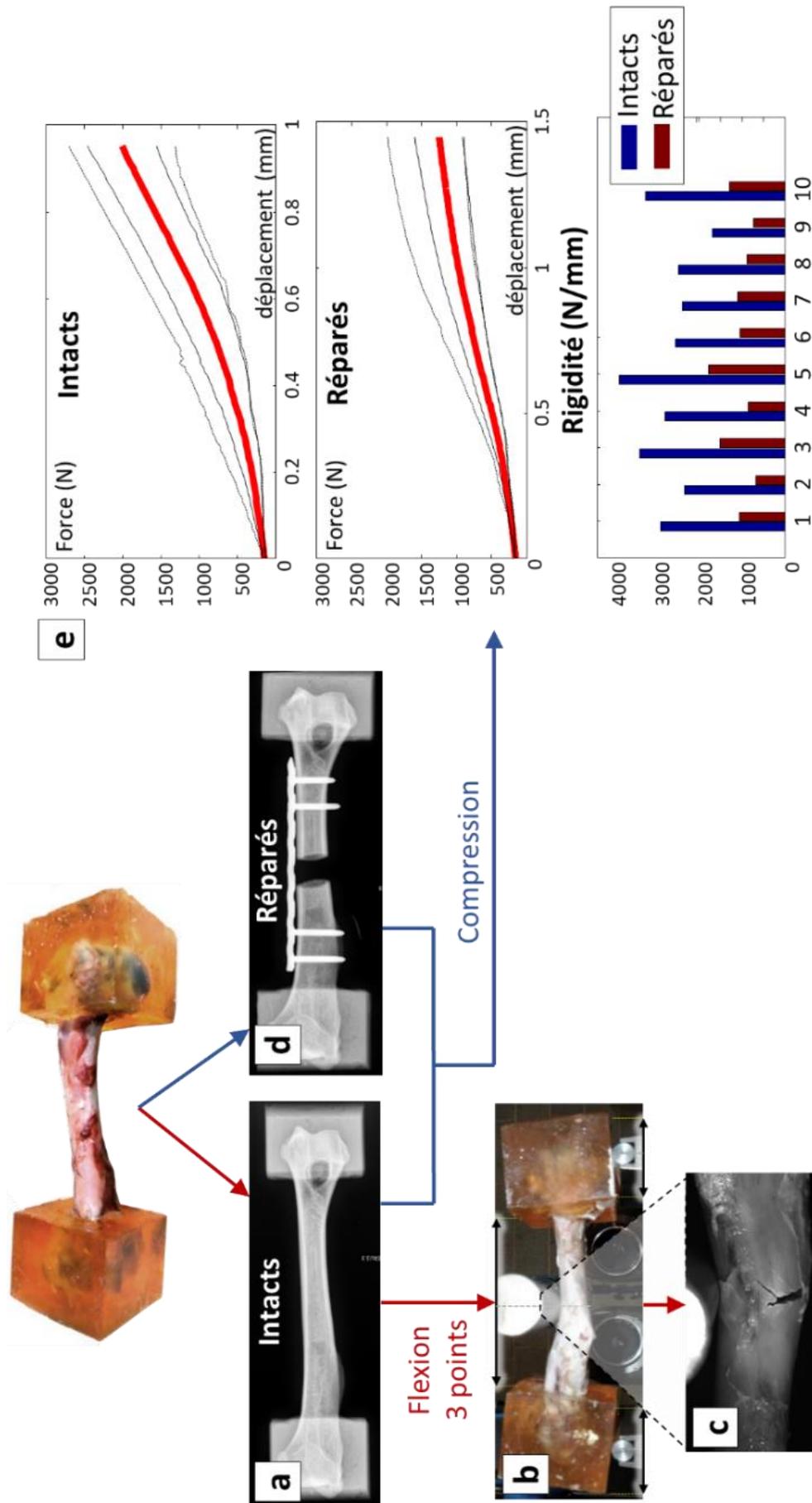


Figure 26: Le modèle numérique a d'abord été validé sur des échantillons dits « intacts » (a) soumis à de la flexion trois points (b) jusqu'à rupture (c). Une seconde série d'échantillons a été testée en compression dans leur plage élastique, puis artificiellement « cassée » (défaut osseux e 10mm) et « réparée » (d) avant d'être testée également en compression. Les courbes de réponse des échantillons intacts et réparés peuvent ainsi être comparés (e). (LAURENT ET AL. 2016b, 2020)

Concernant l'étude en flexion trois points ($n=14$) des os intacts, la comparaison rigoureuse entre simulations et expériences a permis de conclure que le modèle développé était capable de prédire avec une erreur moyenne de $\pm 10.1\%$ la rigidité de flexion ainsi que la limite élastique des échantillons. Pour ce qui concerne la compression d'os intacts et réparés ($n=10$), le ratio entre la raideur après et avant réparation a été identifié expérimentalement et numériquement, avec des valeurs de 0.39 ± 0.06 et 0.43 ± 0.03 respectivement, et il a été montré que le modèle numérique était capable de prédire la rigidité en compression des os intacts et réparés. A l'issue de ces différentes études, **j'ai été en mesure de conclure quant à la validité des résultats de simulation et à la possibilité de son utilisation pour prédire la réponse de différentes configurations de montages orthopédiques.**

2.2.3 Conclusion et perspectives : aide à la reconstruction par ostéosynthèse

En première illustration de l'utilisation de ces modèles numériques développés et validés expérimentalement, un **ensemble de simulations numériques** ont permis d'apporter des éléments d'informations aux chirurgiens vétérinaires dans le cas de l'utilisation d'une plaque orthopédique LCP à 8 trous (Figure 27). L'effet du nombre et de la position des vis, ainsi que de la distance entre cette plaque orthopédique et l'os fracturé, a ainsi été évalué numériquement. Ce travail est désormais prolongé dans l'équipe de mécanique numérique de l'Université de Liège afin **d'évaluer l'effet de ces différents montages orthopédiques** sur la réussite clinique de l'ostéosynthèse au niveau de l'hématome post-fracturaire (Figure 27.d). En effet, la caractérisation des stimuli mécaniques dans cette région en réponse à une sollicitation physiologique permet d'alimenter des modèles de remodelage développés dans précédemment dans cette équipe (MENGONI & PONTHOT 2010, 2015).

Dans ce travail, un dialogue expérience-numérique a été établi afin de mettre en place un modèle numérique et d'évaluer sa capacité à reproduire des résultats d'essais mécaniques. Néanmoins, de **nombreuses simplifications** ont été faites afin de fournir les informations correspondant aux attentes des cliniciens **dans des temps de calcul raisonnables**, parfois au détriment de la représentation précise du comportement mécanique de l'os. Notamment, dans les modèles proposés, aucune distinction n'est faite entre l'os cortical et l'os trabéculaire. De plus, le comportement mécanique non-linéaire de l'os au-delà de sa limite d'élasticité a été pris en compte dans le cadre de la plasticité, tandis que les mécanismes à l'œuvre sont davantage en lien avec l'endommagement (section 1.1.2.4). Le champ d'application des modèles proposés se situe par conséquent au sein de leur domaine d'élasticité. Enfin, les études comparatives des différentes solutions orthopédiques présentées en section 2.2.3 ont été réalisées sur la base de sollicitations en compression, tandis que les sollicitations *in vivo* qui résultent d'une activité physiologique sont probablement plus complexes (voir section 1.1.3).

Ces différentes études ont néanmoins été l'occasion d'établir une **collaboration originale entre cliniciens vétérinaires et mécaniciens du solide**, afin de répondre à des problématiques cliniques spécifiques à la médecine vétérinaire. Les modèles développés permettent d'envisager de continuer à fournir des éléments de réponse **afin d'aider à faire évoluer les pratiques cliniques** dans le domaine de la chirurgie orthopédique vétérinaire.

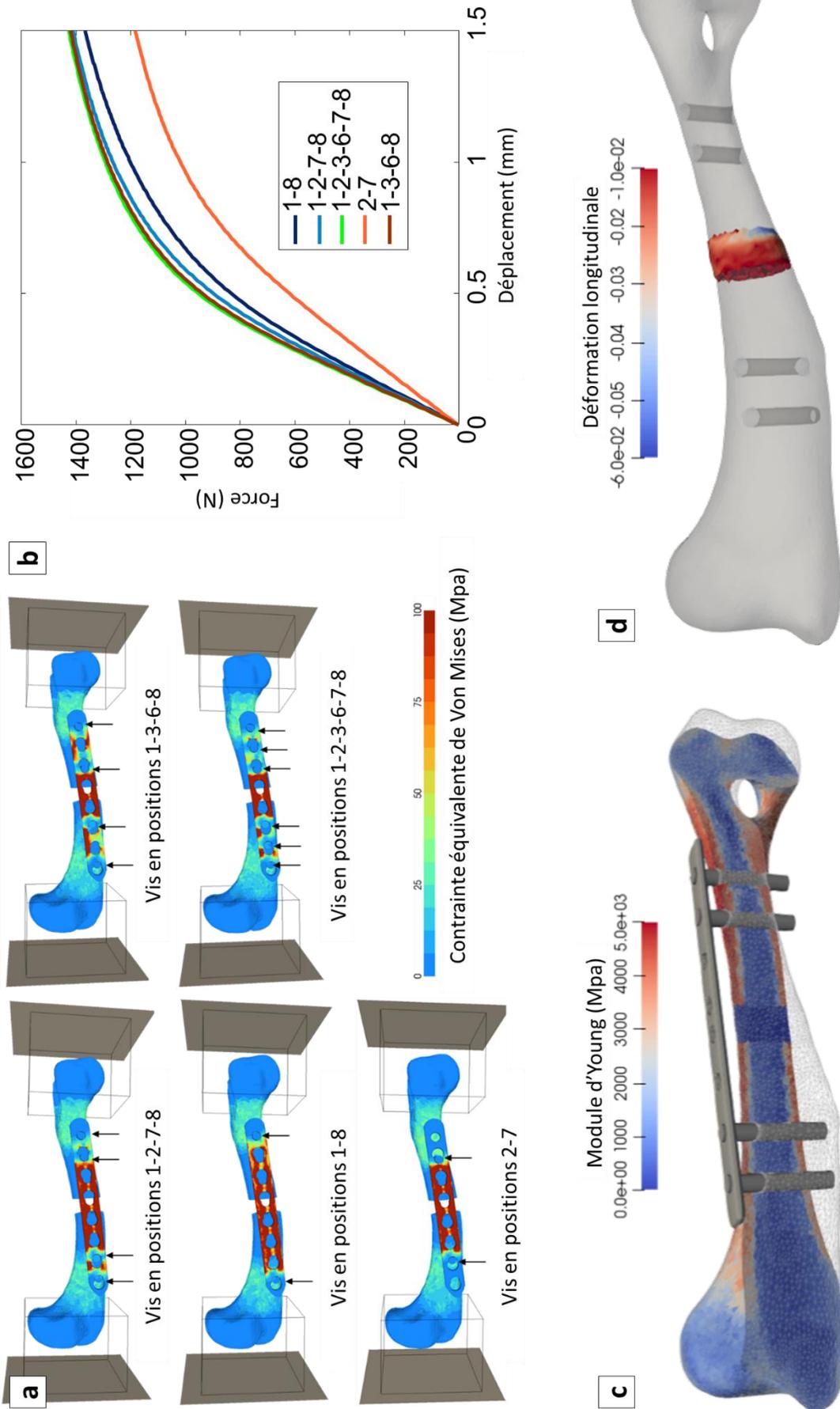


Figure 27 : Utilisations du modèle sur mesure de l'os canin. (a) Distribution des contraintes de Von Mises pour une sollicitation en compression en fonction de la localisation des vis orthopédiques au sein d'une plaque à 8 trous. (b) Effet de l'emplacement des vis sur la courbe de réponse en compression. (c) Répartition des modules d'Young au sein d'un ensemble os-implant. (d) Modélisation de la déformation au sein de l'hématome post-fracturaire lors d'une sollicitation physiologique en compression.

3 Contributions au développement de biosubstituts

Dans la section précédente, quelques applications de modèles sur mesure pour l'identification de propriétés matérielles ou l'aide à la décision chirurgicale ont été présentées. Dans la section qui suit, un accent sera mis sur les apports de la simulation numérique pour la proposition de différents types de biosubstituts devant répondre à des cahiers des charges spécifiques.

Dans une première partie, je commencerai par introduire les notions d'ingénierie tissulaire et de médecine régénérative, ainsi que les spécificités liées au développement de biosubstituts. J'insisterai sur le cahier des charges à satisfaire à l'échelle macroscopique du tissu qui doit être remplacé ainsi qu'à l'échelle microscopique des cellules qui viendront le coloniser.

Dans une deuxième partie, je présenterai la démarche qui a mené à la proposition d'un biosubstitut pour **l'ingénierie tissulaire du ligament croisé antérieur (LCA)**. Ces travaux ont été initiés pendant ma thèse au LEMTA entre 2009 et 2012 (dans le cadre de l'ANR TELiTeR portée par le professeur *Xiong WANG*), puis prolongés de 2013 à 2019 (au LEMTA puis au LEM3), notamment à travers les travaux de la thèse de *Xing LIU* que j'ai co-encadrée avec le professeur *Xiong WANG* et le docteur *Natalia De ISLA*. Les principaux résultats obtenus et les perspectives de ces recherches vont être brièvement décrits. Ce travail est issu de nombreuses collaborations que j'ai eu l'occasion de créer dans ce cadre, et qui impliquent des cliniciens (Pr *Didier MAINARD*, CHU Nancy), des biologistes (Pr *Xiong WANG*, Dr *Natalia DE ISLA* et *Ghislaine CAUCHOIS*, IMoPA, Nancy), des chimistes (Pr *Jean-Luc SIX*, LCPM, Nancy), ainsi que des spécialistes des bioprocédés (*Fabrice BLANCHARD*, Pr *Annie MARC*, Pr *Emmanuel GUEDON*, LRGP, Nancy), des biomatériaux (Dr *Cédryck VAQUETTE*, QUT, Brisbane) et de la mécanique numérique (Dr *Damien DURVILLE*, MSSMat, Paris).

Dans une troisième et dernière partie, je présenterai des travaux plus récents menés au LEM3 depuis 2019 pour ce qui concerne la proposition de **structures poreuses pour le comblement osseux**. Ces travaux sont notamment menés dans le cadre des travaux de thèse de *Karim Cheikho* que je co-encadre actuellement avec le professeur *Jean-François GANGHOFFER*, en collaboration avec des biologistes et des dentistes (Pr *Halima KERDJOUJ* et Pr *Cédric MAUPRIVEZ*, BIOS, Reims) ainsi qu'une équipe de spécialistes des milieux architecturés (Dr *Arthur LEBEE*, Navier, Marne-la-Vallée), dans le cadre de l'ANR *ArchiMathOS* portée par *Arthur LEBEE*.

3.1 Introduction : développement de biosubstituts

3.1.1 Ingénierie tissulaire et médecine régénérative

L'ingénierie tissulaire consiste à **développer des substituts biologiques pour restaurer ou remplacer une fonction tissulaire perdue** (VACANTI & VACANTI 2000). Cette approche devrait permettre, potentiellement, de fournir au patient un néo-tissu capable de se transformer progressivement en un tissu biologique. Son utilisation a été très largement étudiée au cours des deux dernières décennies pour différents tissus, y compris la peau (SUBRAMANIAN ET AL. 2011), le cartilage (WASYLECZKO ET AL. 2020), les os (C. WANG ET AL. 2020a), les nerfs (BELANGER ET

AL. 2016), les ligaments et tendons (D. L. BUTLER ET AL. 2008), les vaisseaux sanguins (CHANG & NIKLASON 2017) ou encore la trachée (J. H. PARK ET AL. 2015) (Figure 28).

Certains auteurs ont initialement distingué différentes approches en matière d'ingénierie tissulaire :

- l'utilisation de cellules isolées développées *in vitro* ;
- la stimulation de la croissance tissulaire par le biais de substances biochimiques (telles que les facteurs de croissance) ou par le biais de la sollicitation biomécanique en *bioréacteur* ;
- l'ensemencement et la croissance de cellules dans des structures tridimensionnelles (3D) généralement appelées également *scaffolds*, mot anglais pour "échafaudage").

La plupart des études en ingénierie tissulaire **combinent implicitement ces trois approches** dans le but de cultiver des substituts capables de remplacer un tissu endommagé.

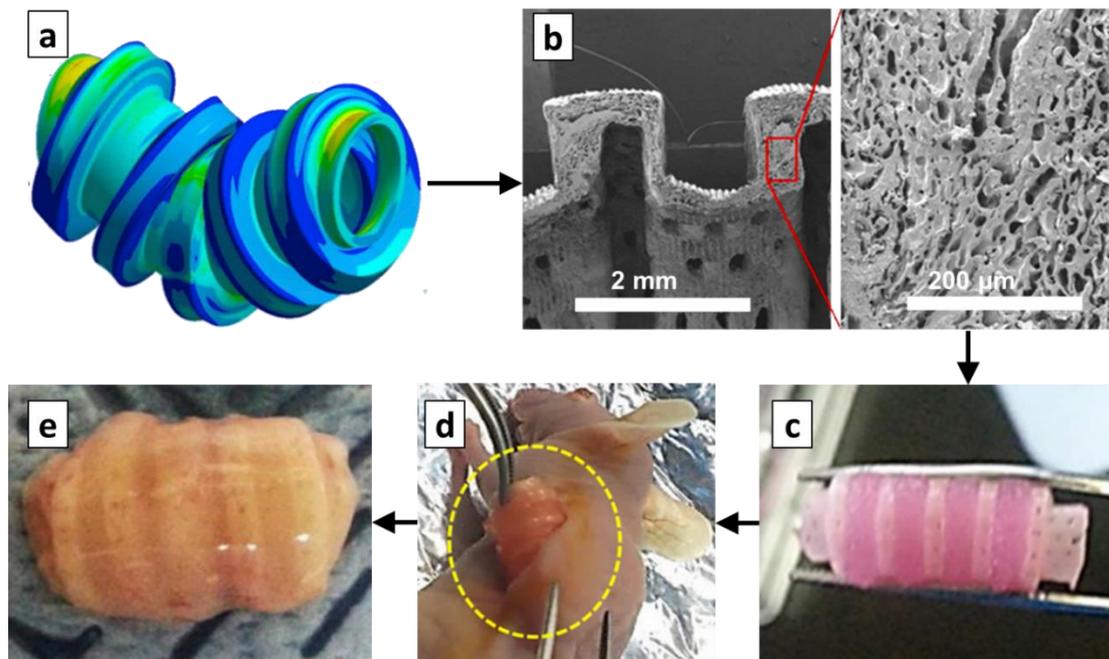


Figure 28: Exemple de démarche d'ingénierie tissulaire appliquée au cas de la trachée (adapté de (J. H. PARK ET AL. 2015)). Une matrice de support (a) est tout d'abord conçue pour respecter un cahier des charges concernant les propriétés du tissu à régénérer. (b) Fabrication de la matrice de support par « fabrication additive inverse » (voir section suivante). La réponse biologique de l'échantillon obtenu (c) peut alors être caractérisée notamment par des implantations *in vivo* dans un modèle animal (d). (e) Après 8 semaines d'implantation, la matrice a été colonisée par un néo-tissu.

Première remarque de vocabulaire : l'anglicisme « *scaffold* » sera dans toute la suite de ce document remplacé par « matrice » ou « matrice de support ».

Dans de nombreux ouvrages et articles, les notions d'*ingénierie tissulaire* et de *médecine régénérative* sont souvent utilisées indifféremment et souvent interchangeables : il existe néanmoins une différence de taille, puisque la **médecine régénérative** s'intéresse également aux capacités de guérison et de régénération tissulaire spontanée du métabolisme (c'est-à-

dire sans « ingénierie ») ainsi qu'au processus constant de renouvellement des cellules, tissus et organes. L'ingénierie tissulaire est donc un cas particulier de la médecine régénérative, qui peut également faire appel à l'utilisation de biomatériaux pour encourager la régénération tissulaire.

Seconde remarque de vocabulaire : j'utiliserai le terme « **biosubstitut** » pour désigner l'ensemble constitué de la matrice de support, des cellules qui viendront proliférer à sa surface, et d'un éventuel néo-tissu qui viendra coloniser les espaces interstitiels au sein des pores de la matrice.

Les sections qui suivent se concentrent en grande partie sur la conception de **matrices de support** pour différentes applications cliniques. Néanmoins, comme j'aurai l'occasion de le décrire, l'évolution du comportement de cette matrice au cours du temps (en raison de sa dégradation et de la croissance d'un néo-tissu) présente un intérêt primordial : dans ce cas, c'est tout le biosubstitut (et non plus la matrice de support isolée) qui deviendra l'objet d'intérêt. Dans la suite, j'emploierai donc fréquemment le terme « *biosubstitut* » pour désigner l'objet des développements qui vont être décrits.

3.1.2 Cahier des charges pour le développement de biosubstituts

La pertinence clinique d'un tissu issu d'une démarche d'ingénierie tissulaire dépend de plusieurs facteurs, à commencer évidemment par la sélection d'une source cellulaire adaptée pour l'application visée (GE ET AL. 2005). En effet, différents types de cellules pourront être ensemencés dans une matrice de support : suivant que l'on utilise des cellules spécialisées (fibroblastes, ostéoblastes, ...) ou non (cellules souches), la matrice extra-cellulaire qui sera générée sera évidemment différente. Dans les applications qui seront décrites ensuite, des **cellules souches mésenchymateuses** ont été utilisées en raison notamment de leur forte capacité de prolifération. La sélection de facteurs de croissance qui encouragent la régénération tissulaire constitue également un élément clef de la démarche d'ingénierie tissulaire (PAULY ET AL. 2017). Enfin, le succès de la démarche repose également sur la définition d'une matrice de support adaptée, ce qui fera l'objet des prochaines sections. Le rôle de cette matrice implique **deux échelles différentes et interdépendantes** :

- l'échelle macroscopique, à laquelle elle doit répondre aux dimensions anatomiques du tissu à remplacer et doit **remplir la fonction physiologique du tissu natif pendant la période de réhabilitation** ;
- l'échelle microscopique, à laquelle elle doit **favoriser la formation du néo-tissu** en permettant l'adhésion cellulaire, la circulation des nutriments, la croissance d'une matrice extra-cellulaire.

La recherche de matrices optimales pour une application clinique spécifique a très tôt mobilisé l'attention des équipes de recherche en mécanique et en ingénierie tissulaire (STARLY ET AL. 2006). Le paradigme du *biomimétisme* peut dans un premier temps conduire à tenter de reproduire à l'identique la structure architecturée extrêmement complexe du tissu natif (exemple pour les tissus mous en Figure 4 et pour le tissu osseux en Figure 6) afin de proposer un substitut cliniquement pertinent : néanmoins, cet objectif n'est peut-être ni nécessaire, ni réalisable. La recherche de matrices permettant de répondre à **une liste d'exigences limitée**,

considérées prioritaires durant la période de réhabilitation, semble donc constituer un défi probablement davantage à la portée de l'état actuel de la science.

Dans cette optique, la première étape consiste à tenter de dresser un **cahier des charges** permettant d'orienter la conception d'une telle matrice de support. Le cahier des charges porte naturellement sur différentes caractéristiques de cette matrice qui constituent l'objet des sections suivantes.

3.1.2.1 Propriétés morphologiques et intérêt des structures à gradients

La matrice de support doit servir de structure tridimensionnelle pour la formation des tissus *in vitro* et *in vivo*. Les vaisseaux sanguins, qui fournissent les cellules en nutriments, font défaut au stade précoce de l'implantation (AHN ET AL. 2010), et des matrices **fortement poreuses et à larges pores interconnectés** sont donc nécessaires pour faciliter la croissance des cellules, l'entrée des nutriments et l'évacuation des produits de dégradation (A. C. JONES ET AL. 2009; S. PARK ET AL. 2009). La taille idéale des pores est différente selon le type de cellules présentes dans la matrice (S. H. OH ET AL. 2007): l'ordre de grandeur communément admis est de 200µm pour un tissu conjonctif, et 300µm pour le tissu osseux. La porosité globale n'est pas le paramètre prioritaire, dans la mesure où la taille, l'interconnectivité, et la répartition des tailles des pores jouent un rôle prédominant (A. C. JONES ET AL. 2009).

Comme nous le verrons dans la section suivante, l'émergence des différentes méthodes de fabrication additive permettent désormais de **définir précisément la géométrie des pores du biosubstitut**. Comme illustré en Figure 29, la définition précise de la microarchitecture permet d'améliorer la pénétration des cellules lors de l'ensemencement (MELCHELS, BARRADAS, ET AL. 2010) ainsi que la colonisation de la matrice par un néo-tissu en comparaison aux méthodes conventionnelles d'obtention de mousses poreuses.

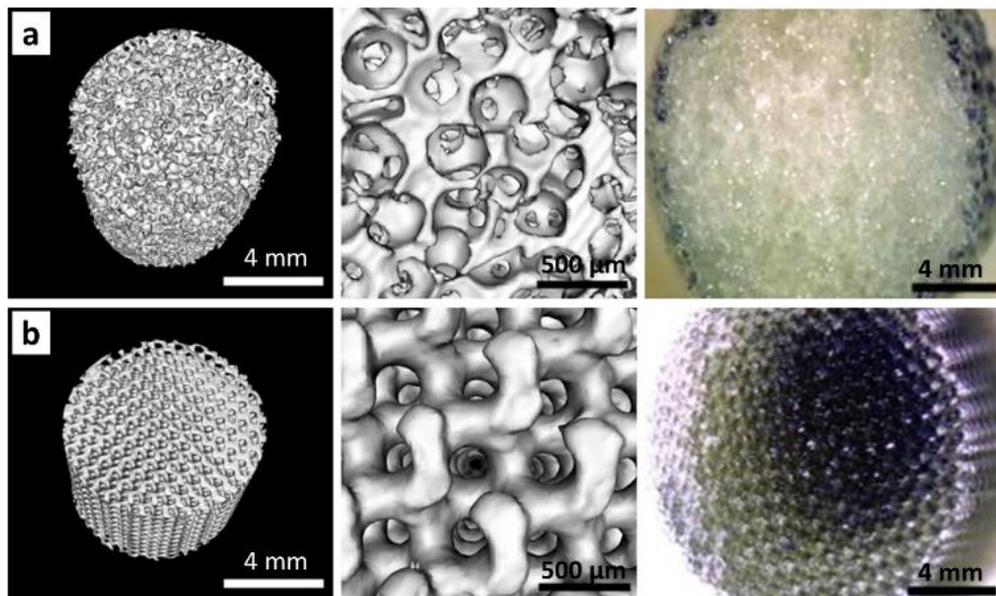


Figure 29: Exemples d'une structure poreuse (a) issue de la dissolution d'un élément porogène dont l'architecture n'est pas contrôlée précisément (b) issue de fabrication additive, avec une architecture contrôlée. Le marquage bleu (droite) correspond à l'ensemencement cellulaire, indiquant que la microstructure contrôlée (b) permet une distribution cellulaire plus homogène (adapté de (MELCHELS, BARRADAS, ET AL. 2010)).

Dans la plupart des études de la littérature tirant profit des techniques de fabrication additive, les microstructures poreuses sont ainsi obtenues par répétition périodique d'une cellule unitaire dans les trois dimensions de l'espace (AFSHAR ET AL. 2016; DENG ET AL. 2021; DIAS ET AL. 2012; LIN ET AL. 2004; F. LIU ET AL. 2018; ZHU ET AL. 2018). La cellule unitaire la plus répandue est appelée TPMS (pour *triply periodic minimal surface*) (Figure 30.c), notamment parce qu'elle offre un important ratio surface/volume favorisant l'adhésion cellulaire et la perméabilité de la structure (ALI ET AL. 2020; CASTRO ET AL. 2019; POH ET AL. 2019; SANTOS ET AL. 2020). De façon alternative, des architectures offrant des **gradients de tailles de pores** peuvent présenter un intérêt particulier (LEONG ET AL. 2008) : une large taille de pores en périphérie de la matrice par rapport à son cœur facilitent en effet la circulation des nutriments et l'homogénéité de la colonisation cellulaire (AHN ET AL. 2010), ainsi que l'ensemencement de cellules (SOBRAL ET AL. 2011). Comme on le verra en section 3.3, ceci a conduit de nombreux auteurs à chercher à développer et évaluer des **structures poreuses à gradients de tailles de pores** (AFSHAR ET AL. 2016; LEONG ET AL. 2008; JUNCHAO LI ET AL. 2020; LIMMAHAKHUN ET AL. 2017; F. LIU ET AL. 2018; POH ET AL. 2019; ZHOU ET AL. 2020), émergeant sous le nom de *FGS* pour *functionally graded scaffolds* ou *FGM* pour *functionally graded materials*. Elles sont également souhaitées pour la reconstruction des interfaces, par exemple l'os sous-chondral qui doit montrer des propriétés allant de celles du cartilage d'un côté à celles de l'os de l'autre côté (NOWICKI ET AL. 2016).

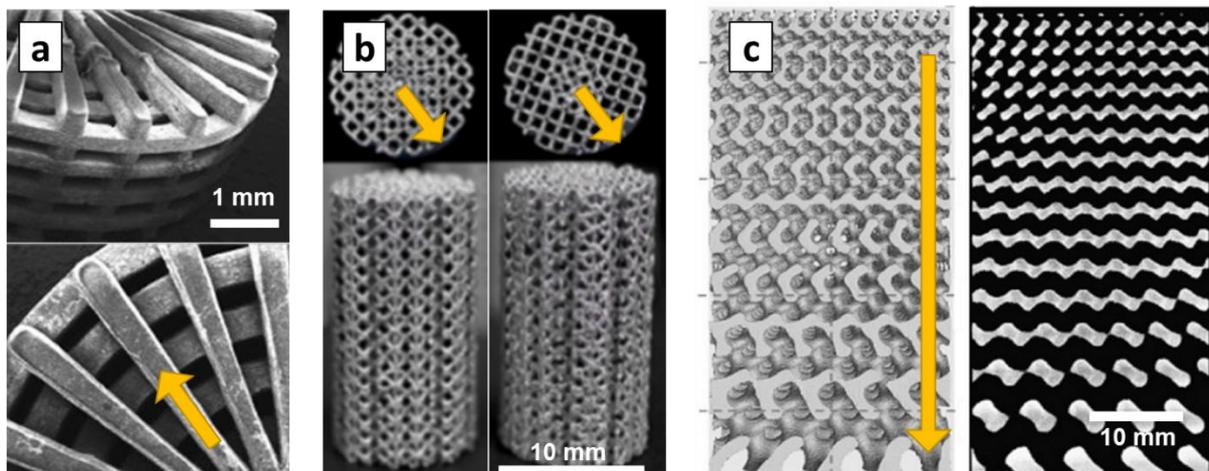


Figure 30: Exemples de matrices à gradients de tailles de pores, ou fonctionally graded scaffolds. La flèche jaune indique la direction du gradient de tailles de pores. (a) Matrice à pores coniques, dont l'intérêt pour la circulation des nutriments a été mis en avant (adapté de (AHN ET AL. 2010)). (b) Structures à gradient radial de taille de pores obtenues par impression métallique, permettant de piloter les propriétés apparentes (adapté de (LIMMAHAKHUN ET AL. 2017)). (c) Structure à gradient linéaire de tailles de pores obtenues par répétition de cellules unitaires TPMS (triply periodic minimal surface) avec un gradient de densité (adapté de (F. LIU ET AL. 2018)).

De très nombreuses études ont été proposées pour tenter d'établir un lien entre l'architecture et la régénération tissulaire, et il a évidemment très vite été conclu « *qu'il y avait dorénavant suffisamment de preuves pour affirmer que la structure idéale n'existe pas* » (BOHNER ET AL. 2011). Evidemment, ce point du cahier des charges doit être mis en parallèle des propriétés mécaniques recherchées pour l'implant : en fonction de la forme et de la taille des porosités, différents comportements mécaniques apparents peuvent être atteints étant donné qu'il existe évidemment **une relation étroite entre la distribution des porosités de la structure et ses propriétés élastiques** (GIBSON 2005).

3.1.2.2 Emergence de la fabrication additive

De nombreuses techniques « conventionnelles » permettent la fabrication de matériaux à cellules ouvertes, et ont été largement utilisées par le passé pour la proposition de matrices de support. Ces techniques incluent notamment l'obtention d'une mousse poreuse par élimination d'un agent porogène (VAQUETTE ET AL. 2008) ou par variation brutale de température (P. X. MA 2004) : elles ne permettent néanmoins pas d'ajuster finement la microstructure obtenue, si ce n'est la porosité ou la taille des pores de manière plus ou moins grossière (MELCHELS, BARRADAS, ET AL. 2010). En opposition, le champ des possibles dans le domaine de la conception et la fabrication des microstructures a été considérablement ouvert par l'émergence de la **fabrication additive**. Ces techniques, souvent synonyme d'*impression 3D*, ont connu un essor très important durant les deux dernières décennies et font l'objet de très nombreuses revues de littérature récentes (BAHRAMINASAB 2020; JAKUS ET AL. 2018; NGO ET AL. 2018; SU ET AL. 2021; C. WANG ET AL. 2020a). Comme illustré en Figure 29, le contrôle de la microstructure permet d'encourager la colonisation cellulaire en comparaison à des mousses poreuses issues de méthodes conventionnelles.

Remarque : les technologies de « *bioprinting* » ou « *bioplotting* », visant à imprimer des cellules ou des organismes vivants, **ne seront pas évoquées ici** dans la mesure où elles ne sont pas utilisées pour fabriquer des structures poreuses servant comme support de culture. Leur intérêt en médecine régénérative a été largement souligné (MOGHADDAM ET AL. 2021), mais les attentes liées à l'impression de tissus ou d'organes composant par composant sont encore confrontées à de nombreuses difficultés techniques (ATALA & FORGACS 2019).

Les méthodes de fabrication additive peuvent se décomposer en trois principales catégories permettant d'arriver à la fabrication couche par couche de structures poreuses (BAHRAMINASAB 2020) :

- Les technologies utilisant **un laser ou un faisceau d'électrons pour agglomérer des poudres ou solidifier des matériaux sous forme liquide** : stéréolithographie (SLA, Figure 31.a), frittage sélectif laser (SLS pour *selective laser sintering*), fusion sélective par laser (SLM pour *selective laser melting*, Figure 31.b), fusion par faisceau d'électrons (EBM pour *electron beam melting*), dépôt et fusion laser (LENS pour *laser engineered net shaping*) et polymérisation à deux photons (2PP pour *two-photon polymerization*) ;
- Les technologies basées sur **l'extrusion d'un matériau qui se solidifie sous l'effet du refroidissement**: principalement le dépôt de fil fondu (FDM pour *fused deposition modeling*) ;
- Les technologies utilisant **de l'encre pour lier chimiquement des poudres** : principalement l'impression par jet de liant (IJP pour *inkjet printing*).

Selon le procédé utilisé, la résolution peut aller de quelques dizaines de microns pour la technologie FDM à quelques nanomètres pour la technologie 2PP. Chacune de ces technologies possède **des restrictions concernant les matériaux** qu'il est possible de mettre en forme : en SLA ou 2PP, le matériau doit se présenter sous la forme d'une résine photopolymérisable ; en SLS et SLM, les matériaux doivent pouvoir être disponibles sous forme de fines poudres ; en FDM, le matériau doit être un thermoplastique facile à extruder

au-delà de sa température de fusion. D'autres limites sont associées à chacune de ces techniques : par exemple, des formes complexes peuvent nécessiter l'introduction de supports temporaires en SLA, IJP ou FDM, à l'opposé des technologies basées sur des lits de poudre (SLM pour les métaux ou SLS pour les polymères et céramiques). En revanche, pour ces dernières technologies, de la poudre peut être emprisonnée dans des pores trop petits et par conséquent devenir difficile à évacuer. Un autre type d'inconvénient est le coût de fabrication extrêmement élevé pour certaines techniques (EBM ou SLM par exemple) ou encore le temps de fabrication (2PP par exemple), qui peuvent les rendre incompatibles avec leur utilisation clinique. Par opposition, **la technologie FDM doit notamment son succès à son accessibilité et à sa rapidité**. C'est par conséquent la technologie FDM que j'ai eu l'occasion d'utiliser principalement dans mes activités de recherche (voir section 3.3). L'une des limites de cette technique réside néanmoins dans la température d'extrusion qui la rend incompatible avec l'impression de nombreux éléments bioactifs (facteurs de croissance notamment), bien qu'il soit possible d'extruder des polymères à température ambiante par le biais de différents solvants organiques (C. WANG ET AL. 2020b).

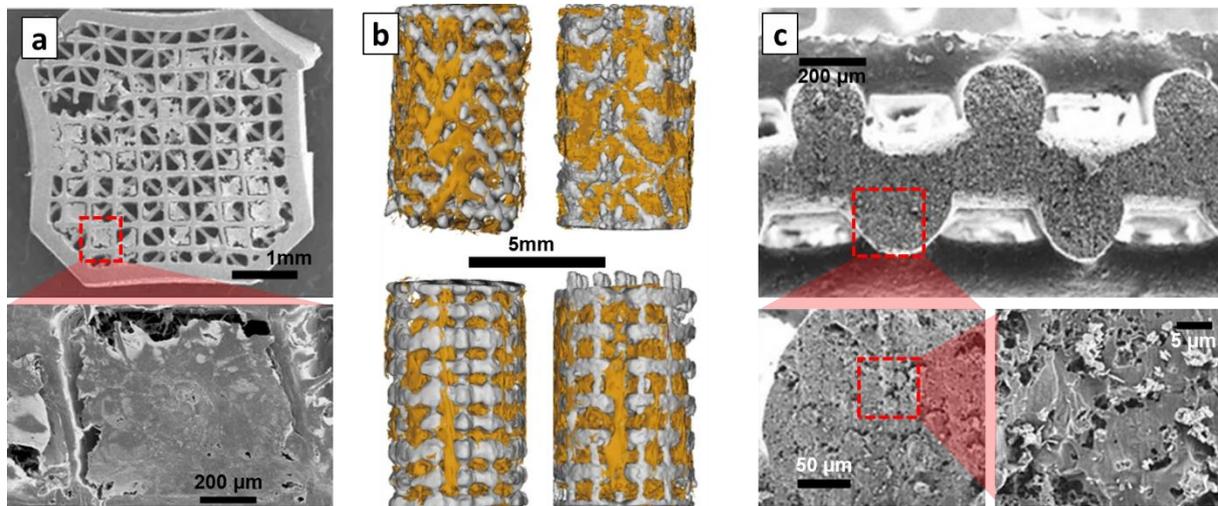


Figure 31 : Exemples de matrices de support générées par fabrication additive. (a) Croissance de chondrocytes au sein d'une matrice poreuse obtenue par stéréolithographie (SLA) (adapté de (S.-J. LEE ET AL. 2007)). (b) Croissance osseuse (en jaune) au sein de différentes architectures de matrices de support obtenues par fusion sélective par laser (SLM) (adapté de (DENG ET AL. 2021)) (c) Exemple de combinaison d'une méthode « conventionnelle » d'obtention d'un milieu poreux et d'impression 3D par dépôt de fil fondu (FDM) : les fils qui sont extrudés peuvent devenir poreux après dissolution d'un agent porogène (adapté de (JAKUS ET AL. 2018)).

Ce domaine très actif fera certainement l'objet de nombreuses améliorations dans un futur proche, concernant d'une part **la gamme de matériaux** qu'il sera possible de mettre en forme, et d'autre part **les résolutions** qu'il sera possible d'atteindre. Afin d'obtenir davantage de flexibilité sur la gamme de porosité et de tailles de pores, il est possible en outre de **combiner les méthodes conventionnelles** pour l'obtention de mousses avec le procédé FDM en utilisant par exemple des fils de polymères combinés à des agents porogènes (JAKUS ET AL. 2018; SHALCHY ET AL. 2020) (Figure 31.c). Deux types de porosités se dessinent dans ce cas : une porosité « extrinsèque », due à la microstructure, et une porosité « intrinsèque », due à la composition des matériaux constitutifs de la structure. Il est également possible d'utiliser les techniques de fabrication additive pour fabriquer un « négatif » de la géométrie finale, qui est obtenue en générant une mousse à l'intérieur de la forme obtenue : on parle alors parfois de « fabrication additive inverse » (exemple en Figure 28 adapté de (J. H. PARK ET AL. 2015)).

3.1.2.3 Matériau constitutif de la matrice

De nombreuses contraintes existent pour ce qui concerne le choix d'un matériau pour l'ingénierie tissulaire. En particulier, la matrice de support doit être constituée d'un matériau **biodégradable**, dont les produits de dégradation doivent être facilement assimilables (CHEUNG ET AL. 2007; P. X. MA 2004; QU ET AL. 2019). Le matériau doit évidemment être **biocompatible**, et permettre l'adhésion et la prolifération cellulaires à sa surface. La matrice doit être également facilement **stérilisable**, ce qui limite évidemment les matériaux disponibles : de nombreux polymères peuvent notamment se montrer incompatibles avec la stérilisation par rayonnement (entraînant la dégradation de leurs propriétés) ou avec la température d'autoclavage.

Parmi les matériaux couramment utilisés dans la littérature, on distingue :

- Des **polymères** biodégradables synthétiques, en particulier l'acide polyglycolique (PGA) (MONTES DE OCA & WARD 2006), le polycaprolactone (PCL) (H. LIU ET AL. 2020), l'acide polylactique (PLA) (DONATE ET AL. 2020) et le polyéthylène téréphtalate (PET) (HASSAN ET AL. 2020) ainsi que leurs copolymères. Les polymères biodégradables synthétiques ont été très tôt utilisés en ingénierie tissulaire, notamment grâce à la possibilité d'en **contrôler la dégradation et les propriétés mécaniques** ainsi que pour leur facilité de mise en forme, leur biodégradabilité, leur biocompatibilité et leur reproductibilité. Leur approvisionnement est (*a priori*) illimité, et ils ne montrent pas de risque de transmission de maladie en comparaison à des matériaux d'origine animale. L'association dosée de ces différents polymères permet d'en ajuster les propriétés mécaniques (module d'Young, déformation à rupture), le caractère hydrophile ou hydrophobe, la vitesse de dégradation, et les produits qui résultent de leur dégradation.
- Des **matériaux naturels** comme le collagène (SUCHÝ ET AL. 2018), la soie (GREGORY H ALTMAN ET AL. 2002), l'alginate (TRITZ ET AL. 2010), ou le chitosan (C. Q. ZHAO ET AL. 2020). La soie présente des propriétés mécaniques élevées, un coût relativement faible et de faibles vitesses de dégradation enzymatique. Le collagène, en tant que principale protéine de la matrice extracellulaire, est un candidat qui vient naturellement à l'esprit et qui a été largement utilisé en ingénierie tissulaire. Il est néanmoins associé à des risques de réactions immunitaires et de transmission de maladies importants ainsi qu'à une vitesse de dégradation trop rapide.
- Des matériaux **céramiques**, parmi lesquelles on compte principalement le phosphate de Calcium (CaP) (ALAMI ET AL. 2013), le phosphate tricalcique (TCP) (BLOKHUIS ET AL. 2000), ou les bioverres (ou *Bioglass*[®])(BAINO ET AL. 2019) en particulier en médecine régénérative de l'os en raison de leur similarité avec le composant minéral du tissu osseux ;
- Des matériaux **métalliques**, parmi lesquels on compte principalement des alliages de magnésium (SANZ-HERRERA ET AL. 2018) et de titane (BARBAS ET AL. 2012). Les alliages de magnésium sont résorbables, et peuvent permettre d'imaginer le développement de biosubstituts métalliques pour l'ingénierie tissulaire. Ils sont néanmoins très inflammables, ce qui limite pour l'instant leur compatibilité avec les moyens de

fabrication additive existants. Les alliages de titane (de type Ti6Al4V) sont largement utilisés pour des **implants** permanents, en raison de leur capacité à interagir spontanément avec le tissu osseux, mais ne sont pas adaptés à l'ingénierie tissulaire car ne sont pas résorbables.

Evidemment, des combinaisons de plusieurs de ces matériaux pour le développement de **structures composites** peuvent permettre de cumuler les avantages de plusieurs de ces matériaux. De très nombreuses revues récentes de la littérature (BAHRAMINASAB 2020; GHASSEMI ET AL. 2018; TURNBULL ET AL. 2018) soulignent l'étendue des recherches à ce sujet. A titre d'exemple, les céramiques peuvent être combinées à des polymères afin de compenser à la fois les faibles propriétés mécaniques des seconds et la fragilité des premiers, ou des polymères peuvent être dopés aux particules d'hydroxyapatite pour en améliorer la biocompatibilité.

3.1.2.4 Propriétés mécaniques

Les propriétés mécaniques apparentes de la structure obtenue sont évidemment une conséquence des points mentionnés ci-dessus, à savoir la combinaison de la morphologie de la matrice et du matériau qui la constitue. Comme mentionné précédemment, l'identification des **caractéristiques mécaniques** (rigidité, viscosité, déformabilité, modules d'élasticité, non-linéarité, ...) qui permettent au biosubstitut proposé de **remplir le rôle physiologique du tissu à remplacer** pendant la période de réhabilitation constitue un défi en soi.

La reproduction à l'identique de l'ensemble des propriétés mécaniques initiales du tissu est sans doute impossible compte tenu de leur complexité et leur variabilité. Il est nécessaire alors de **sélectionner un sous-ensemble de propriétés mécaniques** qui paraissent nécessaire au premier ordre (GUILAK ET AL. 2014) en fonction de l'application clinique visée.

Ces propriétés seront nécessairement amenées à évoluer au cours de la dégradation du biomatériau et de la formation de néo-tissu, et le cahier des charges doit donc idéalement être satisfait durant toute la période post-opératoire pour conclure à la pertinence clinique du substitut proposé. Le concept d'ingénierie tissulaire *fonctionnelle* a été proposé par le professeur Butler (D. BUTLER ET AL. 2000) pour souligner l'importance de satisfaire à cette contrainte biomécanique, lors de la sélection d'une matrice de support : ce point fera particulièrement l'objet des sections 3.2 et 3.3, dans lesquelles il s'agira de reproduire au plus près la fonction mécanique du ligament et de l'os trabéculaire respectivement.

3.1.2.5 Eléments de mécanobiologie

Lorsque des cellules sontensemencées au sein d'une matrice de support, les propriétés initiales du matériau constitutif de la matrice influencent leur comportement, dans la mesure où les forces contractiles permettant l'adhésion cellulaire vont dépendre de la rigidité de leur substrat (DISCHER ET AL. 2005; ENGLER ET AL. 2006) (Figure 32.a-b). De plus, les cellules qui constituent le métabolisme sont constamment soumises à **des stimuli mécaniques** qui peuvent être la conséquence de chargements externes, du mouvement d'une articulation ou d'un organe, ou encore de l'écoulement de fluides au sein des tissus.

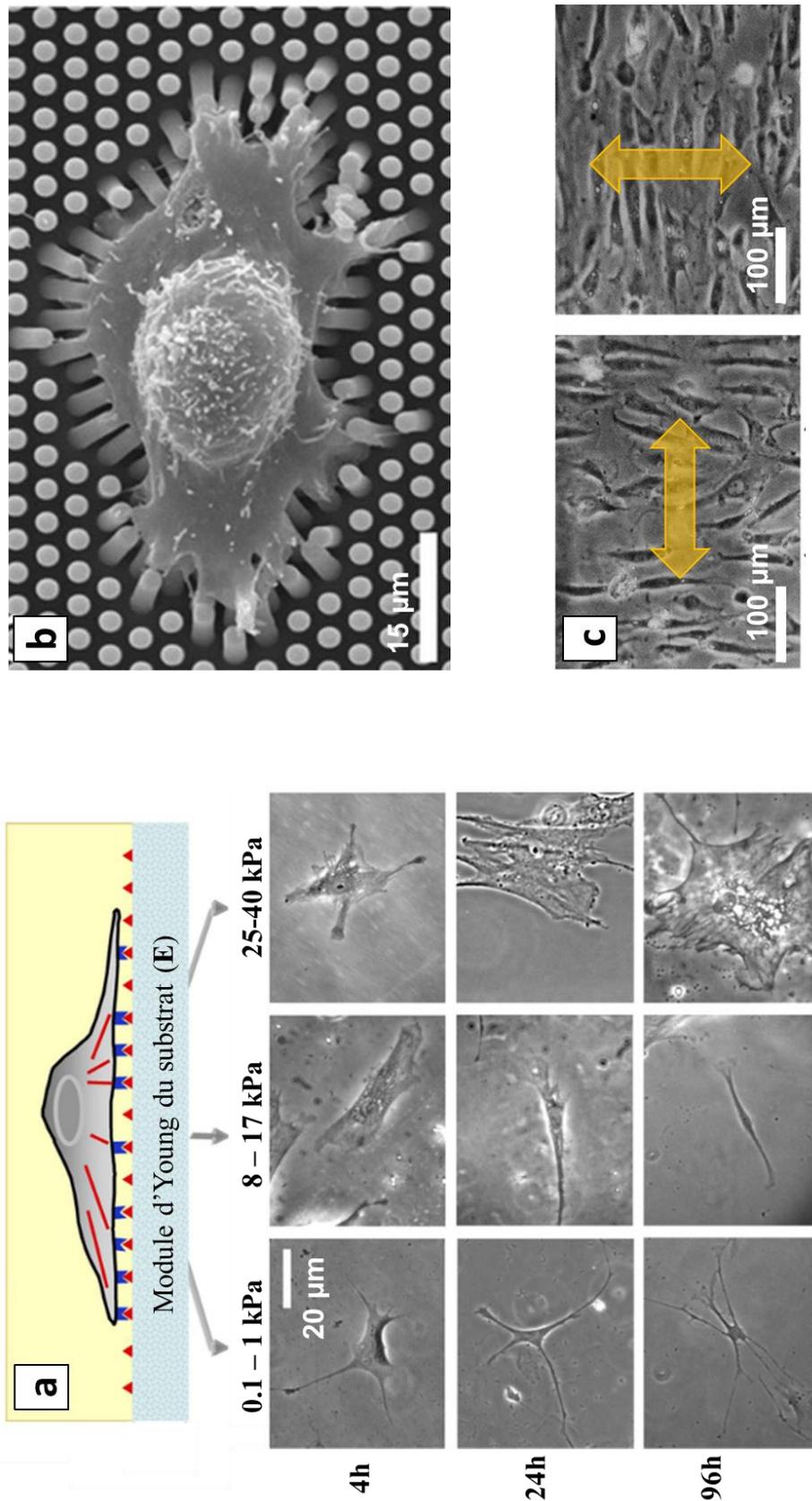


Figure 32: Illustrations de quelques-uns des phénomènes regroupés sous le terme de mécanobiologie. (a) Les cellules souches mésenchymateuses sont sensibles aux propriétés élastiques de leur substrat (adapté de (ENGLER ET AL. 2006)). (b) Exemples de forces d'adhésion exercées par une cellule sur un support constitué de « micropiliers ». La flèche des piliers peut donner accès à l'amplitude de ces efforts (TRICHET ET AL. 2012). (c) Les cellules endothéliales orientées après 3 heures de sollicitations cycliques à 0.5Hz de leur substrat en traction uniaxiale à 10% de déformation (J. H.-C. WANG ET AL. 2001). La flèche jaune indique l'orientation de la sollicitation imposée.

Le comportement des cellules qui seront amenées à coloniser le substitut dépend de ces stimuli mécaniques à l'échelle locale : ceci constitue un vaste champ d'investigation regroupé sous le terme de *mécanobiologie*, et dont une description détaillée dépasse le cadre de ce mémoire. Le lecteur intéressé pourra se référer aux très nombreuses revues de littérature à ce sujet (e.g. (GUILAK ET AL. 2014; GUO ET AL. 2013; JANMEY ET AL. 2009; X. JIANG ET AL. 2009; MOHAMMED ET AL. 2019; VINING & MOONEY 2017)). Ce processus permet aux tissus de s'adapter à leur fonction mécanique, par le biais de phénomènes regroupés sous le terme de *mécanotransduction* (C. S. CHEN 2008; GOLDMANN 2012; INGBER 2006).

L'environnement mécanique local influence notamment la **direction de migration** des cellules (RAEBER ET AL. 2007; J. H.-C. WANG ET AL. 2001)(Figure 32.c), la **quantité** et la **composition de matrice extra-cellulaire** (G. H. ALTMAN ET AL. 2001), la **prolifération** (WEBB ET AL. 2006) ou encore la **différentiation cellulaire**. Ce dernier point a mené à la proposition de nombreux modèles dits *mécanorégulation* dans le cadre de travaux initiés par les professeurs Huijkes et Prendergast (e.g. (ISAKSSON 2012; ISAKSSON, VAN DONKELAAR, ET AL. 2006; ISAKSSON, WILSON, ET AL. 2006; D. LACROIX & PRENDERGAST 2002; PRENDERGAST ET AL. 1997, 1997)). Depuis lors, de nombreux modèles de mécanorégulation ont été proposés et comparés notamment pour la régénération osseuse (ISAKSSON 2012; ISAKSSON, WILSON, ET AL. 2006). Au sein de ces modèles, différents stimuli mécaniques sont considérés (seuls ou de façon combinée), concernant notamment le cisaillement en surface due à la phase fluide, la déformation du substrat, ou encore la pression hydrostatique. Les modèles de mécanorégulation proposés peuvent être ensuite utilisés dans des simulations numériques dans le but de comparer l'évolution de plusieurs implants, sur la base des chargements physiologiques simulés à l'échelle de l'articulation. Ils ont été utilisés pour la proposition de matrices de supports « optimales » du point de vue de ces stimuli de mécanorégulation (KOH ET AL. 2019) (avec toutes les précautions qu'il convient d'ajouter à propos de l'existence d'une telle matrice de support *optimale*).

L'intégration de modèles de mécanorégulation par le biais de la simulation numérique peut donc aider à **orienter des choix de conception ou mettre en exergue certains mécanismes cellulaires** lors du développement d'un biosubstitut.

Néanmoins, le caractère prédictif des modèles de mécanorégulation se limite à **de très courtes échelles de temps** en raison du nombre et de la complexité des phénomènes en jeu à plus long terme (interactions cellules-cellules, création d'une matrice extra-cellulaire, évolution de l'environnement biochimique au cours du temps, etc...)

En conséquence de ces phénomènes, de nombreux auteurs ont conclu que le simple ensemencement de cellules au sein d'une matrice de support est souvent insuffisant pour promouvoir une formation tissulaire adaptée (LIU TSANG & BHATIA 2004). L'apport de stimuli mécaniques peut donc être recherché : ceci a motivé le développement de nombreux **bioréacteurs dynamiques** qui permettent d'imposer des sollicitations mécaniques de façon contrôlée. L'amplitude, la fréquence ou la durée idéale de ces sollicitations n'ont pas été clairement établis et méritent encore d'être davantage investigués à l'avenir. Un exemple de bioréacteur dynamique adapté à l'ingénierie du ligament sera donné en section 3.2.4.2.

3.1.3 Evolution dans le temps des propriétés des biosubstituts

Lorsqu'il s'agit de tenter de prédire les propriétés mécaniques d'un biosubstitut, deux effets **évolutifs** sont à prendre en compte (KOLKEN ET AL. 2020) : d'une part, la **diminution** des propriétés due à la dégradation de la matrice, et d'autre part, **l'augmentation** des propriétés due à la régénération tissulaire. Dans le cas idéal, ses deux effets doivent **se compenser mutuellement** de façon à garantir le maintien de la fonctionnalité du biosubstitut. Néanmoins, la grande majorité des études portant sur le développement de biosubstituts cherchent à caractériser les propriétés mécaniques de la matrice de support **au moment de l'implantation**, et éventuellement à observer la régénération tissulaire quelques mois **après l'implantation**. La prise en compte de l'évolution des propriétés mécaniques pendant cette période est toutefois peu abordée, alors qu'elle constitue justement l'un des points clefs de la réussite clinique de la démarche d'ingénierie tissulaire. Dans la conclusion d'une récente revue de littérature de 2019, le professeur Zador résume la prise en compte de ces aspects de la sorte :

« Les effets des phénomènes dépendants du temps, incluant à la fois la régénération des tissus et la biodégradation, ne sont pas compris. [...]. Le nombre d'études dans ce domaine est si faible que presque chaque aspect de ces phénomènes nécessite des recherches approfondies. » (ZADPOOR 2019)

3.1.3.1 Dégradation de biosubstituts

Bien que résorbable, la matrice utilisée dans le cadre de l'ingénierie tissulaire doit conserver son intégrité jusqu'à ce que le nouveau tissu se régénère, et elle doit permettre de remplir la fonction du tissu natif pendant la période de réadaptation. Une dégradation trop rapide peut entraîner une **perte de fonctionnalité** du greffon, tandis qu'une dégradation trop lente peut gêner le processus de régénération tissulaire. Idéalement, la formation de tissu doit compenser progressivement la biodégradation : **la cinétique de ce transfert entre la matrice et le néo-tissu** constitue un des aspects critiques de l'ingénierie tissulaire.

En général, on considère deux types de dégradation au sein d'un biosubstitut : d'une part, la dégradation hydrolytique du matériau constitutif mène à une perte de propriétés mécaniques du matériau constitutif (ANDRE C. VIEIRA ET AL. 2014): c'est le cas en particulier lors de l'utilisation de polymères biodégradables, comme ceux décrits précédemment. D'autre part, à cette dégradation en volume peut se superposer une dégradation en surface, en raison de la dégradation enzymatique en milieu physiologique (A. C. VIEIRA ET AL. 2009). Ainsi, pour présager de la pertinence clinique d'un biosubstitut, il semble nécessaire d'étudier l'évolution des propriétés mécaniques de la matrice de support au cours du temps, en intégrant :

- la modification de la **loi de comportement** du matériau qui la constitue ;
- la modification de sa **géométrie** en cours de dégradation.

Si des modèles d'endommagement continu ont été largement utilisés pour modéliser le premier point (*e.g.* (GASTALDI ET AL. 2011; ANDRE C. VIEIRA ET AL. 2014)), ils ne prennent pas en compte les phénomènes de diffusion des produits de dégradation dans l'environnement fluide qui influent eux-mêmes sur la dégradation. En opposition, de nombreux modèles de dégradation ont été récemment proposés pour comprendre et prédire la dégradation d'implants en magnésium (BARZEGARI ET AL. 2021; SANZ-HERRERA ET AL. 2018; Z. SHEN ET AL. 2019),

faisant appel à l'étude de la corrosion pour modéliser les phénomènes en jeu. Les modèles les plus récents cherchent notamment à résoudre numériquement un système d'équations de réaction-diffusion dans l'espace fluide qui entoure le matériau (considéré comme un milieu continu), dont la frontière est variable dans le temps en raison de la dégradation de surface (comme illustré en Figure 33). Ces études ne s'intéressent en revanche ni à l'effet d'une architecture poreuse, ni à **l'effet de cette dégradation sur les propriétés mécaniques de l'implant.**

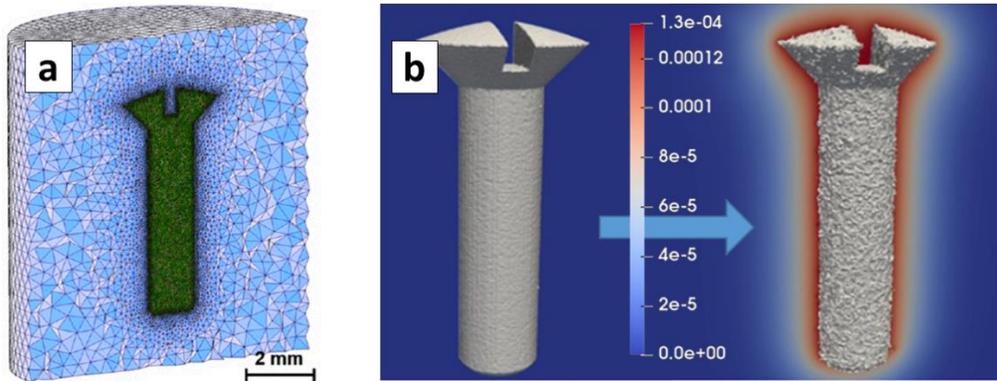


Figure 33: Simulation de la dégradation d'une vis en magnésium dans une approche « milieu continu » (adapté de (BARZEGARI ET AL., 2021)) (a) Discrétisation des espaces solides (implant) et fluide (milieu physiologique). (b) Concentration en magnésium (en $g.mm^{-3}$) dans le milieu fluide après 18 jours de dégradation de l'implant.

Quelques récentes études commencent à investiguer davantage ce lien entre la dégradation de matrices de support et l'évolution de leurs propriétés. Cette interaction est complexe puisque qu'elle implique une boucle de rétroaction :

- La dégradation de la matrice influence ses propriétés mécaniques et sa géométrie ;
- L'évolution des propriétés effectives et de la géométrie influence l'amplitude et la répartition des stimuli mécaniques au sein de la matrice ;
- Ces stimuli mécaniques influencent la dégradation de la matrice (Y.-B. FAN ET AL. 2008).

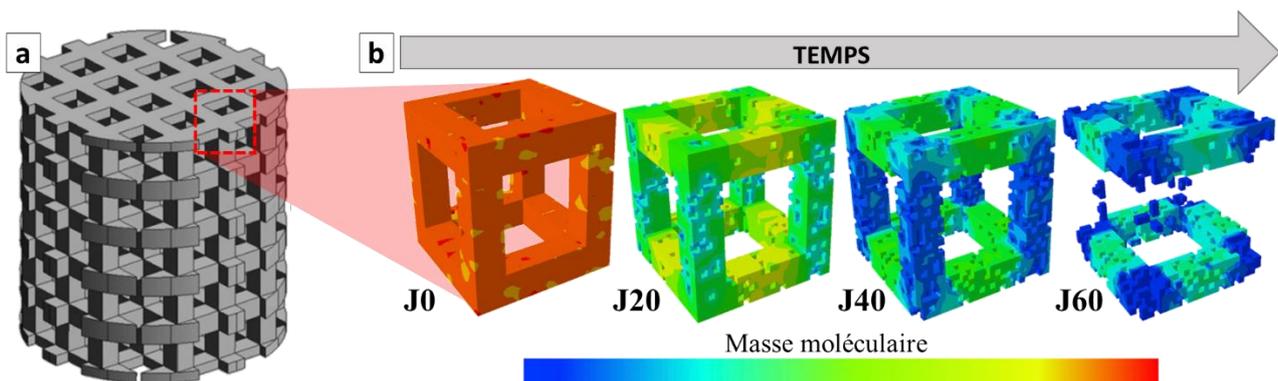


Figure 34: Dégradation de la cellule unitaire d'une matrice poreuse (a), dans une approche discrète basée sur une voxélisation de la géométrie. (b) Evolution temporelle de la géométrie et de la masse moléculaire d'une cellule unitaire de PLA. (adapté de (SHUI ET AL. 2019)).

Afin de simuler cette interaction complexe, des approches basées sur une discrétisation de l'espace par *voxels* (« *pixels 3D* ») permettent de faire dialoguer des modèles de dégradation et des simulations du comportement mécanique utilisant la MEF (un exemple est illustré en Figure 34). Dans ces modèles les propriétés élastiques de chaque voxel dépendent

de sa densité (ou sa masse moléculaire) qui suit une loi d'évolution dépendante des stimuli mécaniques et du temps. De telles approches permettent notamment d'étudier **l'effet de la géométrie de la matrice poreuse sur l'évolution de ses propriétés mécaniques post-opératoires en cours de dégradation**. Néanmoins, elles reposent sur l'hypothèse de périodicité de ces effets dans la matrice, tandis que les phénomènes complexes de transport de masse (et en particulier des produits de dégradation) au sein de la matrice poreuse risquent d'induire une répartition hétérogène de la dégradation.

Evidemment, les résultats de telles simulations n'ont de sens que si elles sont **validées par des données expérimentales et alimentées par une compréhension des phénomènes physico-chimiques et multiphysiques en jeu**. L'acquisition de ces données est un défi en soi, puisqu'il s'agit de reproduire **l'environnement physiologique de l'implant**. Des montages dédiés ont été proposés dans la littérature pour se rapprocher au plus près des conditions physiologiques concernant l'environnement physico-chimique et les chargements mécaniques (Y.-B. FAN ET AL. 2008). Il est possible alors de chercher à identifier la **cinétique d'évolution des propriétés mécaniques de l'implant** en cours de dégradation, ce qui nécessite un grand nombre d'échantillons si les essais sont destructifs. De façon alternative, le dispositif de mise en charge peut également permettre la mesure de la cinétique d'évolution des propriétés **élastiques** du biosubstituts de façon non-destructive. En parallèle, des données d'imagerie 3D peuvent être réalisées en cours de dégradation (*e.g.* (SANZ-HERRERA ET AL. 2018)) afin de caractériser l'évolution de la géométrie : j'évoquerai ces différents points ultérieurement au sein d'une partie de mon projet de recherche.

3.1.3.2 Régénération tissulaire au sein du biosubstitut

Durant toute la phase post-opératoire, à la dégradation de la matrice de support s'ajoute le processus de régénération tissulaire. Idéalement, **la régénération tissulaire doit compenser la perte de propriétés mécaniques**, de telle façon à ce que la fonctionnalité du biosubstitut soit maintenue. Une boucle de rétroaction similaire à la précédente doit être prise en compte :

- La régénération tissulaire influence les propriétés mécaniques effectives et la géométrie du biosubstitut ;
- Cette évolution influence l'amplitude et la répartition des stimuli mécaniques au sein de la matrice ;
- Ces stimuli mécaniques influencent la régénération tissulaire, à travers le processus de mécanorégulation mentionné en section 3.1.2.5.

Néanmoins, une difficulté supplémentaire par rapport à la section précédente réside dans le caractère **vivant** des processus à l'œuvre, et d'autant plus **multiphysique** et **multiéchelle**. D'un point de vue purement géométrique, la **courbure locale** a été souvent employée comme stimulus de base pour la croissance de néo-tissu (EGAN ET AL. 2018; GUYOT ET AL. 2014, 2016; H. G. LEE ET AL. 2019), partant du constat qu'après un temps de croissance suffisant un biosubstitut ne montrait plus d'angles vifs. Un exemple de démarche numérique permettant alors de simuler le processus de croissance est illustré en Figure 35, dans laquelle une approche de *voxélisation* des espaces solide et fluide est adoptée comme précédemment.

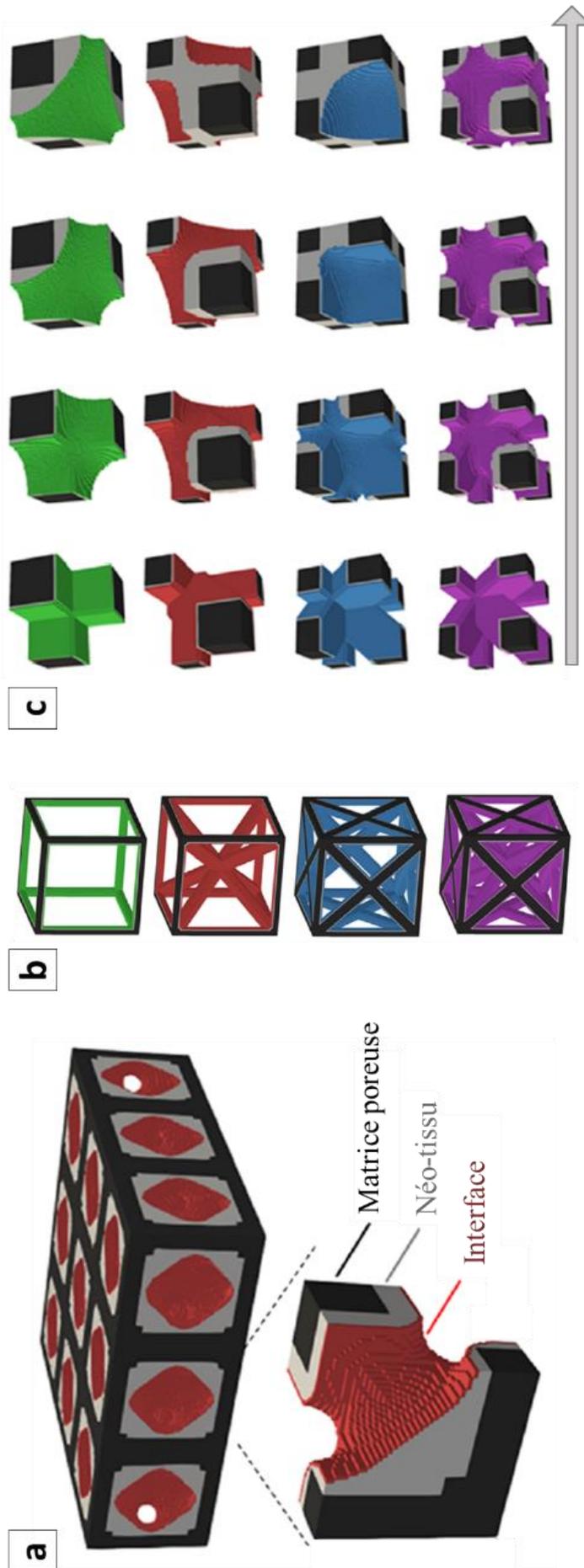


Figure 35: Exemple de simulation de croissance au sein d'une matrice poreuse (adapté de (EGAN ET AL., 2018)). (a) Discrétisation du biosubstitut en matrice et néo-tissu, avec une attention particulière sur l'évolution de l'interface solide-fluide, après voxelisation de la géométrie (b) Cellules unitaires à la base de la matrice poreuse (c) Simulation de la croissance de néo-tissu, en prenant la courbure comme stimulus de base pour la croissance.

Si cette démarche peut déjà fournir des comparaisons intéressantes entre différentes géométries de matrices de support, elles ne prennent généralement pas en compte du fait que la courbure n'est pas le seul stimulus qui favorise la régénération tissulaire. En effet, celle-ci est largement dictée par les apports en nutriments (et notamment l'oxygène (AHN ET AL. 2010; A CARLIER ET AL. 2015)) qui dépendent des propriétés de perméabilité de la matrice, et donc de la géométrie de son réseau de pores, ainsi que par le micro-environnement micromécanique des cellules comme je l'ai évoqué précédemment.

Les résultats des simulations numériques mènent alors à des conclusions différentes selon les modèles de croissances utilisés : ainsi, comme pour tout ce qui précède, **ces résultats n'ont de sens que s'ils sont corroborés et alimentés par des données expérimentales**. Deux types de démarches expérimentales peuvent alors être imaginées :

- Une démarche *in vitro*, visant à **stimuler le biosubstitut dans un bioréacteur**. Dans ce cas, il est possible de caractériser les stimuli en réponse au chargement imposé (OLIVARES ET AL. 2009; SANDINO ET AL. 2008), et la croissance de matrice extracellulaire en réponse à ces stimuli (GUYOT ET AL. 2016; MOHAMMAD MEHRIAN & GERIS 2020; MOHAMMAD MEHRIAN ET AL. 2020).
- Une démarche *in vivo*, visant à implanter le biosubstitut en utilisant un modèle animal. De nombreuses données sont désormais disponibles (*e.g.* (NASELLO ET AL. 2021; PERIER-METZ ET AL. 2020)) concernant le processus de colonisation d'une matrice poreuse et peuvent permettre de mettre des modèles prédictifs à l'épreuve des observations biologiques. Pour la plupart, ces données sont issues de l'étude de la régénération osseuse au sein d'un défaut comblé par un implant, qui peut facilement être suivie par imagerie (rayons-X ou CT), comme illustré en Figure 31.b. Ces données mettent notamment en exergue la variété des réponses observées en fonction de l'individu ou du site implantatoire (NASELLO ET AL. 2021).

Dans ces différents modèles, le néo-tissu est généralement considéré **comme un milieu homogène**, sans distinction entre ses composants, en faisant généralement un amalgame entre les processus de prolifération cellulaire et le processus de croissance de la matrice extracellulaire. Un autre type de modèle (généralement appelé « *agent-based* ») consiste à étudier une population de cellules au sein de la matrice plutôt que l'évolution homogène d'un milieu continu (*e.g.* (KAUL ET AL. 2013; PERIER-METZ ET AL. 2020)), et peuvent mener à la simulation de la croissance progressive d'un néo-tissu à partir de différents modèles de prolifération et migration cellulaires (D. JEONG ET AL. 2012; SIMPSON ET AL. 2010).

Malgré ces hypothèses et ces simplifications, nécessaires compte-tenu de la complexité des phénomènes en jeu, le nombre de modèles dit ***in silico*** est en explosion. Ces modèles *in silico* pour la médecine régénérative sont l'équivalent biomédical du *jumeau numérique* en plein essor dans d'autres domaines de l'industrie « 4.0 » (GERIS ET AL. 2018). Comme j'ai eu l'occasion de le mentionner dans la partie précédente (section 1.1.1.4) l'utilisation de ces modèles *in silico* pour étudier l'influence d'un traitement sur une *cohorte virtuelle* de patients est maintenant reconnue par différentes autorités de régulation. Il est donc probable qu'à l'avenir, « *la conception des biosubstituts devrait bénéficier de modèles in silico pour fournir de premiers éléments de validation a priori sur la capacité d'une géométrie à promouvoir le processus naturel de régénération* » (PERIER-METZ ET AL. 2020).

3.2 Biosubstituts pour l'ingénierie du ligament

3.2.1 Contexte clinique

Parmi les très nombreuses études portant sur le ligament, le cas particulier du **Ligament Croisé Antérieur** (LCA) occupe une place prédominante. Le rôle du LCA a été très largement décrit dans la littérature (BICER ET AL. 2010; DARGEL ET AL. 2007; S. L.-Y. WOO ET AL. 2006) : il constitue le principal frein à la translation tibiale antérieure, et limite également la rotation interne du tibia par rapport au fémur. Son anatomie a été largement décrite (BICER ET AL. 2010; DUTHON ET AL. 2005), et le LCA est constitué de (*a minima*) deux faisceaux comme illustré dans la Figure 36.a-d. En raison notamment de la pratique croissante de sports à haut risque pour les ligaments du genou (CASADO ET AL. 2019; GANS ET AL. 2018; PALMIERI-SMITH ET AL. 2021), le LCA est l'une des structures les plus fréquemment blessées de l'articulation du genou (SANDERS ET AL. 2016). A titre d'exemple, on estime entre 100 000 et 250 000 le nombre de blessures liées au LCA aux Etats-Unis par an (HEWETT ET AL. 2016). La *ligamentoplastie*, c'est-à-dire le remplacement du ligament lorsqu'il est partiellement ou complètement endommagé, **constitue donc un important défi scientifique associé à de fortes conséquences socio-économiques.**

Les **ligamentoplasties du LCA** sont presque exclusivement basées sur l'utilisation d'autogreffes (KARMANI & EMBER 2004). L'une des techniques de ligamentoplastie fréquemment utilisées est représentée en Figure 36.e-g d'après (BEN KACEM 2017) : elle utilise les tendons droit interne et demi tendineux (DIDT), associés à des rubans de soie et à des vis de fixation. Les principaux aspects critiques liés à la ligamentoplastie sont la localisation des insertions du greffon, la tension initiale appliquée au greffon, la fixation du greffon, ou encore **le choix du greffon**. Associées à des protocoles de rééducation adaptés, ces techniques permettent un retour à une pleine activité sportive dans les 6 mois qui suivent la reconstruction. Cependant, cette approche est associée à quelques limitations, notamment des complications au niveau du site donneur (HARDY ET AL. 2017; KARMANI & EMBER 2004) ou une récupération partielle de la cinématique originale du genou (MORAITI ET AL. 2010). L'utilisation de greffons synthétiques (*Versigraft*[®], *Dacron*[®], *Gore-Tex*[®], etc....) a été très populaire dans les années 80 et 90. Toutefois, leur succès a été très limité en raison de l'évolution à long terme de leurs propriétés, menant à une laxité excessive des articulations due au fluage des greffons.

Dès le début des années 2000, l'émergence de l'ingénierie tissulaire pour de nombreuses applications cliniques a trouvé un domaine d'application évident pour la réparation du ligament (GREGORY H ALTMAN ET AL. 2002; VUNJAK-NOVAKOVIC ET AL. 2004). En effet, **un substitut de ligament issu de l'ingénierie tissulaire** permettrait de s'abstraire de l'utilisation de l'autogreffe et des complications associées. De même, étant donné que le substitut laisse progressivement place à un néo-tissu, les limitations à long terme liées à l'utilisation de greffons artificiels peuvent être contournées. Parmi la grande diversité des solutions proposées (Tableau 5), **aucune solution de biosubstituts de ligament issus de l'ingénierie tissulaire n'a encore atteint une application clinique.** Ce constat peut être attribué notamment aux difficultés liées à la définition **d'une matrice de support capable de se substituer au ligament tout en encourageant la régénération tissulaire**, difficultés auxquelles les sections suivantes proposent d'apporter des éléments de réponse.

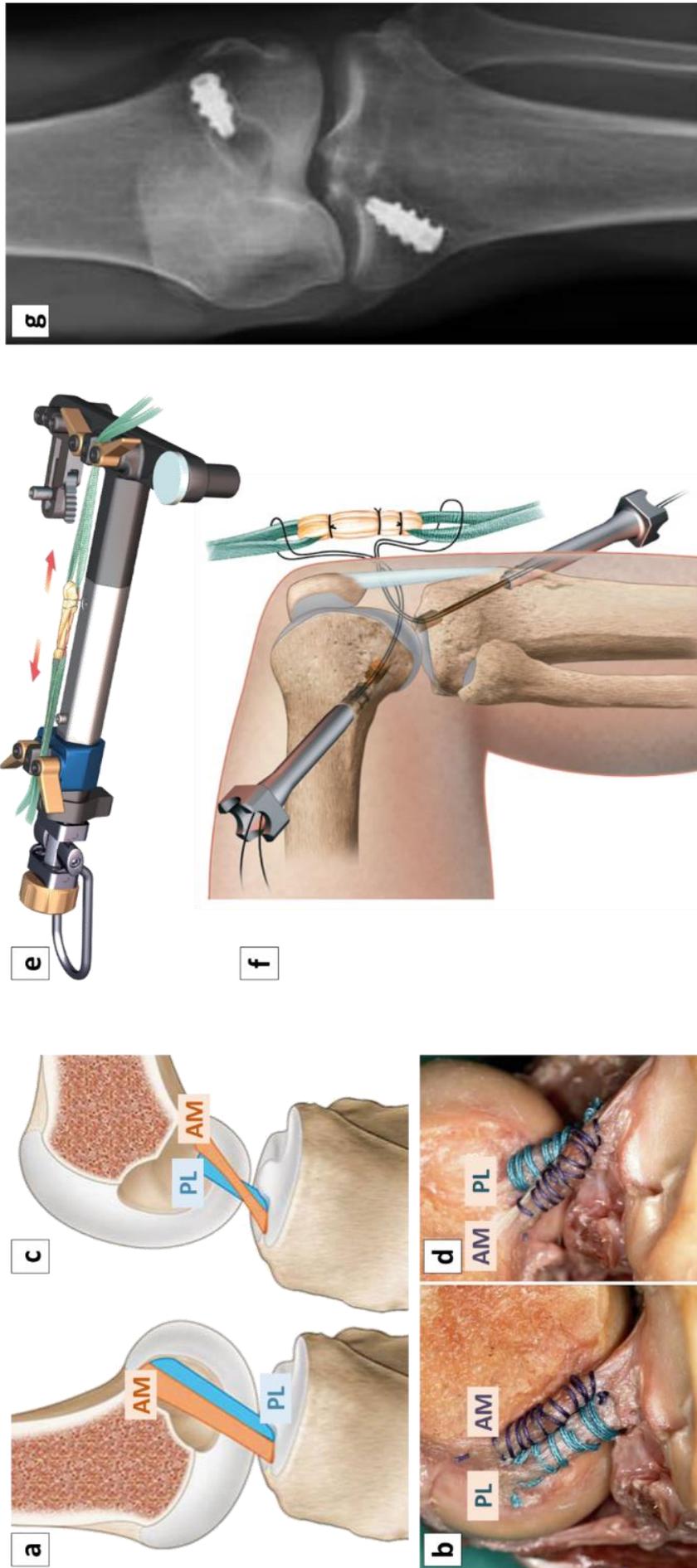


Figure 36: (a-d) Composition du LCA en deux faisceaux antéromédiaux (AM) et postérolatéraux (PL) en extension et en flexion (a,b) et enroulés lorsque le genou est en flexion (c,d). Images adaptées de (BICER ET AL. 2010) et (DUTHON ET AL. 2005). (c-e) Exemple de reconstruction chirurgicale du LCA utilisant la technique Tape Locking Screw (TLS®) (BEN KACEM 2017). Un greffon constitué des tendons droit interne et demi-tendineux (DIDT) est prélevé et mis sous tension (c), puis inséré au sein de tunnel osseux (d). Une radiographie (e) laisse apparaître les deux vis de fixation nécessaires à l'ancrage du greffon.

3.2.2 Une matrice de support pour l'ingénierie du ligament

3.2.2.1 Cahier des charges spécifique au ligament croisé antérieur (LCA)

Comme j'ai eu l'occasion de le mentionner, le rôle de la matrice de support en ingénierie tissulaire implique **deux échelles différentes et interdépendantes**, et concerne un triptique **matériau constitutif – morphologie – propriétés mécaniques**. Pour ce qui concerne ces deux derniers aspects, on peut définir un cahier des charges précis relatif à la définition d'une matrice de support pour l'ingénierie du LCA

- **La morphologie de la matrice** : la matrice doit présenter des pores d'un diamètre supérieur à 200-250 μm pour permettre la croissance d'un néo-tissu (COOPER ET AL. 2005; FREEMAN ET AL. 2007). Comme précisé précédemment, la matrice doit présenter un réseau de pores interconnectés, et la présence de gradients de tailles de pores du cœur de la matrice à sa périphérie peut faciliter l'accès des nutriments dans un environnement synovial relativement pauvre et en l'absence de vascularisation.
- **Les propriétés mécaniques de la matrice** : l'objectif est de proposer un substitut capable de remplir le rôle biomécanique physiologique du ligament, *i.e.* de restreindre le mouvement relatif du tibia et du fémur en translation tibiale antérieure et en rotation tibiale interne. Des propriétés globales à l'échelle de la structure (rigidité et charge maximale) plutôt qu'à l'échelle du matériau (module d'élasticité et limite d'élasticité) peuvent donc dans ce cas être privilégiées. Les différentes méthodes mentionnées en section 1.1.3 permettent de dresser un cahier des charges à satisfaire : déformation élastique $>4\%$ (LUQUE-SERON & MEDINA-PORQUERES 2016), charge admissible $>400\text{N}$ (TOUTOUNGI ET AL. 2000), rigidité $>100\text{N/mm}$ (R. S. JONES ET AL. 1995), réponse non-linéaire (« courbe en J ») permettant la laxité de l'articulation pour des mouvements physiologiques).

Comme illustré en Figure 36, le LCA peut être séparés **en deux faisceaux principaux** (antéro-médial (AM) et postéro-latéral (PL)), dont les fonctions et les dimensions sont différentes. Alors que les procédures de reconstruction courantes visent à remplacer le LCA endommagé par une solution mono-faisceau, il a été montré que des reconstructions anatomiques à double faisceaux visant à reproduire la structure anatomique du LCA offraient des résultats prometteurs en ce qui concerne la restauration de la cinématique du genou (KONDO ET AL. 2011; PLAWESKI ET AL. 2011). Des solutions de biosubstitut adaptées à ces nouveaux protocoles cliniques peuvent donc être d'un intérêt majeur dans le futur.

3.2.2.2 Etat de l'art

Depuis le début des années 2000, de nombreuses équipes ont travaillé sur la définition d'une matrice de support adaptée à l'ingénierie du ligament (une liste **non exhaustive** des matrices proposées est donnée dans le Tableau 5). J'ai précédemment insisté sur l'émergence des solutions issues de la fabrication additive en ingénierie tissulaire : néanmoins, on pourra noter que le recours à cette méthode de fabrication pour la proposition de matrices pour le ligament est quasiment inexistant. A ce jour, en effet, bien que les microstructures qui résultent de ces méthodes de fabrication additive peuvent être adaptées à la fabrication de biosubstituts sollicités principalement en compression et/ou cisaillement, elles ne présentent pas (pour l'instant) des propriétés en traction suffisantes pour le remplacement de matériaux

fibreuse comme le ligament, ou même les tissus conjonctifs en général. Par conséquent, la majorité des équipes ont privilégié des structures à base de **matériaux textiles** (Tableau 5): elles permettent notamment d'obtenir des **rigidités longitudinales** importantes (dans la direction des fibres), ainsi qu'un **comportement non-linéaire** qui résulte naturellement du recrutement progressif des fibres qui les constituent.

Pour ce qui concerne le **choix du matériau constitutif** de telles matrices fibreuses, de nombreuses solutions ont été proposées dans la littérature (Tableau 5). Ces dernières peuvent être séparées en deux catégories : les biomatériaux naturels, tels que la soie (GREGORY H ALTMAN ET AL. 2002; H. FAN ET AL. 2009, 2008; PAGAN ET AL. 2019), le collagène (CALIARI ET AL. 2011) ou leur association (BI ET AL. 2015), et les biomatériaux synthétiques comme le PLA (FREEMAN ET AL. 2007), le PLGA (COOPER ET AL. 2005) ou encore le PCL (PAULY ET AL. 2017) et le PLCL (VAQUETTE ET AL. 2010).

Il n'existe pas encore de consensus pour ce qui concerne le choix de **la meilleure source cellulaire** pour l'ingénierie tissulaire du ligament. Néanmoins, la majorité des équipes de recherche s'est orientée vers deux types de cellules : les cellules souches d'une part, en raison notamment de leur forte capacité à proliférer et à encourager la formation d'une matrice extra-cellulaire, les fibroblastes, d'autre part, pour leur présence dans le LCA natif (GE ET AL. 2005). Dans des travaux que j'ai co-encadré (X. LIU ET AL. 2020, 2018), différentes sources de cellules souches (moëlle osseuse ou cordon ombilical) ont pu être notamment comparées.

3.2.2.3 Proposition et fabrication d'une nouvelle matrice de support

Parmi la variété de biomatériaux disponibles, dont certains ont été utilisés pour l'ingénierie du ligament (Tableau 5), mon choix s'est initialement porté vers le copoly(acide lactique co-(ϵ -caprolactone)) (**PLCL**) pour les raisons suivantes :

- il offre une excellente **biocompatibilité** associée à un **temps de dégradation lent** de plusieurs mois (S. I. JEONG ET AL. 2004) ;
- il permet de **compenser** à la fois le comportement fragile du PLLA et la faible rigidité du PCL (VILAY ET AL. 2009) ;
- ses propriétés peuvent être **modulées** en faisant varier les proportions d'acide lactique/ ϵ -caprolactone dans le copolymère (HILJANEN-VAINIO ET AL. 1997).

Dans un premier temps, j'ai dû **développer le dispositif permettant de fabriquer des fibres** de PLCL à partir de très faibles quantités de matériaux bruts (quelques grammes) et permettant de s'assurer de l'absence de substances nuisant à la biocompatibilité des fibres. Cette première partie du procédé (schématisée en Figure 37.a-c) consiste en une mini-extrudeuse montée sur une machine de traction conventionnelle : elle a permis de créer des fibres homogènes et reproductibles, et de diamètre variable (LAURENT, GANGHOFFER, ET AL. 2011). Des fibres de PLCL avec différentes proportions PLLA/PCL ont ensuite été testées et comparées en termes de module élastique et de déformation à rupture, et le polymère final P(LL85/CL15) a été considéré comme le meilleur compromis entre le faible module élastique du PCL et la faible déformation à rupture du PLLA. Des recherches ultérieures, mentionnées en section 3.2.5.3, m'ont ensuite amené à faire évoluer ce choix de matériau en raison de l'évolution en cours de dégradation des propriétés du PLCL (LAURENT, VAQUETTE, ET AL. 2018).

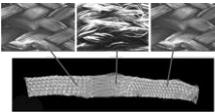
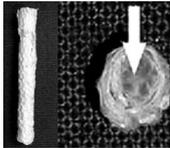
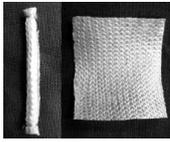
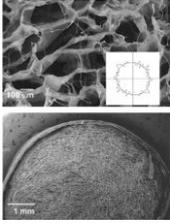
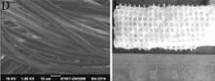
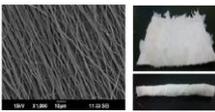
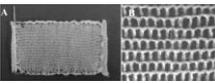
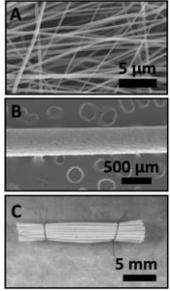
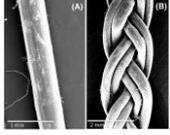
Références	Matériau	Procédé	Résultat	Limitations
(GREGORY H ALTMAN ET AL. 2002)	Soie	Faisceaux de fibres torsadées		Très faible porosité
(COOPER ET AL. 2005)	PLGA	Tressage 3D rectangulaire		Plage élastique très faible Vitesse de dégradation élevée Faible taille de pores
(FREEMAN ET AL. 2007)	PLLA	Tresses constituées de torons de fibres		Très faible porosité
(H. FAN ET AL. 2008)	Soie	Tricot 2D enroulé sur lui-même		Faible tailles de pores Rigidité trop faible
(H. FAN ET AL. 2009)	Soie	Tricot 2D enroulé autour d'une tresse		Faible colonisation lors d'implantations in vivo (Faible taille de pores)
(CALIARI ET AL. 2011)	Collagène	Evaporation d'une solution de collagène		Faibles propriétés mécaniques
(BI ET AL. 2015)	Soie + collagène	Tricot de soie immergé dans une solution de collagène		Faibles propriétés mécaniques
(DEEPTHI ET AL. 2016)	Gel de collagène + PLLA	Tissu 2D de microfibrilles de PLLA et gel de collagène enroulé sur lui-même		Pas de caractérisation mécanique ou morphologique Vitesse de dégradation élevée
(H. LI ET AL. 2016)	Soie	Tricot 2D enroulé sur lui-même		Faible colonisation lors d'implantations in vivo (Faible taille de pores)-
(PAULY ET AL. 2017)	PCL	Membranes 2D en electrospinning enroulées sur elles-mêmes, puis assemblées en faisceaux		Pas de caractérisation mécanique ou morphologique Fibres non tissées (intégrité du ligament non assurée)
(PAGAN ET AL. 2019)	Soie	Fibres tressées		Faible tailles de pores et porosité

Tableau 5: Exemples de matrices de support pour le ligament proposées dans la littérature (non exhaustif).

Parmi les différents types de structures textiles disponibles à partir de ces fibres, dont certaines ont été utilisées pour l'ingénierie du ligament (Tableau 5), je me suis orienté vers une **structure tressée circulaire multicouches** pour les raisons principales suivantes :

- Comme la plupart des structures textiles, cette structure présente une faible rigidité pour de faibles déformations, puis une rigidité longitudinale élevée ensuite : ceci permet de reproduire le **comportement non-linéaire convexe** du tissu natif ;
- Elle présente un **réseau de pores interconnectés** ;
- Elle présente un grand nombre de paramètres géométriques, tels que le nombre de couches tressés, le diamètre des fibres, l'angle de tressage ;
- Elle présente un **gradient de taille de pores** de l'intérieur vers l'extérieur de la tresse ;
- Sa géométrie peut être facilement générée numériquement et permet de mener la démarche basée sur la simulation numérique présentée en section suivante.

Dans un second temps, j'ai donc dû **développer le dispositif permettant de fabriquer des tresses multicouches** à partir de faibles longueurs de fibres de PLCL et permettant de s'assurer de l'absence de substances nuisant à la biocompatibilité de la matrice finale. A partir d'une première maquette réalisée pendant ma thèse, j'ai pu acquérir une tresseuse codéveloppée avec une entreprise textile américaine (*Composites & Wire*). Cette seconde partie du procédé (schématisée en Figure 37.d-e) consiste à imposer une cinématique complexe à des bobines de fibres sous tension, et a permis de créer des matrices tressées multicouches reproductibles (LAURENT, GANGHOFFER, ET AL. 2011). Le nombre de couches ainsi que l'angle de tressage de la matrice et le diamètre des fibres constituent des paramètres de la matrice obtenue, qui peuvent être déterminés en ayant recours à un modèle géométrique.

3.2.3 La simulation numérique en aide à la sélection d'une matrice de support

3.2.3.1 L' « ingénierie tissulaire assistée par ordinateur »

Le caractère **multiéchelles** et **multifactoriels** du cahier des charges dressé précédemment a naturellement guidé des équipes à s'appuyer sur des outils numériques pour proposer la meilleure matrice de support possible. Ces outils permettent de passer outre une démarche par essais et erreurs coûteuse et peu compatible avec une démarche d'optimisation (DAMIEN LACROIX ET AL. 2009). Les outils de simulation numérique peuvent s'avérer utiles pour :

- **Optimiser les propriétés** initiales de la matrice de support proposée ;
- **Comprendre le micro-environnement** mécanique des cellules qui la coloniseront ;
- **Optimiser les chargements imposés** lors de la culture dynamique de biosubstituts dans des bioréacteurs ;
- Comprendre, interpréter ou prédire les **observations biologiques** ;
- **Prédire l'évolution** des propriétés des biosubstituts après implantation.

Ces différents volets peuvent être regroupés dans ce qui a été progressivement appelé « *l'ingénierie tissulaire assistée par ordinateur* » (GIANNITELLI ET AL. 2014; LAURENT ET AL. 2013; SUN & LAL 2002).

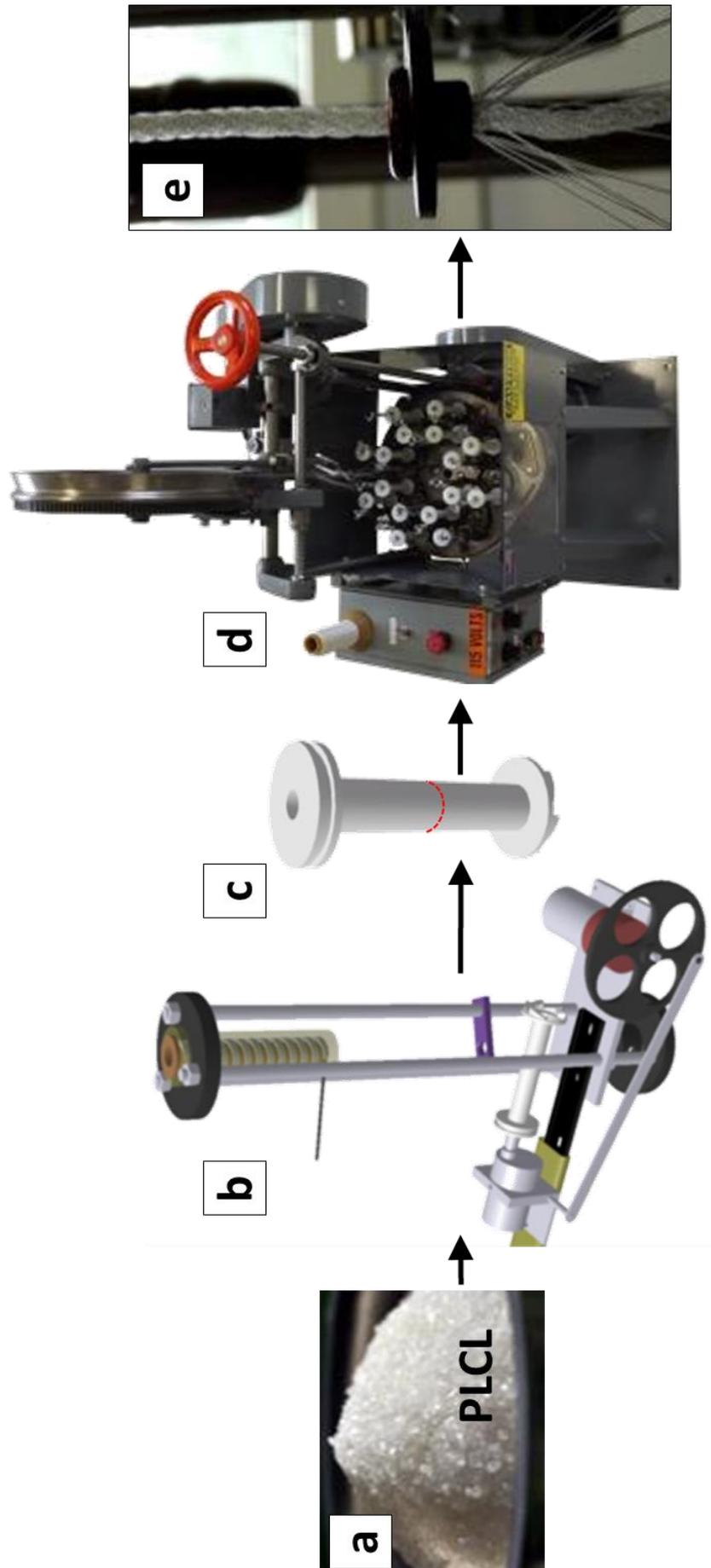


Figure 37: Etapes de fabrication de la matrice tressée multicouche. Le polymère reçu à l'état brut (a) est inséré dans une mini-extrudeuse (b) permettant de former les fils autour de bobines (c). 16 bobines sont ensuite montées sur une tresseuse (d) permettant de former des tresses multicouches de polymère (e). (LAURENT ET AL., 2011b)

3.2.3.2 Développements numériques

Dans un premiers temps, j'ai développé des méthodes numériques inspirées d'algorithmes de la littérature (A. C. JONES ET AL. 2009) afin de **caractériser la morphologie de la matrice tressée** en fonction des différents paramètres du procédé, à partir d'une description numérique de la géométrie de la tresse basée sur l'analyse des trajectoires des fibres pendant le processus de tressage (POTLURI ET AL. 2003) (Figure 38.a). A l'issue de ces développements, la **taille** et la **distribution** des pores a pu être prédite en amont de la fabrication de matrices. Les résultats de ces simulations (Figure 38.b-c) ont notamment permis de mettre en exergue le gradient de taille de pores du cœur à la périphérie de la structure et de satisfaire au cahier des charges concernant les propriétés morphologiques de la matrice.

Dans ce cahier des charges, les **propriétés mécaniques** de la matrice de support apparaissent également comme un paramètre essentiel, et peuvent de la même façon être associées aux paramètres du procédé par le biais de la simulation numérique. En comparaison aux applications « classiques » de la MEF rappelés en introduction, le cas de la matrice tressée présente la particularité d'impliquer **des contacts très nombreux** et en évolution entre les différentes fibres de la matrice, dans un cadre de grandes transformations, ce qui rend l'utilisation d'un code de calcul classique impossible. De plus, la structure n'est pas périodique et rend donc impossible l'utilisation de méthodes d'homogénéisation pourtant courantes dans le domaine de l'« ingénierie tissulaire assistée par ordinateur » (KANG ET AL. 2010; SANZ-HERRERA ET AL. 2009). Par conséquent, une approche basée sur la MEF et consacrée aux matériaux textiles a été étendue à la matrice de support tressée multicouches afin de **prédire les propriétés macroscopiques** résultant des différents paramètres de procédé.

Remarque : le code de calcul utilisé ci-après a été développé par le professeur *Damien DURVILLE* (MMSMat, Ecole Centrale Paris) et largement décrit par le passé (DURVILLE 2012; DURVILLE ET AL. 2018; VU ET AL. 2015) . Dans ce travail, j'ai adapté ce code de calcul à la géométrie de matrice de support proposée pour l'ingénierie du LCA.

Brièvement, la méthode consiste à reproduire le comportement non linéaire des matériaux textiles en simulant les mouvements relatifs entre les fibres, **modélisées individuellement comme des poutres à cinématique enrichie** dans un cadre de grandes transformations. La prise en compte du contact est assurée via la définition de géométries intermédiaires entre deux fibres, qui servent de base pour la définition d'éléments de contacts discrets. La loi de comportement des fibres individuelles de P(LL85/CL15) isolées sont modélisées par une loi élastoplastique avec écrouissage isotrope (LAURENT ET AL. 2012), après caractérisation des fibres par essais de traction. L'application des conditions aux limites est assurée par la définition de corps rigides fixés aux extrémités de chaque couche de la structure tressée.

Un exemple de résultats de simulation d'une tresse à 6 couches en réponse à une déformation physiologique imposée de 4% est donné en Figure 39.a. Une illustration de l'étendue de ces simulations au cas d'une reconstruction double-faisceaux est également donnée en Figure 39.b. Ces simulations permettent d'une part de **simuler le comportement mécanique macroscopique de la matrice**, et d'autre part d'en **déduire le micro-environnement cellulaire** local à l'échelle des fibres.

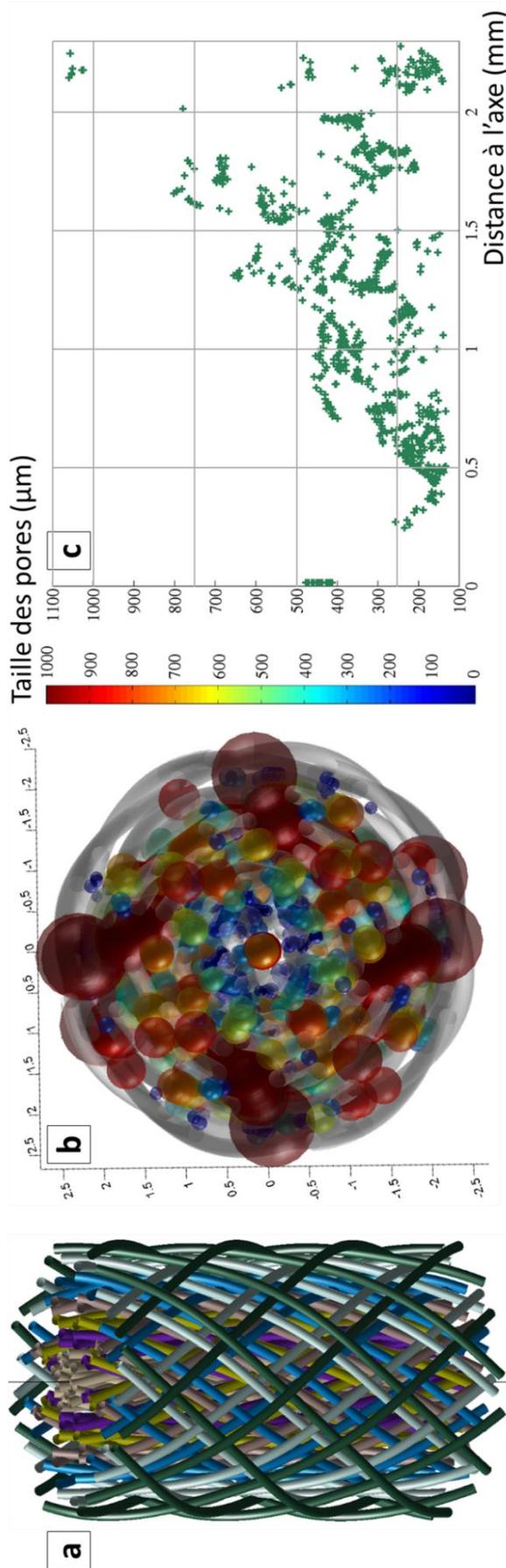


Figure 38: Exemples de résultats d'évaluation numérique de la morphologie de la matrice (solution non unique). (a) Les pores ont été simulés à l'intérieur de la matrice, permettant notamment de souligner le gradient de taille de pores (b) du cœur à la périphérie de la structure. (LAURENT ET AL., 2011b)

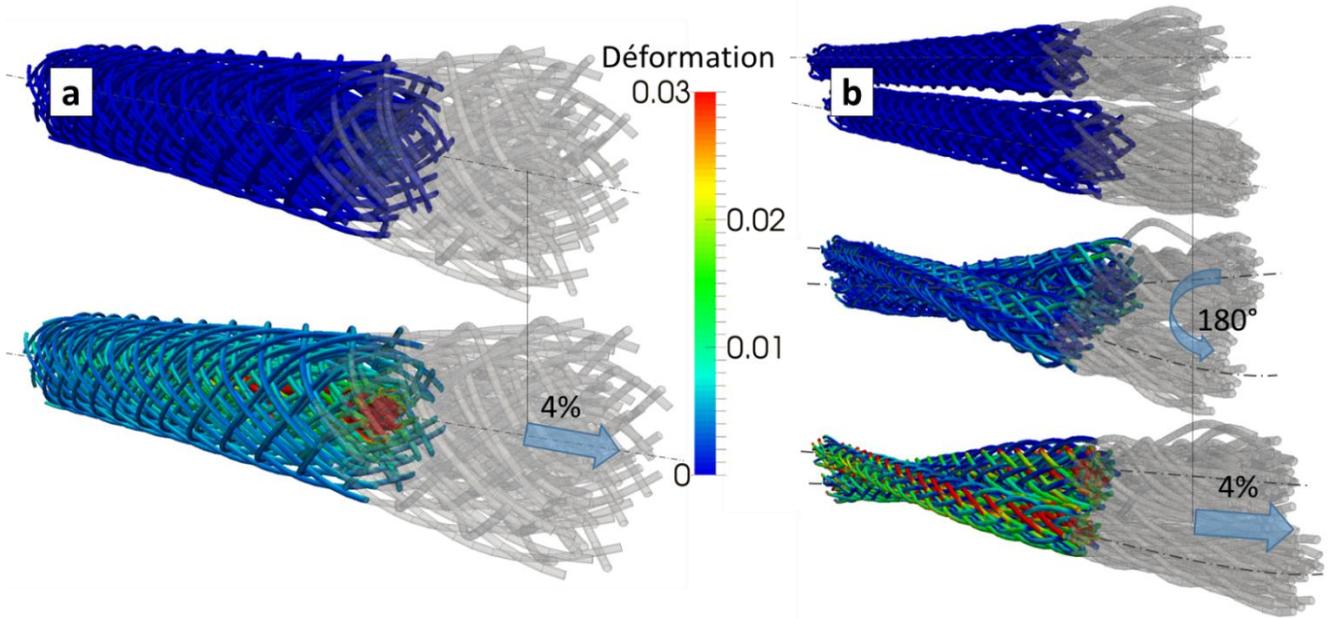


Figure 39: Exemples de résultats de simulations numériques de matrices tressées. Configurations initiales et répartition des déformations (au sens de la déformation octaédrique) correspondant à une déformation macroscopique longitudinale de 4% de la matrice dans le cas d'une matrice 6 couches (a) et d'un ensemble de deux matrices 3 et 4 couches (b) torsadées à 180°. (LAURENT ET AL. 2012)

Cette seconde utilisation d'outils numériques permet de confronter le comportement simulé de la matrice au cahier des charges exposé précédemment pour ce qui concerne les propriétés mécaniques de la matrice de support. Les différents paramètres du procédé de fabrication ont pu ainsi être sélectionnés sur la base de la morphologie et de la réponse mécanique de la matrice (LAURENT ET AL. 2012).

3.2.3.3 Validations expérimentales

Comme détaillé en section 1.1.4, les modèles numériques présentés ci-dessus n'ont de sens que **si des points expérimentaux viennent valider les résultats de simulation**. Ainsi, tant pour la modélisation de la morphologie de la matrice que pour la simulation de son comportement mécanique, j'ai cherché à récolter des données expérimentales venant valider (ou invalider) les modèles numériques développés.

Les résultats de la **modélisation morphologique** de la matrice tressée ont été confrontés à des résultats expérimentaux par le biais de deux méthodes (LAURENT, GANGHOFFER, ET AL. 2011) : d'une part, des sections de la matrice ont été obtenues puis comparées à des coupes virtuelles du modèle géométrique de la matrice. Le calcul des distributions des pores a été effectué au sein des sections réelles et des sections virtuelles, et a permis une première validation des résultats du modèle. D'autre part, la distribution de tailles de pores a été mesurée en utilisant la porosimétrie au mercure, apportant un second élément de validation aux résultats du modèle.

Concernant la **simulation du comportement mécanique de la matrice**, la réponse en traction issue du modèle numérique a dans un premier temps été confrontée à la réponse en traction obtenue expérimentalement (LAURENT ET AL. 2012). Ces premiers éléments de comparaison ont permis de conclure que les simulations étaient **capables de prédire la**

réponse non linéaire de la matrice pour ce qui concerne la convexité de la réponse, sa limite d'élasticité, ainsi que sa rigidité malgré une légère surestimation. Pour compléter ces premiers éléments de validation, j'ai pu mener une étude plus complète en développant une collaboration avec les professeurs *Christian GEINDREAU* et *Laurent ORGEAS* ainsi que le docteur *Pierre LATIL* du 3SR (Université Grenoble-Alpes), afin d'acquérir les géométries de la matrice tressée en cours de traction par μ CT au synchrotron (LAURENT, LATIL, ET AL. 2014) (Figure 40). Outre la validation de la réponse en traction de la matrice (Figure 40.a), les reconstructions des matrices en cours de sollicitation ont été comparées avec les géométries issues des simulations (Figure 40.c) en maximisant le nombre d'éléments de comparaison (courbures des fibres, angles de tressage, rayon extérieur de chaque couche tressée, distribution des tailles des pores, coefficient de Poisson équivalent, déformations locales). Cette démarche expérimentale a été l'occasion **d'apporter des éléments de validation** aux résultats de simulations et aux conclusions qui ont été tirées, et également de mener un travail original portant sur un dialogue entre simulations par éléments finis et imagerie 3D de matériaux fibreux.

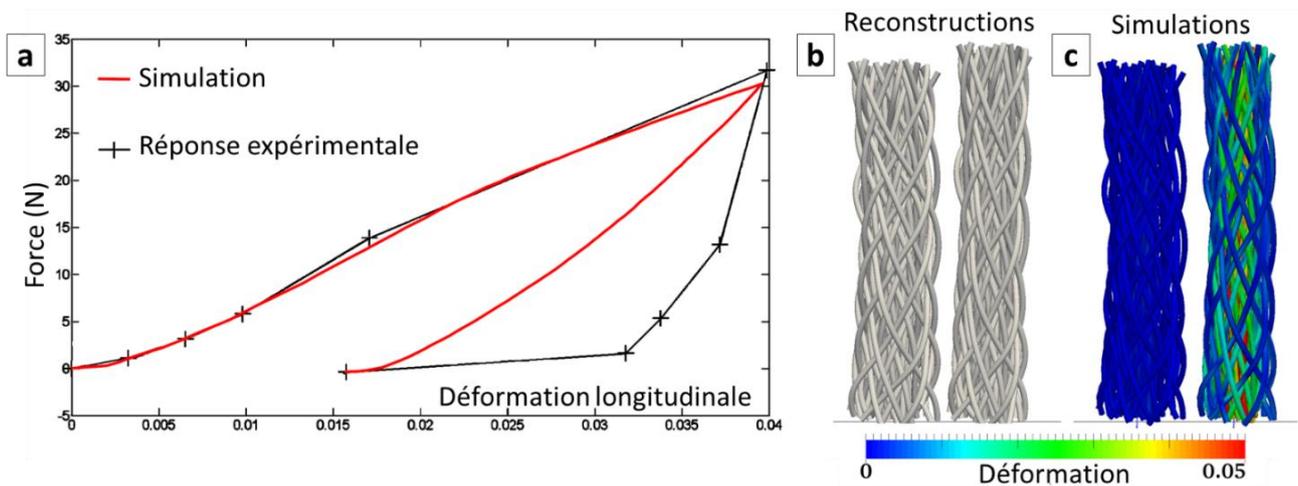


Figure 40: Validation expérimentale basée sur l'imagerie μ CT sous sollicitation. Un essai de traction (a) est effectué au sein d'un μ CT et comparé aux résultats de simulation. Les géométries avant et après sollicitation à l'issue des reconstructions (b) et simulations (c) sont ensuite comparées. (LAURENT, LATIL, ET AL. 2014).

NB : la différence importante entre les réponses expérimentales et numériques durant la décharge est due à la relaxation de la matrice durant les acquisitions μ CT, non prises en compte dans les simulations étant donnée la modélisation élasto-plastique des fibres qui composent la matrice.

3.2.4 Caractérisation biologique de la matrice de support

Les travaux qui ont été décrits ci-dessus portent **sur la conception et la fabrication** d'une matrice de support pour l'ingénierie tissulaire du ligament, et ont été menés avec un point de vue de biomécanicien. Néanmoins, pour conclure à la **pertinence clinique** d'une telle matrice, il a été nécessaire de compléter ces travaux par une caractérisation biologique du biosubstitut proposé, en faisant appel à des compétences complémentaires aux miennes.

Les travaux qui suivent ont été menés en collaboration avec le docteur *Natalia DE ISLA* (IMoPA, Université de Lorraine) et le docteur *Cédryck VAQUETTE* (QUT, Brisbane, Australie), et sont le fruit d'un **travail pluridisciplinaire** à l'interface des biomatériaux, de la biologie cellulaire et de la conception mécanique.

3.2.4.1 Culture statique et caractérisation *in vivo*

Afin de s'assurer de la **biocompatibilité** de la matrice tressée de PLCL et de sa capacité à être colonisée par une matrice extra-cellulaire (MEC), des études *in vitro* (Figure 41.a-e) et *in vivo* (Figure 41.f) ont été menées. Dans le premier cas, les travaux ont consisté à ensemençer puis cultiver pendant 4 semaines des cellules souches mésenchymateuses au sein de la matrice, et à quantifier la prolifération cellulaire ainsi que la nature de la MEC en utilisant la microscopie confocale ainsi que la microscopie électronique à balayage (LAURENT, VAQUETTE, ET AL. 2014). Dans le second cas, des implantations sous-cutanées ont été réalisées dans un modèle de rat (LAURENT, VAQUETTE, ET AL. 2018). Des matrices avec ou sans ensemençement initial de cellules souches ont été implantées durant 4 semaines, afin de juger de la capacité de la matrice à promouvoir la prolifération cellulaire, mais également sa capacité à être colonisée de l'extérieur. Nous avons notamment pu observer à partir de coupes histologiques une quantité importante de MEC associée à une forte vascularisation, indiquant que les matrices de support (cellularisées ou non) présentaient **un fort potentiel à promouvoir la régénération tissulaire**. Ces premières études ont permis de conclure à la biocompatibilité de la matrice proposée.

3.2.4.2 Développement d'un bioréacteur pour la culture dynamique

Une fois la matrice de support sélectionnée, le recours à des **bioréacteurs** est courant en ingénierie tissulaire car ils permettent de fournir aux cellules un environnement adapté en contrôlant la température, l'oxygène, le pH, et l'environnement biochimique (composition du milieu de culture). Les bioréacteurs peuvent permettre en particulier :

- de transmettre aux cellules les **stimuli** mécaniques nécessaires à la formation des tissus, comme évoqué précédemment ;
- de favoriser les **transports de nutriments** et des produits de dégradation au sein de la matrice de support lors de la culture ;
- de **simuler une implantation *in vivo***, en reproduisant l'environnement physiologique natif du tissu.

Lors de mon arrivée au LEMTA en 2009, un premier prototype de bioréacteur adapté à l'ingénierie du ligament était déjà à l'étude (KAHN ET AL. 2008). Pendant les années qui ont suivi, j'ai eu la chance de contribuer au développement, à la mise en place puis à l'amélioration d'un bioréacteur multi-chambres en traction-torsion (LAURENT, VAQUETTE, ET AL. 2014) (Figure 42) permettant **la culture dynamique des substituts de ligament** issus de la démarche présentée ci-dessus. La conception et la fabrication du système ainsi que des protocoles de culture associés ont été l'occasion d'une recherche totalement pluridisciplinaire entre le LEMTA et IMoPA. Cette collaboration s'est ensuite traduite par la thèse de *Blandine LANDRIEU*, que j'ai co-encadrée avec le professeur *Rachid RAHOUADJ*, et qui a malheureusement souhaité mettre fin à son travail de thèse après une année. Ce travail s'est néanmoins poursuivi par la thèse de *Xing LIU* que j'ai également co-encadrée avec le docteur *Natalia DE ISLA* et le professeur *Xiong WANG*, et qui est à l'origine de certains des travaux qui vont être présentés désormais.

Ce bioréacteur sera notamment mis à contribution dans une partie du projet de recherche que je détaillerai en troisième partie de ce mémoire.

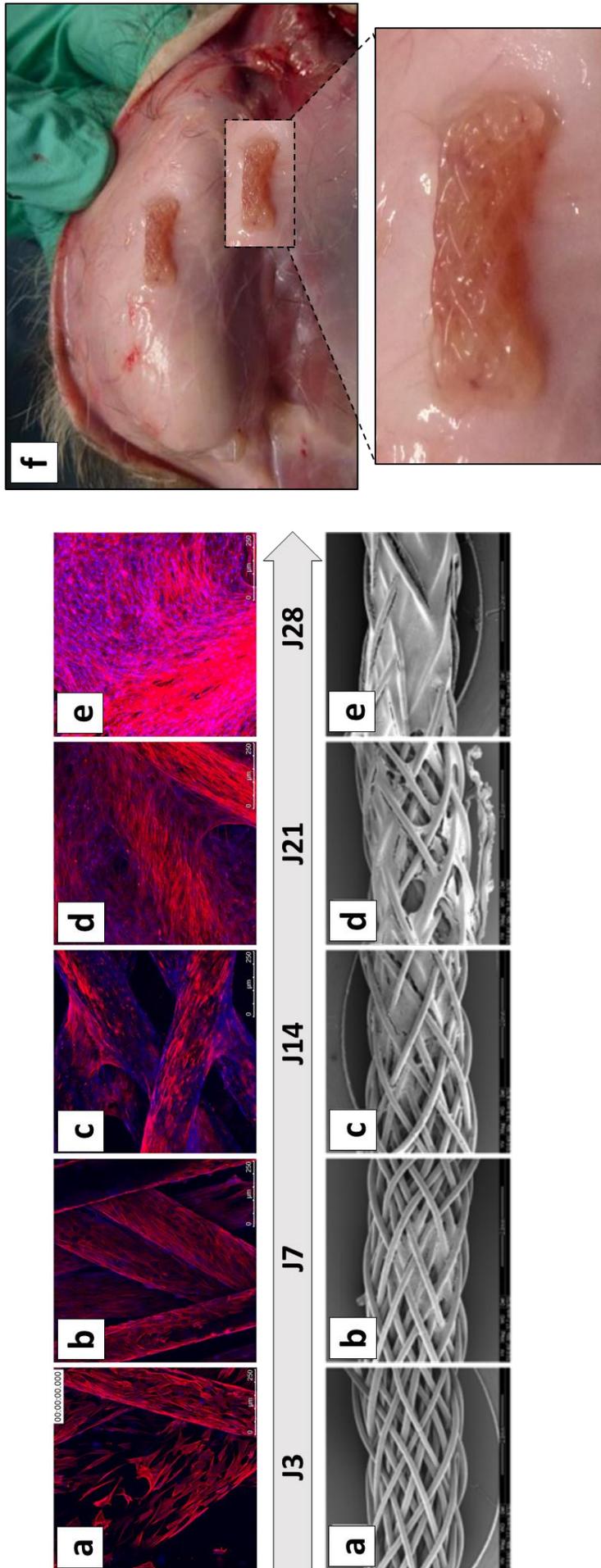


Figure 41: Cultures statiques in vitro et in vivo de la matrice tissée en PLL. (a-e) : croissance de cellules souches au sein d'une matrice fibreuse 3 couches à J3 (a), J7 (b), J14 (c), J21 (d), J28 (e). HAUT : microscopie confocale. BAS : microscopie électronique à balayage. (LAURENT ET AL., 2014b). (f) Implantation in vivo sous-cutanée de la matrice dans un modèle de rat (LAURENT ET AL., 2018b).

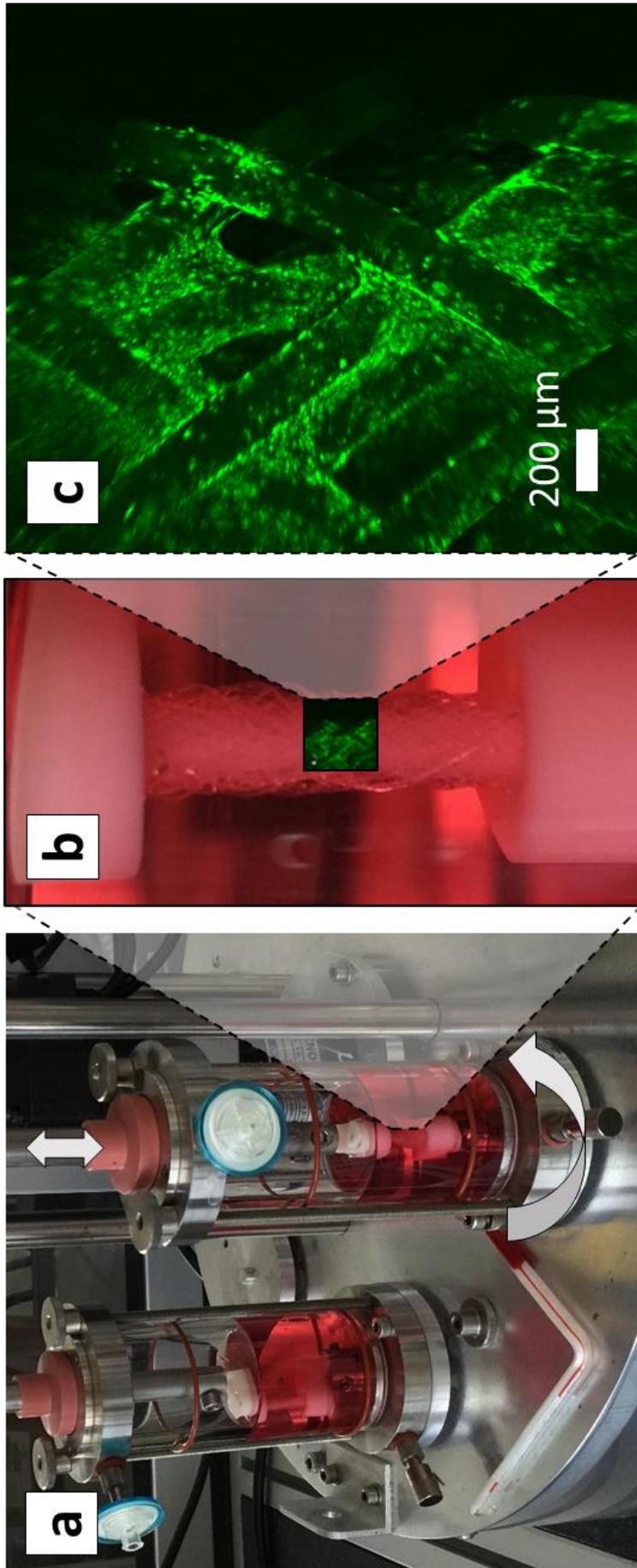


Figure 42: Culture en bioréacteur sous sollicitation de traction-torsion. (a) Vue d'ensemble des chambres du bioréacteur en conditions de culture. (b) Vue de détail sur la matrice tressée au sein d'une chambre. (c) Vue en microscopie confocale de la distribution des cellules souches au sein de la matrice (LAURENT ET AL., 2014b).

3.2.5 Développements annexes de la matrice de support

3.2.5.1 Fonctionnalisation de la matrice

De nombreuses études ont mis en exergue l'intérêt de **fonctionnaliser les matrices de support** afin de permettre la libération progressive de différentes substances biochimiques (HOLLISTER 2009). L'une des solutions proposées dans la littérature est d'avoir recours à des multicouches de polyélectrolytes (COSTA & MANO 2014) pour modifier les propriétés de surfaces de biomatériaux, et éventuellement y intégrer des substances à délivrer progressivement lors de la dégradation. Nous avons ainsi tenté d'appliquer ce procédé à la matrice de support tressée en PLCL (X. LIU ET AL. 2018), et de caractériser l'impact de ce traitement de surface sur les propriétés de la matrice de support et sur l'activité de deux sources différentes de cellules souches (issues de la moëlle osseuse et du cordon ombilical). Ce travail a impliqué des caractérisations par spectroscopie infrarouge, MEB, AFM, la caractérisation de l'activité cellulaire et de la composition du néo-tissu sécrété, ainsi que des essais mécaniques. Ils ont ouvert la porte à la fonctionnalisation de matrices de PLCL par l'intégration de facteurs de croissance dans des multicouches de polyélectrolytes (Figure 43).

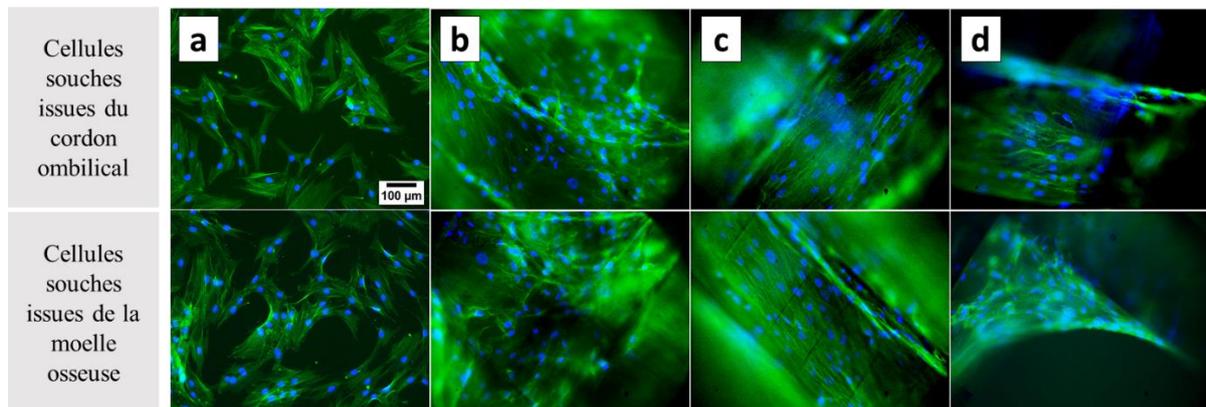


Figure 43: Culture de deux types cellulaires au sein de matrices de support tressées en PLCL fonctionnalisées. Le marquage bleu met en évidence les noyaux cellulaires, tandis que le cytosquelette est marqué en vert. Adapté de (X. LIU ET AL. 2018). (a) Témoin : culture cellulaire sur des plaques de culture en polystyrène. (b-d) Culture cellulaire sur (a) la matrice de support initiale, (b) la matrice de support fonctionnalisée avec une couche de polylysine (PLL) et (c) la matrice de support fonctionnalisée avec une multicouche PLL-acide hyaluronique-PLL.

3.2.5.2 Ingénierie d'un substitut os-ligament-os

Si de nombreuses études existent concernant les propriétés du LCA natif ou des greffons utilisés en ligamentoplastie **isolés de leur moyen d'ancrage à l'os**, il est intéressant de préciser que **l'effort à rupture des techniques de fixation** actuelles est bien inférieur à celui du greffon seul (KARMANI & EMBER 2004). La question de la méthode d'ancrage du biosubstitut proposé constitue donc un véritable défi clinique. De plus, la transition physiologique entre ligament et os se fait **de façon progressive**, ce qui conduit à une réduction des contraintes à l'interface (PLACE ET AL. 2009). Il est donc possible de se poser la question d'étendre la démarche qui précède à l'ingénierie d'une interface os-ligament-os (H. LI ET AL. 2016; J. MA ET AL. 2012). Dans le cadre d'un projet de recherche PEPS Mirabelle que j'ai obtenu en 2016, en collaboration avec les professeurs *Alain CELZARD* et *Vanessa FIERRO* (IJL, Université de Lorraine) j'ai pu élaborer et caractériser des **matrices os-ligament-os** issues de différents procédés de fabrication comme illustré en Figure 44.

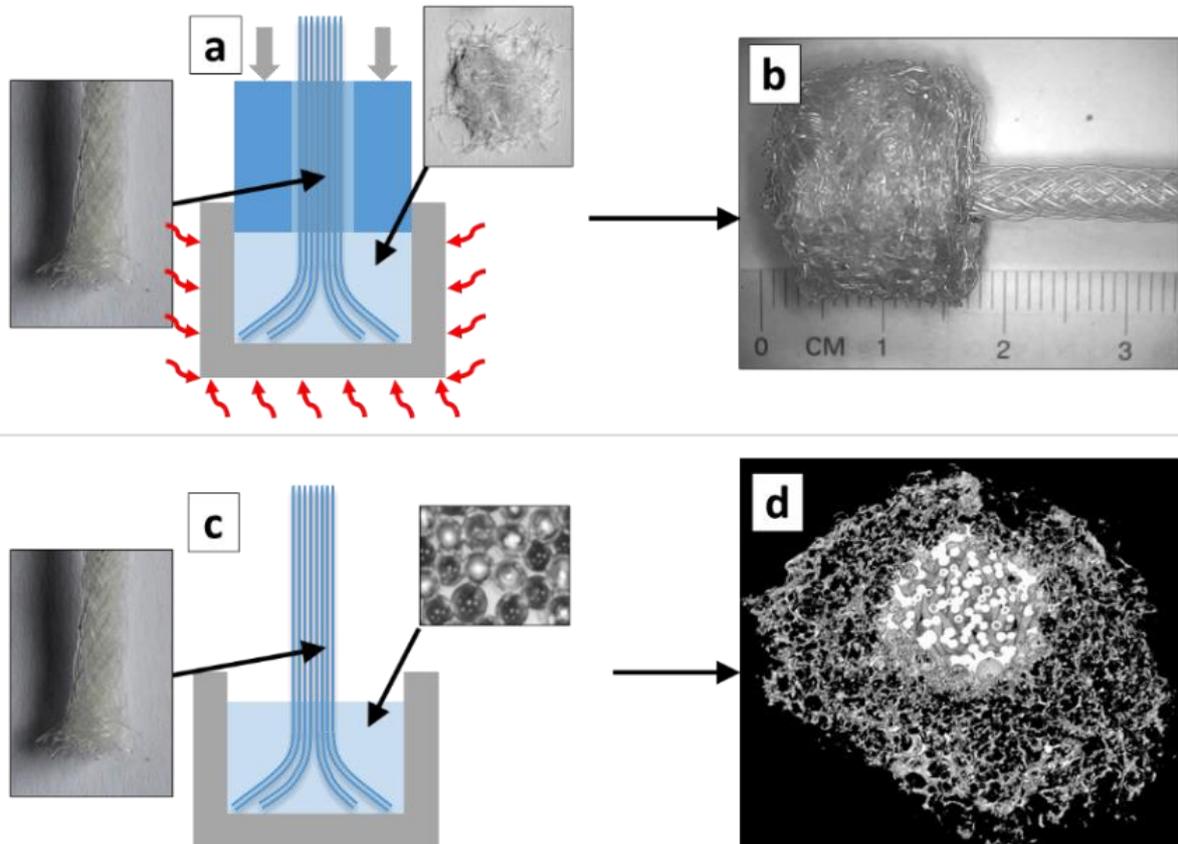


Figure 44: Exemple de procédés d'élaboration de matrices os-ligament-os. (a) Compaction et chauffage de fibres courtes à l'extrémité d'une matrice tressée. (b) Vue globale d'une solution os-ligament. (c) Ajout d'un élément porogène à l'extrémité de la matrice tressée menant à une matrice poreuse. (d) Acquisition μ CT d'une coupe transverse de l'interface entre les matrices osseuses et ligamenteuse (réalisée par Dr Emilie DE BROSES).

De même que précédemment, la simulation numérique peut aider à la conception de la méthode d'ancrage et à la prédiction de son effet sur l'évolution du biosubstitut après implantation. Il est possible en effet de tenter de concevoir une interface os-ligament permettant de solliciter la partie osseuse (éventuellement issue de prototypage rapide) en **compression** et la partie ligamenteuse (constituée de la structure tressée présentée ci-dessus) en **traction**. A travers ce travail, j'ai pu alors effectuer une démarche numérique pour tenter de simuler l'évolution de l'interaction entre les deux types de tissus en utilisant les modèles de mécanorégulation décrits en section 3.1.2.5 (Figure 45.a-c). Lors d'un effort de traction exercé sur le ligament, l'hétérogénéité de l'état de contraintes (Figure 45.d) permet d'imaginer une **hétérogénéité des stimuli locaux** qui contrôlent la différenciation cellulaire. A partir d'une population initiale de cellules souches disposées aléatoirement au cœur la matrice ligamenteuse, et d'une population d'ostéoblastes disposés aléatoirement en périphérie de l'insertion osseuse, les modèles de mécanorégulation permettent alors de faire apparaître une zone fibro-cartilagineuse imitant la transition progressive qui existe biologiquement entre ligament et os (Figure 45.e). Comme précisé précédemment, il est à noter que cette simulation a valeur d'illustration et non de prédiction, en l'absence de points de validation expérimentaux.

Ces aspects relatifs à la **modélisation *in silico* de l'évolution de biosubstituts**, notamment au niveau des interfaces, fera l'objet d'une partie du projet de recherche que je détaillerai en troisième partie de ce mémoire.

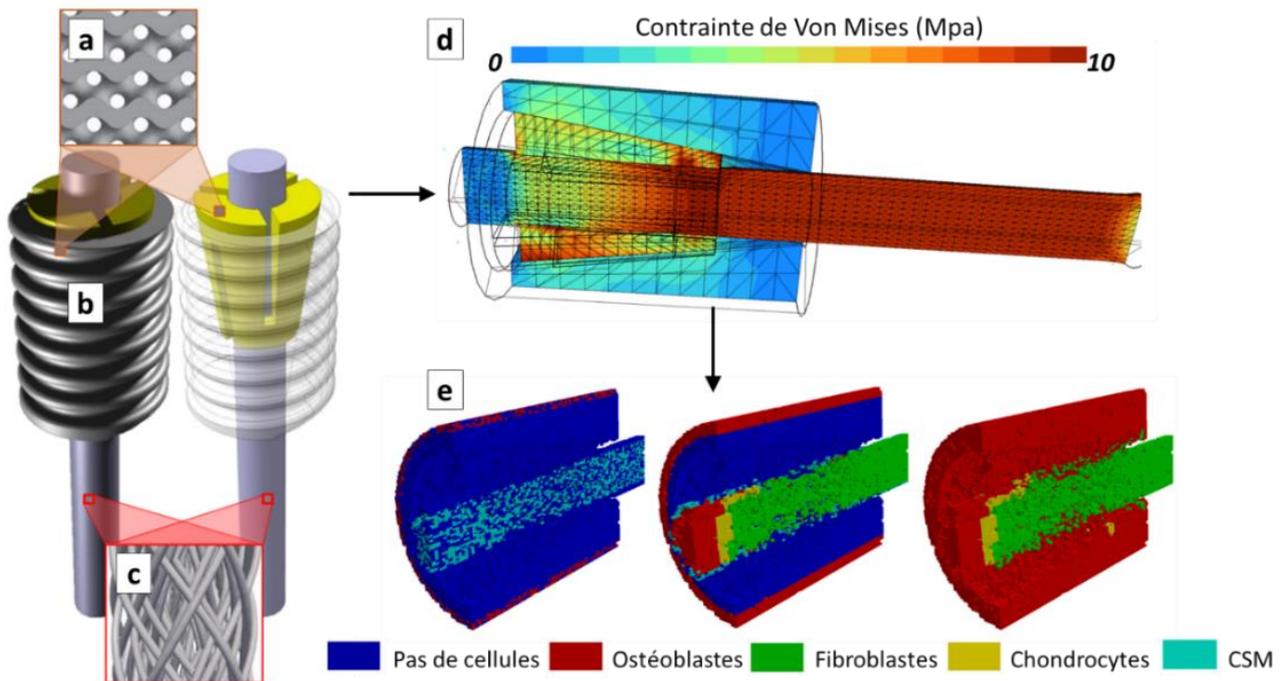


Figure 45: Exemple de modélisation de l'évolution d'un biosubstitut os-ligament. Une matrice osseuse (a) peut être associée, par l'intermédiaire d'un mécanisme auto-serrant (b), à la matrice ligamentuse (c). L'effet d'une traction sur le ligament peut être simulé (d) et génère naturellement des gradients de stimuli mécaniques. Cette distribution de contraintes permet, en se basant sur des modèles de mécanorégulation (PRENDERGAST ET AL. 1997), de prédire la population de cellules (e) et de souligner l'apparition d'une transition fibro-cartilagineuse à l'interface os-ligament. (CSM = cellules souches mésenchymateuses).

3.2.5.3 Evolution des propriétés mécaniques et choix du matériau

Comme évoqué précédemment, afin de garantir les propriétés mécaniques du biosubstitut pendant la période post-implantatoire, la matrice de support doit idéalement **se dégrader à un rythme correspondant à la vitesse de formation des tissus** (VUNJAK-NOVAKOVIC ET AL. 2004). Toutefois, la détermination de la vitesse de dégradation idéale de la matrice constitue un défi en soi car elle dépend de la régénération tissulaire, qui elle-même dépend de la matrice sélectionnée. Or, les caractérisations mécaniques qui ont été effectuées dans cette première phase de conception ne concernent que les propriétés de la matrice au moment de l'implantation et ne sont *a priori* plus valides ensuite. Il paraît donc essentiel de vérifier qu'une dégradation du matériau après implantation n'entraîne pas :

- un dépassement de la limite élastique du matériau menant à une **laxité du greffon** sous des chargements physiologiques imposés ;
- une diminution des propriétés élastiques du matériau, menant à une **perte de fonctionnalité du greffon** ;
- une variation du microenvironnement cellulaire.

Une évaluation complète de l'évolution des propriétés des matrices de support en cours de dégradation implique inévitablement une campagne d'essais importante. De façon alternative, j'ai tenté d'évaluer par la simulation numérique **l'évolution dans le temps des propriétés effectives de la matrice de support** en mesurant l'évolution des propriétés mécaniques des fibres qui la composent (LAURENT, VAQUETTE, ET AL. 2018). En se basant sur un modèle d'endommagement pour modéliser la dégradation hydrolytique (ANDRE C. VIEIRA ET AL.

2014), la loi de comportement élasto-plastique utilisée dans les simulations du comportement mécanique de la matrice tressée a été modifiée pour prendre en compte son évolution durant 10 semaines de dégradation Figure 47.a-c. En intégrant cette loi de comportement au sein des simulations à l'échelle macroscopique de la matrice (Figure 47.d), j'ai donc pu déterminer **l'évolution du comportement apparent de la matrice de support en cours de dégradation** (Figure 47.e). Ces simulations ont permis de souligner une évidente diminution de la rigidité de la matrice, et ont également permis de conclure que les sollicitations physiologiques post-implantatoires n'entraîneraient pas de déformation plastique du greffon. Evidemment, cette étude a été réalisée sans tenir compte de l'effet de la croissance de néo-tissu sur les propriétés mécaniques, ce qui en constitue la limite principale.

De façon surprenante, un résultat annexe a été de constater que les fibres de PLCL présentaient une transition d'un comportement ductile à un comportement fragile après 8 semaines de dégradation hydrolytique. Ce point est venu remettre totalement en cause la pertinence clinique de la matrice de support proposée, en raison d'**un risque de rupture fragile durant la période post-implantatoire**. Ces résultats m'ont donc contraint à réorienter le choix de matériaux, ce qui fait l'objet de la section suivante.

3.2.5.4 Vers des matrices de support composites

Dans de nombreuses matrices de support proposées dans la littérature (Tableau 5), la soie est utilisée en raison de ses propriétés mécaniques, de son excellente biocompatibilité (D. MA ET AL. 2018), et de sa vitesse de dégradation très lente (W. SHEN ET AL. 2014). Elle est disponible sous forme de microfibrilles, qui peuvent être rassemblées pour former des faisceaux de fibres de soie. En raison de la compaction transverse de ces faisceaux de fibres, les premières matrices de soie qui sont apparues (GREGORY H ALTMAN ET AL. 2002) étaient trop peu poreuses pour permettre la formation d'un néo-tissu. J'ai ainsi étendu le procédé de fabrication développé précédemment (Figure 37) à la fabrication d'**une matrice composite soie/PLCL** (Figure 46), afin d'une part de tirer profit des propriétés mécaniques de la soie, et d'autre part de conserver un espace poreux suffisant pour la colonisation cellulaire à travers l'addition d'une couche de PLCL. J'ai eu l'occasion de vérifier (X. LIU ET AL. 2020) que cette matrice composite favorisait la croissance d'un néo-tissu, et que cette matrice de support présentait **une rigidité compatible avec le cahier des charges** proposé en section 3.2.2.1.

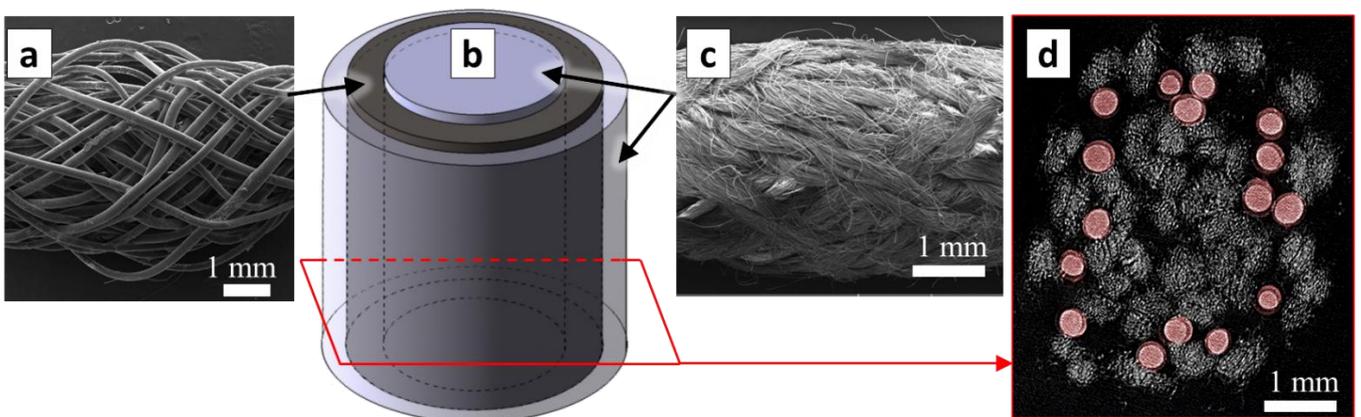


Figure 46: Exemple de matrice composite soie-polymère. La matrice tressée de mono-fils de polymère (a) est associée dans la matrice composite (b) à une matrice tressée de fils de soie (c). (d) : section transverse de la matrice obtenue soie-polymère obtenue par μ CT. (LAURENT, LIU, ET AL. 2018)

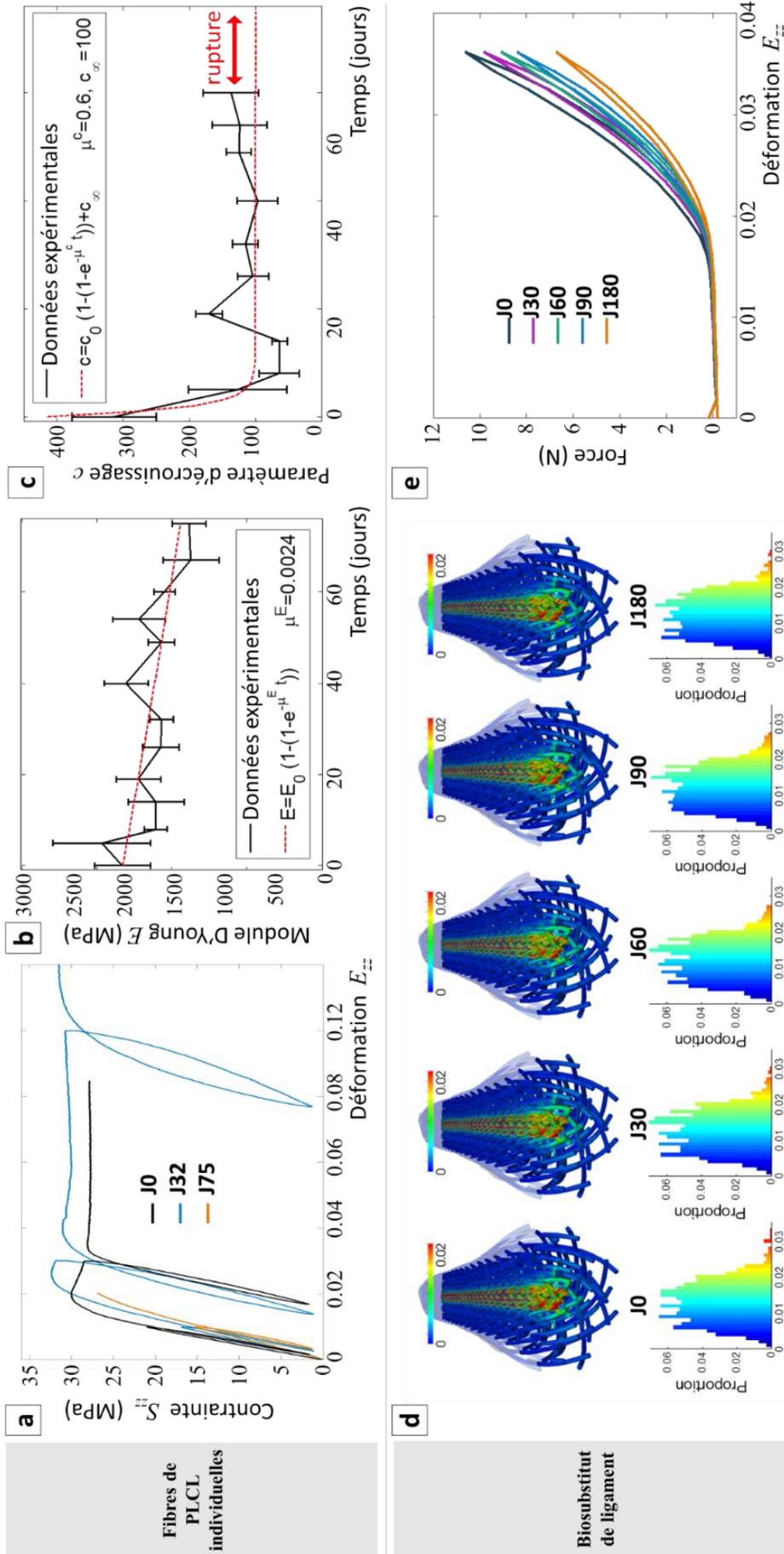


Figure 47: Caractérisation des propriétés évolutives du biosubstitut de ligament (d,e) à partir de l'évolution des fibres constitutives de PLCL (a-c). A partir de la réponse en traction de fibres individuelles (a), les évolutions de leur module d'Young (b) et d'une variable d'écrouissage décrivant leur comportement élastoplastique (c) ont été modélisées sur la base d'un modèle de dégradation hydrolytique de la littérature (ANDRE C. VIEIRA ET AL. 2014). Ce comportement a été intégré dans les simulations numériques du biosubstitut (d) afin d'investiguer l'évolution de sa réponse mécanique durant la phase de réhabilitation (e).

3.2.6 Limitations et perspectives

Dans les différentes études qui viennent d'être présentées, une matrice de support a été proposée en vue de répondre à un cahier des charges. Un accent particulier a été mis sur l'intérêt que peut présenter la simulation numérique afin d'aider à la conception de telles matrices de support. Notamment, ces études ont été l'occasion de développer **des travaux expérimentaux et numériques originaux sur des biomatériaux fibreux**.

Les simulations numériques qui ont été évoquées présentent un **nombre important de limitations**, qui nécessitent donc de ne considérer les conclusions apportées qu'avec suffisamment de nuances. Notamment, l'ensemble des conclusions qui ont été apportées **ne sont valides que dans un contexte quasi-statique**, tandis que les sollicitations réelles qui tendent à endommager les ligaments (accidents, appuis pivotant, etc...) sont en général des sollicitations dynamiques. Dans ce cas, deux phénomènes non-considérés dans la démarche précédente viennent alors s'ajouter :

- D'une part, le comportement mécanique des fibres est modifié en raison de leur caractère **viscoélastique** ;
- D'autre part, et surtout, il a été considéré que la matrice était dans un environnement « sec », tandis que ses pores sont en réalité remplis de fluide. L'application d'un chargement mécanique sur cette structure implique nécessairement la circulation de fluide, qui peut largement influencer le comportement mécanique de l'ensemble dans le cas de sollicitations dynamiques.

Pour traiter cet aspect des outils de mécanique des fluides numériques peuvent être utilisés pour évaluer l'écoulement fluide au sein de matrices de support (BOSCHETTI ET AL. 2006; LESMAN ET AL. 2010; MILAN ET AL. 2009). Néanmoins, la prise en compte combinée de ces deux aspects (déformation de la structure et circulation de fluide) implique **la simulation d'interactions fluide-structure**, et constitue un réel défi étant donné la complexité de la structure proposée.

De plus, il a été souligné que la prise en compte du comportement mécanique du greffon seul, isolé du **moyen d'ancrage** qui sera utilisé pour l'intégrer dans des tunnels osseux, ne fournit qu'une partie des informations nécessaires pour conclure à la pertinence clinique du biosubstitut. Si des travaux très préliminaires ont été présentés dans ce sens (section 3.2.5.2), des études plus complètes doivent être menées afin de prétendre fournir une nouvelle proposition de greffon pour les ligamentoplasties.

De premiers travaux prometteurs concernant une matrice composite soie/PLCL ont été présentés, et demandent à être poursuivis notamment par le biais de la **culture dynamique des biosubstituts composites soie/PLCL dans le bioréacteur**, ce qui constitue la principale perspective des présents travaux. Les paramètres de culture du bioréacteur (amplitude, durée, fréquence des sollicitations) restent notamment à identifier.

Des conclusions concernant la pertinence clinique du biosubstitut de LCA proposé ne se fera dorénavant qu'au prix **d'implantations in vivo dans des modèles animaux** (H. FAN ET AL. 2008) : cette étape constitue la perspective principale de ces travaux en ingénierie du ligament.

3.3 Développement de matrices poreuses pour le comblement osseux

3.3.1 Contexte clinique et cahier des charges

Dès l'apparition des disciplines de l'ingénierie tissulaire et de la médecine régénérative, des applications évidentes à la **reconstruction du tissu osseux** ont été imaginées en raison des défis socio-économiques associés. Les problématiques cliniques liées à la régénération osseuse sont de plusieurs types et concernent par exemple le comblement de défauts osseux dans le cas de fractures non consolidées (AURELIE CARLIER ET AL. 2014), la restauration d'implants dentaires (JINGHUI LI ET AL. 2011; S. LIU ET AL. 2016), la chirurgie maxillo-faciale (B. TAN ET AL. 2021) ou encore la reconstruction de défaut osseux dans la voûte crânienne (BERNER ET AL. 2014; ZHENG ET AL. 2020). Dans tous ces cas, il est bien sûr possible de chercher à **combler le défaut osseux par médecine régénérative**, en tentant de régénérer un tissu semblable au tissu natif au sein d'une matrice de support poreuse et biodégradable : dans ce cas la structure à implanter est **temporaire**. Une autre démarche (et antérieure historiquement) consiste à **combler le défaut osseux par un implant poreux permanent**, le plus souvent en titane (*e.g.* (DENG ET AL. 2021; LIAO ET AL. n.d.; RÜEGG ET AL. 2017; ZHU ET AL. 2018)), comme cela a notamment été également étudié dans notre équipe du LEM3 (BARBAS ET AL. 2012; LIPINSKI ET AL. 2013). Les problématiques sont alors différentes : il s'agit de **favoriser l'ostéo-intégration** de l'implant, et d'éviter le phénomène de *stress shielding* (LENTHE ET AL. 1997; LIVERANI ET AL. 2021). Ce phénomène intervient lorsque la rigidité excessive de l'implant mène à un déficit de chargements physiologiques dans l'os avoisinant, et par conséquent à une perte de densité osseuse. Il est causé par le fort contraste entre les propriétés élastiques de l'implant métallique et celles de l'os natif. L'une des stratégies classiques consiste alors à **travailler sur la distribution de porosités** au sein de l'implant, de façon à diminuer ses propriétés élastiques apparentes. Dans cette section, on emploiera le terme *matrices poreuses pour le comblement osseux*, qui implique *a priori* ces deux démarches : le développement de matrices de support **biodégradables** d'une part, ou la conception d'implants poreux **permanents** d'autre part.

De la même façon que précédemment pour l'ingénierie tissulaire du ligament, le cahier des charges pour la conception de structures poreuses pour le comblement osseux est complexe et implique des contraintes sur **le choix des matériaux**, sur **la morphologie de la structure** (porosité, taille de pores, etc...), et sur **ses propriétés mécaniques apparentes**. Des exemples de matrices proposées dans la littérature sont synthétisés dans le Tableau 6 : on peut s'apercevoir qu'ils concernent principalement le cas d'implants permanents métalliques.

Le cahier des charges pour la conception de telles matrices dépend évidemment du lieu d'implantation final du biosubstitut, étant donnée l'hétérogénéité du tissu osseux au sein du squelette (AERSENS ET AL. 1997; WILSON ET AL. 2009). On considère en général qu'un réseau de pores interconnectés de 300-400µm est nécessaire (S. H. OH ET AL. 2007). Comme décrit précédemment, les structures offrant des **gradients de tailles de pores** ou de porosité (*functionally graded scaffolds*) montrent des avantages concernant la circulation des nutriments et des produits de dégradation. Ces structures sont en général créées en distribuant non-uniformément dans l'espace l'un des paramètres de la cellule unitaire (taille d'une inclusion par exemple) (AFSHAR ET AL. 2016; JUNCHAO LI ET AL. 2020; LIMMAHAKHUN ET AL. 2017; F. LIU ET AL. 2018; POH ET AL. 2019; ZHOU ET AL. 2020). Cette méthodologie mène à de légers

gradients de tailles de pores dans les trois directions de l'espace, qui restent néanmoins limitées par la taille de la cellule unitaire. De plus, à quelques exceptions près (LIAO ET AL. 2021; LIMMAHAKHUN ET AL. 2017), les gradients de tailles de pores présents dans les structures de la littérature ne sont pas orientés de façon radiale au sein **de géométries cylindriques**, bien que l'application clinique finale consiste le plus souvent à insérer la structure au sein de tunnels osseux circulaires (BERNER ET AL. 2014; DENG ET AL. 2021; PARIS ET AL. 2017; S. WANG ET AL. 2018) dont la **périphérie uniquement** sera en contact avec l'os. Le plus souvent, la régénération osseuse est ainsi limitée par la capacité du tissu à coloniser la matrice jusqu'au centre.

En opposition à la partie précédente concernant le ligament, le travail qui est présenté dans cette section ne consiste pas à définir la structure qui permet de se rapprocher au plus près d'un cahier des charges donné, mais plutôt à **définir un cadre flexible pour le développement de structures offrant une large gamme de propriétés morphologiques et mécaniques**. Il y est donc question de définir **une méthodologie polyvalente permettant de générer des structures à symétrie circulaire offrant des gradients de tailles de pores du cœur vers la périphérie de la structure**. Dans la continuité de ce qui a été présenté, l'un des objectifs de la démarche est de pouvoir prédire les propriétés morphologiques et mécaniques de ces matrices **en amont** de leur fabrication, afin de **répondre à différents cahiers des charges** selon l'application et le site anatomique visé.

3.3.2 Méthodologie pour la conception d'une matrice poreuse à gradients

Comme illustré dans le Tableau 6, la plupart des solutions de matrices proposées pour la régénération osseuse sont basées sur la répétition tridimensionnelle d'une cellule unitaire : l'obtention d'une géométrie cylindrique s'obtient alors en « découpant » un cylindre de dimensions souhaitées dans un volume *a priori* infini. Une démarche alternative consiste à chercher à effectuer un « *mapping* » (au sens de transformation d'un milieu continu) d'un **domaine périodique en translation** sur un **domaine périodique en rotation**. Dans d'autres domaines de la physique, de la mécanique ou du traitement d'images, le cadre des *transformations conformes* a été largement utilisé afin de transformer un premier domaine régulier sur un second domaine généralement courbe en conservant localement les angles (Y. LIU ET AL. 2013), et de transformer une périodicité en translation en périodicité en rotation (DRENCKHAN ET AL. 2004; FONG 2019). Ces transformations peuvent s'obtenir en transformant les coordonnées du premier domaine en coordonnées dans le second domaine exprimées sous forme complexe (Figure 48). Des structures **déployables** ont été proposées (dans des domaines éloignés de la biomécanique) en se basant sur ce cadre théorique des transformations conformes (ISHIDA ET AL. 2014, 2015). Cette formulation **constitue un cadre flexible pour générer des géométries circulaires** : on peut s'apercevoir que lorsqu'elle est appliquée à un domaine initial constitué d'une répétition de cellules unitaires montrant une inclusion, la géométrie qui en résulte offre alors **un gradient de tailles de pores du centre à la périphérie** de la géométrie obtenue en raison de la compatibilité cinématique du milieu.

Si la Figure 48 synthétise la démarche permettant de **générer les sections transverses de matrices** à partir de la transformation d'une cellule unitaire, il s'agit ensuite de générer des structures 3D à cellules ouvertes à partir de ces sections. Elles peuvent s'obtenir par répétition des sections transverses dans la direction axiale, en séparant les sections par des éléments dont le nombre et les dimensions régissent les propriétés axiales de la matrice (Figure 49).

Réf	Matériau et procédé	Géométrie	Aperçu
(ZHU ET AL. 2018)	Fusion sélective par laser (SLM) à partir de poudre d'alliage de titane (Ti6Al4V) Taille des grains de la poudre métallique : 100µm	Deux surfaces de type TPMS (dites <i>primitive</i> et <i>gyroïde</i>) Gradient de taille de pores longitudinal (distribution non-uniforme des paramètres des TPMS) <i>Porosité</i> : 29.8±0.4% à 61.3±0.6% <i>Taille de pores</i> : 280±40µm à 520±35µm	
(LIAO ET AL. 2021)	Fusion sélective par laser (SLM) à partir de poudre d'alliage de titane (Ti6Al4V) Taille des grains de la poudre métallique : 25-50µm	Surface de type TPMS (gyroïde) Gradient de taille de pores radial (distribution non-uniforme des paramètres de la gyroïde) <i>Porosité</i> : 54.8±0.5% à 70.3±0.2% <i>Taille de pores</i> : 333±70µm à 674±14 µm	
(PARIS ET AL. 2017)	Dépôt de fil fondu (FDM) de PCL – β TCP (polycaprolactone et phosphate tricalcique) Résolution : non indiquée	Treillis de fils entrecroisés 0-90°. Tube de diamètre externe 20mm et interne 8mm <i>Diamètre du fil</i> ≈ 300µm <i>Taille des pores</i> ≈ 1200x1200x300µm	
(LIMMAHAKHUN ET AL. 2017)	Fusion sélective par laser (SLM) à partir de poudre d'alliage de Cobalt-Chrome-Moybdène (CoCr) Taille du spot laser : 150µm	Répétition d'une cellule unitaire octaédrale de 2mm au sein d'un cylindre de diamètre 14mm Gradient de taille de pores obtenus en modifiant les paramètres de la cellule unitaire <i>Porosité</i> : 41% à 67% <i>Taille des pores</i> ≈ 551µm à 941µm	
(DENG ET AL. 2021: 6)	Fusion sélective par laser (SLM) à partir de poudre d'alliage de titane (Ti6Al4V) Taille du spot laser : 70µm	Répétition de 4 types de cellules unitaires (DIA, TC, CIR, CU) dans des cylindres de diamètre 5mm <i>Porosité</i> : 64.8% à 65.3% <i>Taille des pores</i> ≈ 648µm à 678µm	

Tableau 6: Exemples de matrices poreuses proposées dans la littérature (non exhaustif). TPMS = triply periodic minimal surface.

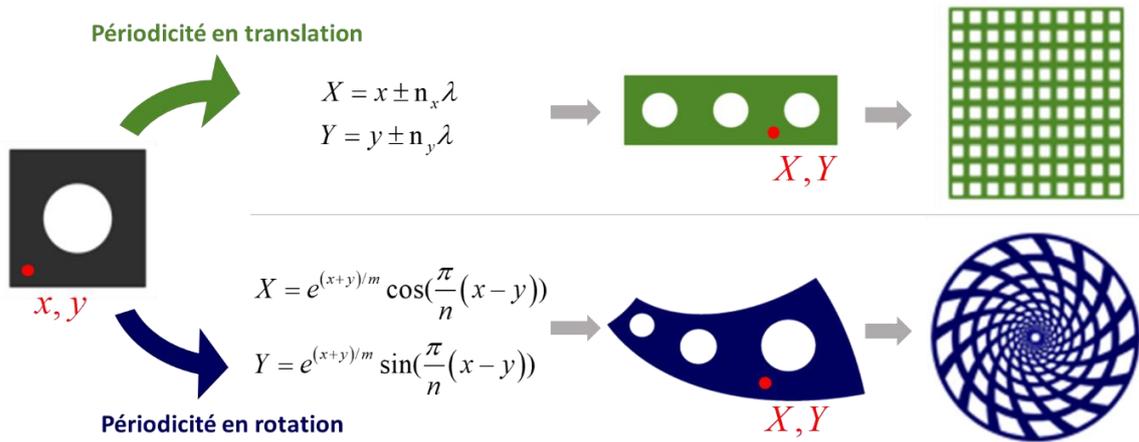


Figure 48: Approche proposée pour la définition de sections transverses des matrices poreuses. A partir de la définition d'une cellule unitaire (ici une cellule carrée à inclusion circulaire), la périodicité en translation peut être remplacée par une périodicité en rotation permettant d'obtenir une section transverse circulaire offrant un gradient de taille de pores du centre à la périphérie de la section.

Par construction, les structures qui résultent de cette démarche sont nécessairement fortement anisotropes, le degré d'anisotropie dépendant (i) des éléments axiaux utilisés pour générer la structure 3D et (ii) de la cellule unitaire de base. Ainsi, il est possible **de piloter indépendamment les propriétés de la section transverse et les propriétés longitudinales de la structure**, de façon à répondre au plus près à des cahiers des charges qui peuvent fortement différer en fonction du site d'implantation visé, du matériau constitutif utilisé, et du protocole chirurgical qui sera mis en place lors de son implantation. Cette anisotropie des propriétés effectives est en effet recherchée et étudiée pour différentes applications cliniques (RÜEGG ET AL. 2017) : cela sera notamment le cas pour les applications en chirurgie mini-invasive qui seront évoquées dans mon projet de recherche, pour la partie qui concerne le développement de matrices déployables.

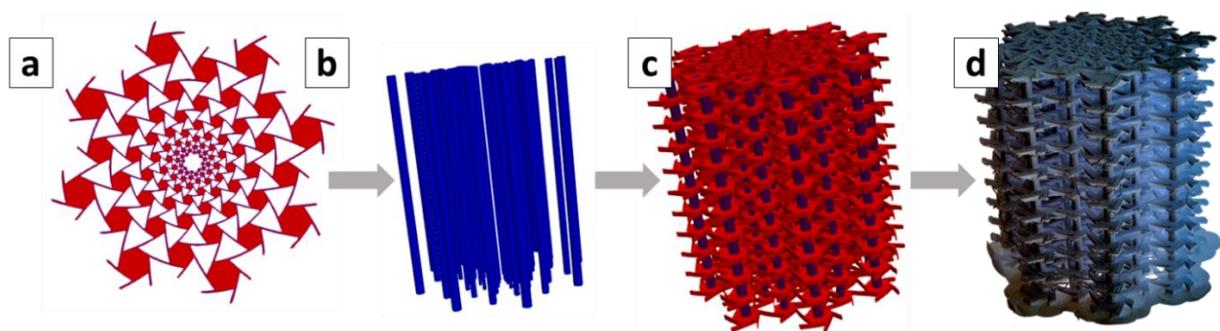


Figure 49: Obtention d'une matrice de support 3D à gradients de tailles de pores à partir de la répétition périodique d'une section transverse (a), ici composée de la répétition circulaire d'une cellule hexachirale. L'ajout d'éléments axiaux (b) afin de séparer les sections transverses permet d'obtenir une matrice poreuse à cellules ouvertes (c), qui peut ensuite être réalisée par fabrication additive (d) (ici en utilisant la FDM).

La méthodologie présentée en Figure 49 fait intervenir l'ajout de simples éléments poutres raccordant les sections transverses entre elles (Figure 49.b). Le calcul des propriétés élastiques **longitudinales** de la structure cylindrique générée est alors trivial, puisqu'il résulte de la simple sommation de la contribution de chacun de ces éléments. Par conséquent, et en première approche, les résultats qui suivent **se focalisent uniquement sur le comportement 2D des sections transverses de la structure**. Dans un second temps, ces éléments de raccord seront considérés hélicoïdaux, ce qui justifiera l'extension de la démarche au 3D.

3.3.3 Simulation du comportement mécanique apparent de la structure

3.3.3.1 Méthodologie

La démarche présentée dans la précédente section permet de définir une géométrie rapidement, à partir de la simple définition (i) **de la cellule unitaire**, qui peut présenter de nombreuses variations (ii) **des paramètres de la transformation** permettant de générer une section transversale circulaire, en particulier le nombre de répétitions radiales et angulaires (iii) des paramètres de la transformation permettant d'obtenir **la structure 3D**, en particulier le nombre de répétitions de la section transversale et son épaisseur, ainsi que le nombre et la taille des éléments axiaux qui les séparent. Comme on le verra ensuite, on peut également chercher à modifier les propriétés axiales de la structure en intégrant une rotation supplémentaire entre chaque section transversale, ce qui donne lieu à des éléments axiaux d'allure hélicoïdale et par conséquent à des **couplages** entre différents modes de sollicitation.

A partir de cette définition de la géométrie et du choix de la loi de comportement du matériau constitutif, il est donc possible d'avoir **recours à des simulations par éléments finis pour calculer ses propriétés effectives** comme cela a souvent été décrit pour des matrices pour le comblement osseux (AFSHAR ET AL. 2016; KOLKEN ET AL. 2020; ZHU ET AL. 2018). Néanmoins, le calcul peut être numériquement très coûteux en raison de la nécessité de définir un maillage permettant de reproduire la microstructure poreuse. De façon alternative, des méthodes permettant rapidement d'obtenir des propriétés effectives ont été récemment développées dans notre équipe de recherche (AYAD ET AL. 2020; IBRAHIM GODA & GANGHOFFER 2015, 2016), initialement pour des applications à l'homogénéisation périodique. Ces développements peuvent être appliqués au calcul des propriétés effectives de la structure poreuse présentée précédemment. La méthodologie associée consiste à calculer les composantes du tenseur d'ordre 4 des modules d'élasticité \mathbf{C} (comme présenté en section 1.1.2.4.2) en utilisant une méthode énergétique visant à **établir une égalité entre la somme des densités d'énergie élastique contenue dans la microstructure et l'énergie élastique contenue dans le milieu homogène équivalent** soumis à des conditions aux limites spécifiques. La méthode nécessite donc un calcul numérique de l'énergie élastique totale au sein de la structure soumise à un chargement en utilisant la MEF, comme détaillé en section 1.2.1, en sommant les densités d'énergie élastique sur tous les éléments. A partir d'une série de chargements cinématiques élémentaires virtuels, il est possible ainsi de reconstruire un par un les composantes du tenseur de rigidité homogénéisé \mathbf{C}^{hom} (d'ordre 4) en utilisant la relation :

$$W^{\text{macro}}(\mathbf{E}) = \frac{V}{2} \mathbf{E}^{\text{macro}} : \mathbf{C}^{\text{hom}} : \mathbf{E}^{\text{macro}} = \mathcal{W}_{\text{int}} = \frac{1}{2} \int_{\Omega} (\boldsymbol{\varepsilon} : \mathbf{C} : \boldsymbol{\varepsilon}) d\Omega \quad (12)$$

où $\mathbf{E}^{\text{macro}}$ est le chargement cinématique imposé à l'échelle macroscopique du milieu équivalent de volume V , tandis que la déformation $\boldsymbol{\varepsilon}$ définie ici sous l'hypothèse des petites perturbations correspond à la déformation locale de la structure au sein du maillage. En imposant une suite de chargements élémentaires dans le repère cylindrique associé au milieu homogène il est alors possible de **calculer chacune des composantes du tenseur homogénéisé \mathbf{C}^{hom}** (CHEIKHO ET AL. 2021). Dans ce qui suit, on se contentera de considérer le milieu comme **élastique linéaire** isotrope, ce qui conduit à devoir identifier uniquement deux paramètres matériau indépendants (parmi lesquels on compte classiquement les coefficients

de Lamé λ et μ , le module d'Young E , le coefficient de Poisson ν , le module de compressibilité K ou encore le module de cisaillement G). On notera cependant que cette hypothèse d'isotropie du milieu est **forte**, et constitue une des limites évidentes de l'approche présentée.

Deux chargements élémentaires (Figure 50) suffisent donc à calculer ces deux paramètres : à partir du tenseur homogénéisé C^{hom} , des relations classiques en mécanique des milieux continus permettent de remonter à chacun des paramètres élastiques du milieu équivalent. Dans l'exemple ci-dessous, un chargement radial (Figure 50.a) et un chargement tangentiel (Figure 50.b) sont utilisés pour calculer le module de compressibilité K apparent de la section ou encore son module de cisaillement G apparent.

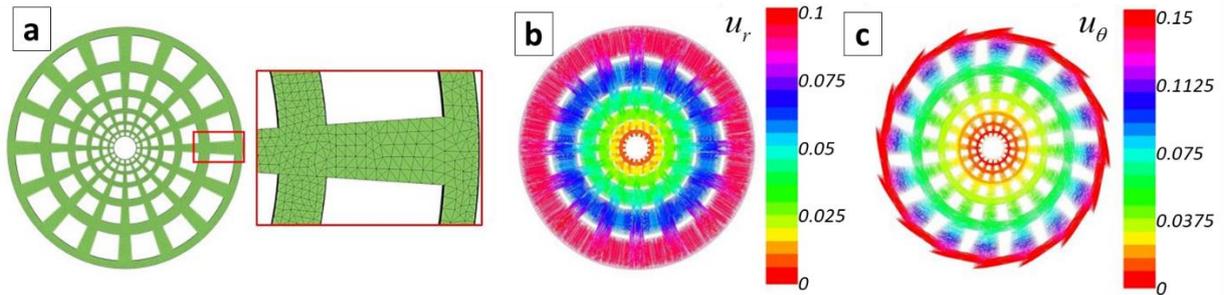


Figure 50: (a) Maillage d'une section transverse pour le calcul des propriétés à partir de deux chargements cinématiques élémentaires : un chargement radial (b) et un chargement tangentiel (c), en représentant ici le vecteur déplacement ainsi que l'amplitude de sa composante radiale (b) et tangentielle (c).

3.3.3.2 Exemples de résultats pour les propriétés transverses

Les méthodes mentionnées ci-dessus conduisent à la génération de sections transverses poreuses et le calcul de leurs propriétés effectives en des temps de calcul très faibles, permettant ainsi **la mise en place d'une vaste étude numérique**. A titre d'illustration, les relations entre les propriétés mécaniques apparentes et la porosité apparente de différentes sections (49 au total) ont été représentées ci-dessous (Figure 51), en considérant le PLA comme matériau constitutif ($E=1820$ MPa et $\nu=0.3$) en raison de sa compatibilité avec l'impression 3D par FDM et de sa biodégradabilité et biocompatibilité avérées. Différentes cellules unitaires ont été envisagées, parmi lesquelles des cellules unitaires **auxétiques** (*i.e.* à coefficient de Poisson négatif, comme c'est le cas de la cellule hexachirale représentée en Figure 49), en raison des comportements *non classiques* qui résultent de ces architectures. Cet aspect est particulièrement mis en exergue dans de récentes revues de littératures concernant les *métamatériaux* (KARATHANASOPOULOS ET AL. 2018), qui ouvrent un vaste champ d'investigation dans le domaine des biomatériaux (KOLKEN ET AL. 2018, 2020; ZADPOOR 2019).

Dans le plan d'expérience synthétisé ci-dessous, la porosité a été calculée comme le ratio entre la surface de matériau et la surface effective de la section transverse. Tandis que des relations fortement non-linéaires entre module d'Young et porosité ont déjà été décrites pour des matériaux cellulaires (GIBSON 2005), on peut s'apercevoir (Figure 51.a) que cette loi dépend fortement de la cellule unitaire utilisée, avec un module d'Young particulièrement bas pour des cellules hexachirales comme précédemment observé dans la littérature (KARATHANASOPOULOS ET AL. 2018). Ces microstructures sont en effet connues pour mener à un comportement effectif auxétique, comme observé en Figure 51.b, ce qui se traduit également par **un module de compressibilité proche de 0** quelle que soit la porosité (Figure 51.c).

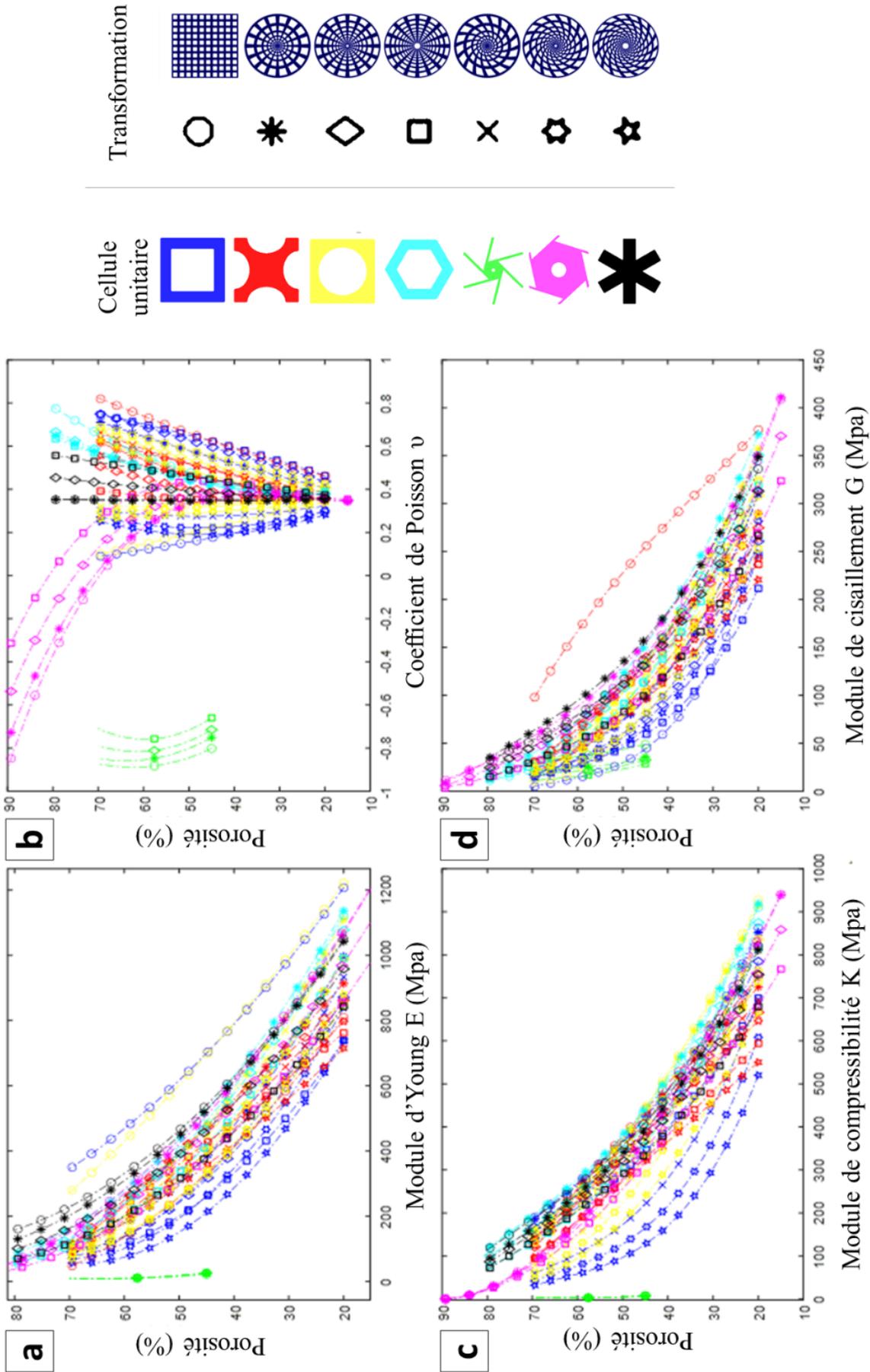


Figure 51: Relation entre porosité et propriétés élastiques effectives de matrices générées par la répétition périodique (en translation ou en rotation) de différentes cellules unitaires. La couleur de la courbe correspond à la forme de la cellule unitaire, tandis que la forme des points correspond à la transformation utilisée pour générer la structure.

3.3.3.3 Eléments de validation expérimentale pour les propriétés transverses

Les essais mécaniques standards (traction, compression, flexion, etc...) ne sont pas nécessairement adaptés à la caractérisation des propriétés homogénéisées de la section transverse d'un objet cylindrique ou circulaire. En effet, l'identification d'une loi de comportement (valable à l'échelle **locale** du matériau) à partir d'un essai sur un échantillon (à l'échelle **globale** de la structure) nécessite de postuler l'homogénéité des champs mécaniques, ce qui n'est pas vérifié pour des échantillons cylindriques sollicités de façon transverse. Dans ce cadre, il est possible d'imaginer solliciter **radialement** un objet sous l'effet d'un **champ d'efforts volumiques issu de sa mise en rotation rapide** : une solution **analytique** existe alors entre la vitesse de rotation angulaire et les propriétés élastiques du matériau (en particulier le module de compressibilité κ). Un protocole a donc été imaginé dans le but de soumettre les géométries définies dans les sections précédentes à une rotation rapide de vitesse $\underline{\Omega}$ (Figure 52.a). Des prises de vues stroboscopiques permettent alors de visualiser la géométrie de l'échantillon dans le champ d'efforts volumiques qui en résulte, et de mettre en place une procédure de **mesure de champs par corrélation d'images numériques** (Figure 52.b-c, voir section 1.1.4.2). Cette procédure originale initiée par le professeur *Rachid RAHOUADJ* est **en cours de développement** dans notre équipe, et pour l'instant soumise à propriété intellectuelle : je me contenterai donc ici de cette description succincte. L'identification du module de compressibilité κ peut se faire, à partir de cette mesure de champ, en étendant la *méthode des champs virtuels* décrite dans la littérature (GREDIAC ET AL. 2006). Au moment de la finalisation de ce mémoire, ce travail fait l'objet d'un stage de M2, qui a pour but de confronter ses résultats expérimentaux aux résultats numériques exposés en Figure 51.

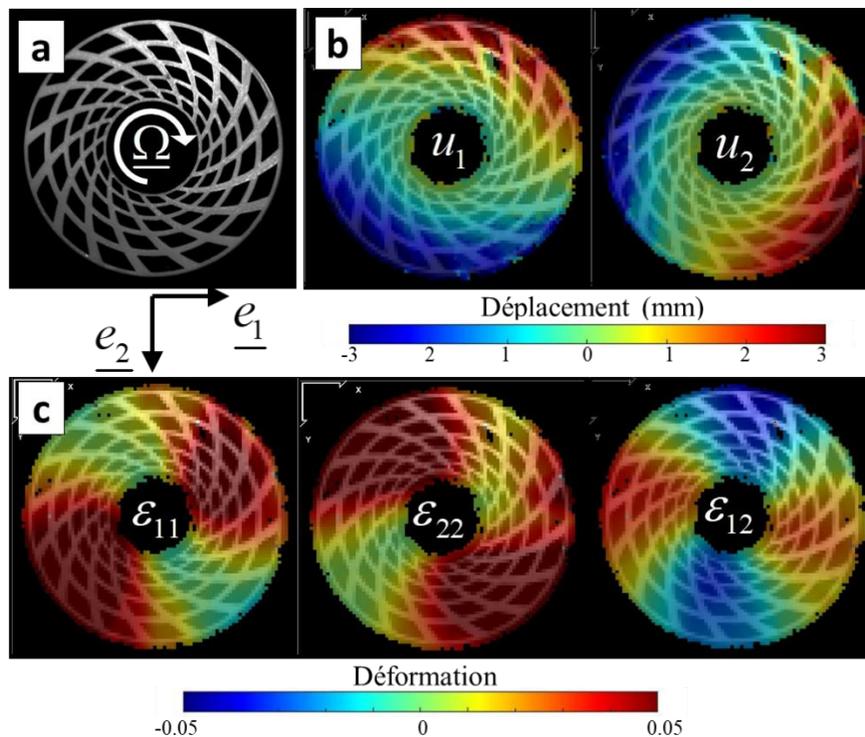


Figure 52: Protocole expérimental envisagé (en cours). (a) Echantillon initial soumis à une rotation à haute vitesse (b) Champ de déplacements (en coordonnées cartésiennes) issu de corrélation d'images numériques pour une vitesse de rotation donnée (c) Champ de déformations (en coordonnées cartésiennes) calculé à partir du champ de déplacements.

3.3.3.4 Exemples de résultats en 3D

Comme je l'ai mentionné précédemment, les **variables de conception** de la matrice poreuse 3D peuvent être étendues dans le cas où les éléments de raccord qui lient les sections transverses observent une allure hélicoïdale, comme observé en Figure 53.a. Dans ce cas précis, des **couplages** existent les différents modes de sollicitation (MENG ET AL. 2020) : il n'est donc pas possible d'identifier le comportement longitudinal de la matrice en sommant simplement la contribution de chacun des éléments axiaux. Dans ce cas, la méthodologie présentée précédemment peut être étendue au cas 3D, en définissant une série plus étendue de chargements cinématiques permettant de construire entièrement le tenseur des modules élastiques homogénéisé C^{hom} , qui fait apparaître ces différents couplages. La taille du maillage de la structure 3D (Figure 53.a) limite néanmoins l'étendue des études paramétriques qui peuvent être menées : dans le cas illustré ci-dessous (Figure 53.b), six structures offrant la même porosité ont été sélectionnées (Figure 53.c), ce qui permet de mettre en exergue l'effet sur les propriétés élastiques du choix de la cellule unitaire, de la transformation utilisée pour générer une structure cylindrique, et de l'allure hélicoïdale ou non des éléments de raccords. On observe notamment que ce dernier paramètre permet de contrôler le module apparent axial de la structure.

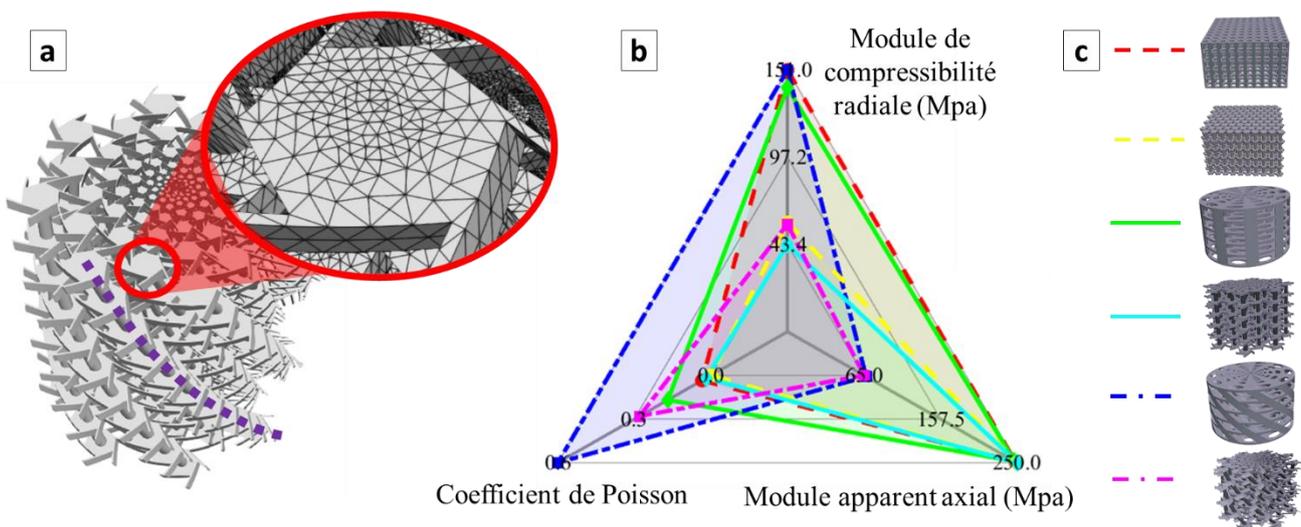


Figure 53: Calcul de propriétés élastiques de matrices 3D, construites à partir d'un empilement de sections transverse circulaires issues de la répétition d'une cellule unitaire par la transformation conforme d'un domaine périodique de référence. (a) Exemple de géométrie 3D utilisée, et maillage correspondant, ici en intégrant une rotation entre chaque section transverse menant à une structure hélicoïdale (trait en pointillés violets). (b) Exemple de propriétés élastiques calculées pour un les différentes matrices poreuses illustrées en (c).

De la même façon que précédemment, la capacité des matrices à se comprimer radialement (ce qui apparaît dans le *module de compressibilité radiale* en Figure 53.b) dépend de la cellule unitaire sélectionnée, avec des propriétés particulièrement basses pour les cellules auxétiques comme la cellule hexachirale sélectionnée ci-dessus. Evidemment, le caractère auxétique de ce type de cellules dépend fortement de ses paramètres géométriques, et en particulier de la finesse des éléments qui concentrent les déformations (KARATHANASOPOULOS ET AL. 2018). Ainsi, la question de la **fabricabilité** de telles structures est évidemment posée, puisque **les techniques de fabrication additive actuellement disponibles ne permettent pas nécessairement de décrire précisément cette géométrie** et donc de reproduire le comportement mécanique prédit par la démarche numérique présentée.

3.3.3.5 Fabricabilité des matrices proposées

Dans ce qui précède, aucune mention de la taille de la structure n'a été faite : les résultats ont impliqué uniquement les propriétés élastiques ou la porosité de la matrice poreuse, *a priori* indépendantes de ses dimensions externes. En revanche, du point de vue applicatif, la matrice a vocation à combler un défaut osseux de quelques millimètres ou centimètres avec une taille de pores moyenne de 300-400 μm , ce qui en conditionne les dimensions. Afin de conclure quant à la pertinence clinique des solutions proposées, il s'agit alors de **vérifier la possibilité d'obtenir (par fabrication additive) une géométrie suffisamment proche** de la géométrie conçue théoriquement pour en reproduire les propriétés prédites numériquement. L'impression par fil fondu (FDM) permet de reproduire la géométrie (exemple Figure 49.d) pour des dimensions externes de plusieurs centimètres, incompatibles avec l'application clinique visée. Des moyens de fabrication additive alternatifs doivent donc être envisagés (voir section 3.1.2.2), parmi lesquels la stéréolithographie (SLA) a été utilisée à plusieurs reprises pour l'obtention de matrices poreuses biocompatibles (ELOMAA ET AL. 2011; MELCHELS, BARRADAS, ET AL. 2010; MELCHELS, FEIJEN, ET AL. 2010). Ainsi, en développant une collaboration avec un équipe de spécialistes (Dr Sébastien ALIX et Dr Eric LABBE, EISINE-ITheMM, Charleville-Mézières), une série de géométries de matrices poreuses à gradients de taille de pores ont été obtenues par SLA. La géométrie fabriquée a ensuite été acquise par μCT afin de la confronter à la géométrie initialement conçue (Figure 54). La superposition des deux géométries (Figure 54.b-c) a permis de mettre en exergue **qu'il n'était pas possible d'obtenir les pores les plus petits** à l'intérieur de la matrice, ce qui pouvait mener à des erreurs de l'ordre du millimètre (Figure 54.d) au centre de la matrice pour un diamètre externe de 10mm. Les outils associés à ces reconstructions ont été développés et intégrés au sein de la librairie de calcul *bio2mslib* spécifique à notre équipe de recherche (section 2.1.4). De même, la finesse de la géométrie des cellules unitaires est évidemment reproduite de manière approximative, ce qui peut mettre en défaut les conclusions des études numériques présentées dans les sections précédentes.

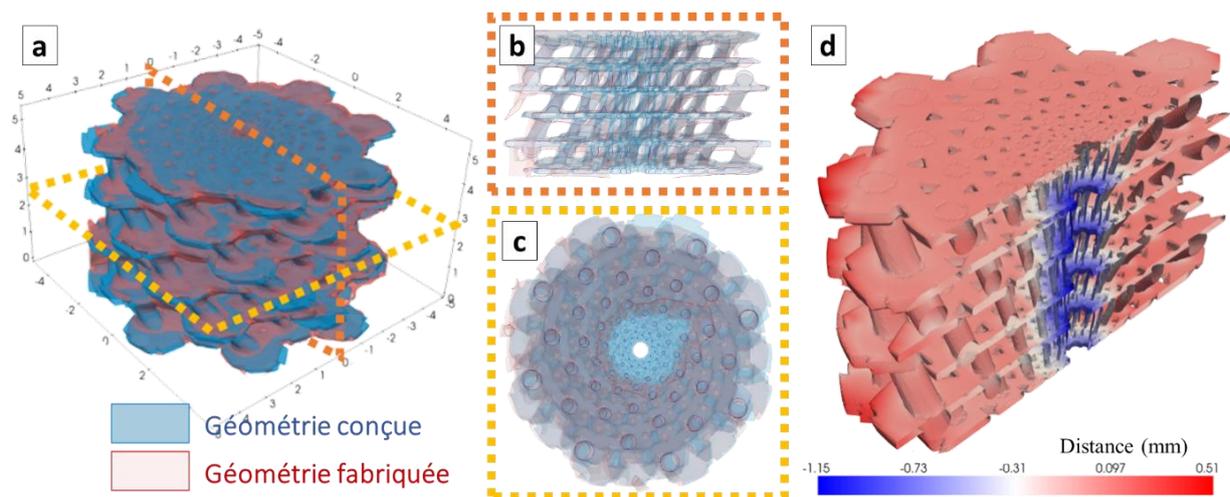


Figure 54: Comparaison entre la géométrie conçue en utilisant la démarche précédente et la géométrie réellement fabriquée. La géométrie réelle a été obtenue par fabrication additive SLA puis acquisition μCT . (a) Superposition entre les deux géométries et comparaison dans le plan axial (b) et la plan transverse (c). (d) Calcul des distances point-surface entre la géométrie conçue (utilisée comme référence) et la géométrie réellement fabriquée, mettant en exergue des différences de l'ordre du millimètre au centre de l'échantillon. Distance pour cet échantillon = $-97.1\mu\text{m} \pm 191.2\mu\text{m}$.

Afin de soumettre les méthodes présentées précédemment à l'épreuve de la validation expérimentale, **une série d'essais mécaniques** a ainsi été réalisée en utilisant la plateforme expérimentale développée au sein de notre équipe (Figure 55). Si les propriétés axiales des échantillons (*module apparent axial*, Figure 53.b) peuvent être facilement identifiés en réalisant un essai de compression axiale (Figure 55.a), il est plus difficile en revanche de caractériser les propriétés radiales (*module de compressibilité radiale*, Figure 53.b) par un essai standard. Des essais de compression transverse ont ainsi été réalisés (Figure 55.b), aussi appelés *essais brésiliens* en géomécanique, permettant de souligner le contraste important entre les rigidités de la structure dans les différentes directions de sollicitation (Figure 55.c sur des échantillons représentatifs).

Au moment de l'écriture de ce mémoire, ces résultats expérimentaux sont **en cours de confrontation** aux résultats numériques présentés précédemment. Malgré les disparités sur la géométrie obtenue illustrées en Figure 54, les premiers résultats tendent à conclure que les données expérimentales sont très proches des propriétés prédites numériquement.

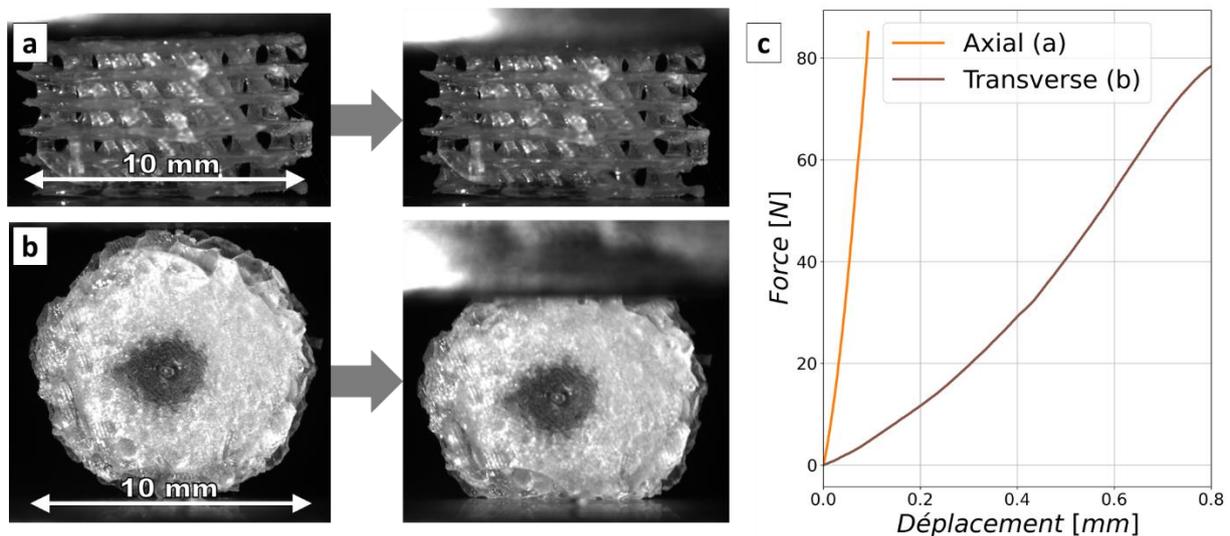


Figure 55: Essai de compression axiale (a) et transverse (b) (ou essai brésilien) réalisés sur des matrices poreuses hélicoïdales formées sur la répétition circulaire de cellules unitaires hexachirales. (c) Courbe de réponse typique pour ces deux essais : une différence importante est observée (ici un facteur 9 pour ces échantillons représentatifs) entre les rigidités axiales et transverses de la structure obtenue.

3.3.4 Limitations et perspectives

Dans la littérature, les structures poreuses proposées pour le comblement osseux nécessitent en général la conception « manuelle » (via un logiciel de conception assistée par ordinateur) de chaque géométrie, tandis que l'identification de leurs propriétés mécaniques effectives se fait par caractérisation mécanique ou par une simulation utilisant la MEF. Ces démarches sont en général laborieuses et ne permettent pas de mener un vaste plan d'expériences numérique comme celui présenté en Figure 51. La démarche proposée ci-dessus permet de générer rapidement **des structures cylindriques dont la porosité, l'anisotropie et les propriétés effectives peuvent être pilotées**, et qui montrent clairement **un gradient de tailles de pores du cœur à la périphérie** de la structure (CHEIKHO ET AL. 2021). L'étude de différents types de cellules unitaires a permis de mettre en exergue que certaines

structures formées sur des cellules unitaires auxétiques pouvaient montrer un quasi-mode mou dans la direction radiale, c'est-à-dire une résistance à la compression très faible dans la direction radiale en comparaison à la direction longitudinale. D'un point de vue clinique, ceci offre la possibilité de développer des structures **facilement compressibles radialement par le chirurgien permettant ainsi leur insertion dans un tunnel osseux**, pour ensuite se maintenir en place au sein du site anatomique choisi (quelques exemples de *self-fitting scaffolds* ont récemment été proposés (DI ET AL. 2016a; SENATOV ET AL. 2017; L. WANG ET AL. 2019)). Il est alors particulièrement intéressant d'imaginer étendre dans le futur cette démarche vers **la conception de structures déployables permettant de combler un défaut osseux de plus grande taille** tout en conservant une approche mini-invasive, de façon similaire à l'insertion de stents déployables en chirurgie cardio-vasculaire (KURIBAYASHI ET AL. 2006). Ce type d'applications demandent néanmoins d'étendre la démarche précédente (restreinte à l'hypothèse des petites perturbations) au cas des grandes déformations qui peuvent alors faire apparaître des instabilités de flambage (LINN & OLIVEIRA 2017) en raison de l'élancement de certaines parties de la microstructure.

Ces travaux ont motivé l'émergence d'une thématique qui fera l'objet d'une partie de mon projet de recherche et qui concerne **le développement de biosubstituts déployables pour le comblement osseux dans le cadre de la chirurgie mini-invasive**.

Dans ce travail présenté ci-dessus, la conception des structures a été effectuée de façon théorique, **sans se soucier a priori des restrictions associées au procédé de fabrication** notamment pour ce qui concerne la taille minimale des géométries proposées. Les structures ont dans un premier temps été imprimées (Figure 49) en utilisant le procédé FDM qui permet l'impression de structures en PLA à des coûts très limités, mais qui n'est pas compatible avec la résolution nécessaire à la fabrication des géométries présentées. La technologie SLA a ensuite été évaluée quant à sa capacité à obtenir les géométries conçues : ces premières études ont permis de conclure **à des différences géométriques fortes**, qui peuvent remettre en cause la démarche numérique présentée précédemment, pour certaines structures nécessitant la reproduction fidèle de la géométrie de la cellule unitaire. L'évaluation des conséquences de ces différences sur l'erreur réalisée sur la prédiction des propriétés élastiques nécessite alors un **dialogue étroit entre données expérimentales et résultats de simulations numériques**, ce qui a constitué l'un des fils rouges de toute cette partie de ce mémoire.

Dans de nombreuses études de la littérature consacrées à la conception de matrices poreuses, des techniques d'**homogénéisation périodique** ont été utilisées pour calculer la perméabilité (DIAS ET AL. 2012) de structures poreuses ou encore leurs propriétés élastiques effectives (LIN ET AL. 2004). Elles permettent d'identifier des relations entre **les propriétés macroscopiques à partir de celles d'un volume élémentaire représentatif (VER) en supposant une périodicité de la structure** (Y. CHEN ET AL. 2011; I. GODA ET AL. 2012, 2013; JEAN & ENGELMAYR 2010; KANG ET AL. 2010), et ont permis par le passé de mettre en exergue l'étendue des comportements effectifs qu'il est possible d'obtenir en faisant varier la géométrie de la cellule unitaire (KARATHANASOPOULOS ET AL. 2018). Les différentes techniques d'homogénéisation peuvent être utilisées de manière *directe* ou *inverse* : dans le premier cas, on cherche à déterminer les propriétés macroscopiques d'une structure à partir du comportement d'une cellule unitaire (VER), tandis que dans le second cas on cherche à modifier de manière itérative

la cellule unitaire (VER) afin d'obtenir un comportement macroscopique donné : on pourra parler alors **d'optimisation topologique** (ALMEIDA & DA SILVA BARTOLO 2010; KANG ET AL. 2010) avec une contrainte de périodicité sur le résultat. Ces techniques sont évidemment plus versatiles et rapides que les méthodes numériques proposées ici, **à condition** que les hypothèses de périodicité et de séparation des échelles inhérentes à la théorie de l'homogénéisation soient respectées. En raison du gradient de tailles de pores, les structures précédentes **ne sont pas périodiques**. Elles peuvent néanmoins être décomposées localement en transformations affines (OSTROSABLIN 2006), en négligeant localement la courbure du domaine : ceci ouvre de vastes champs d'investigation plus fondamentaux concernant l'homogénéisation quasi-périodique (ANDRIANOV ET AL. 2006; LE & MARIGO 2018) ou encore la transformation des équations de l'élasticité dans le cadre des transformations conformes (LAZAR & ANASTASSIADIS 2008; NEFF & JEONG 2009). Néanmoins, pour les structures présentées ci-dessus, la taille des cellules unitaires n'est a priori pas suffisamment petite devant la taille de la matrice pour assurer l'hypothèse de **séparation des échelles** : il pourra dans ce cas s'agir alors d'étudier dans le détail la convergence des calculs homogénéisés par rapport au nombre de répétitions angulaires et radiales afin de s'assurer de la validité de telles méthodes.

Ces différents aspects appliqués au cas des transformations conformes ont très récemment fait l'objet de développements théoriques au sein de notre équipe, et ont été en particulier valorisés dans la thèse d'*Ehsan ALAVI* (ALAVI 2021) dirigée par le professeur *Jean-François GANGHOFFER*, dont l'expertise en homogénéisation périodique est largement reconnue (I. GODA ET AL. 2012, 2013; IBRAHIM GODA & GANGHOFFER 2015, 2016). Ces aspects pourront constituer dans le futur des opportunités de travaux à mener dans notre équipe de recherche.

Les travaux qui viennent d'être présentés dans cette section font partie de la thèse de *Karim CHEIKHO en cours* au moment de l'écriture de ce mémoire.

Partie 3 : projet de recherche

1 Caractérisation et simulation en biomécanique obstétrique

1.1 Contexte clinique et collaboratif

1.1.1 La biomécanique obstétrique

Dans les parties précédentes de ce mémoire, j'ai eu l'occasion de présenter certaines des méthodes qui ont été utilisées dans les deux dernières décennies pour simuler le comportement des tissus *mous*, qui sont des tissus **fibreux**. De nombreux outils théoriques, expérimentaux et numériques ont été mis en place pour permettre l'étude de tels matériaux : leur développement a été motivé par des problématiques cliniques liées par exemple à la réponse mécanique jusqu'à rupture des parois artérielles (HEINEN ET AL. 2019; HOLZAPFEL ET AL. 2004), d'anévrismes (DAVIS ET AL. 2016; DUPREY ET AL. 2016), des tendons (D. T. FUNG ET AL. 2009; SCHEPULL ET AL. 2007), des ligaments (KENNEDY ET AL. 1976; ORSI ET AL. 2016) en raison des défis médicaux et socio-économiques associés. Il existe néanmoins d'autres domaines au sein desquels **le comportement des tissus biologiques fibreux, y compris jusqu'à rupture**, occupe une place centrale : c'est le cas notamment du domaine de la **médecine obstétrique**, qui constituera le domaine d'application principal de ce premier axe de mon projet de recherche.

Au moment de l'écriture de ce mémoire, la thématique de la biomécanique obstétrique a été très peu abordée **en France**, mis à part les travaux menés au laboratoire de mécanique de Lille pour ce qui concerne les organes pelviens (CLAY ET AL. 2010; DIALLO ET AL. 2021; GATELLIER ET AL. 2020; JEANDITGAUTIER ET AL. 2016; Z. JIANG ET AL. 2017; ZHIFAN JIANG ET AL. 2019; MAYEUR ET AL. 2016; RUBOD ET AL. 2008; VENUGOPALA RAO ET AL. 2010). En revanche, **en Europe ou dans le monde**, des équipes de biomécanique commencent à investiguer cette thématique : à titre d'exemple, lors de la dernière édition du congrès européen de biomécanique (*ESB2021*, Milan), deux sessions étaient dédiées à cette thématique (« *reproductive biomechanics* »). Elles ont été essentiellement alimentées par les équipes de l'institut INEGI de Porto (Portugal), et l'équipe de la *professeur Kristin MYERS* à la *Columbia University* (USA). Ces deux équipes s'intéressent plus particulièrement à la parturition et aux différents tissus impliqués durant l'accouchement ou le travail, et sont à l'origine de la majorité des travaux auxquels je ferai référence ensuite.

Dans cette section, je présenterai donc différents axes de recherche liés à la **biomécanique obstétrique** que j'ai l'intention d'aborder à court et moyen terme. Ce projet est le résultat d'une collaboration que j'ai initiée en 2018 avec une équipe de gynécologues obstétriciens de la maternité du CHU de Nancy (Dr *Charline BERTHOLD* et Pr *Olivier MOREL*), et s'appuie sur quelques résultats préliminaires issus du stage de M2 de *Quentin Martins* que j'ai encadré, et surtout sur la première moitié de la thèse d'*Yves VALLET* que je co-encadre actuellement avec le professeur *Rachid RAHOUADJ*.

Ces axes de recherche concernent en particulier la seconde phase de l'accouchement, qui est la phase d'expulsion du bébé (illustrée en Figure 56.a-b). L'une des complications associées concernera notamment la sollicitation des différents muscles du plancher pelvien (illustré en Figure 56.c) pouvant mener à leur rupture (Figure 56.d), ainsi qu'à l'endommagement des tissus du scalp fœtal.

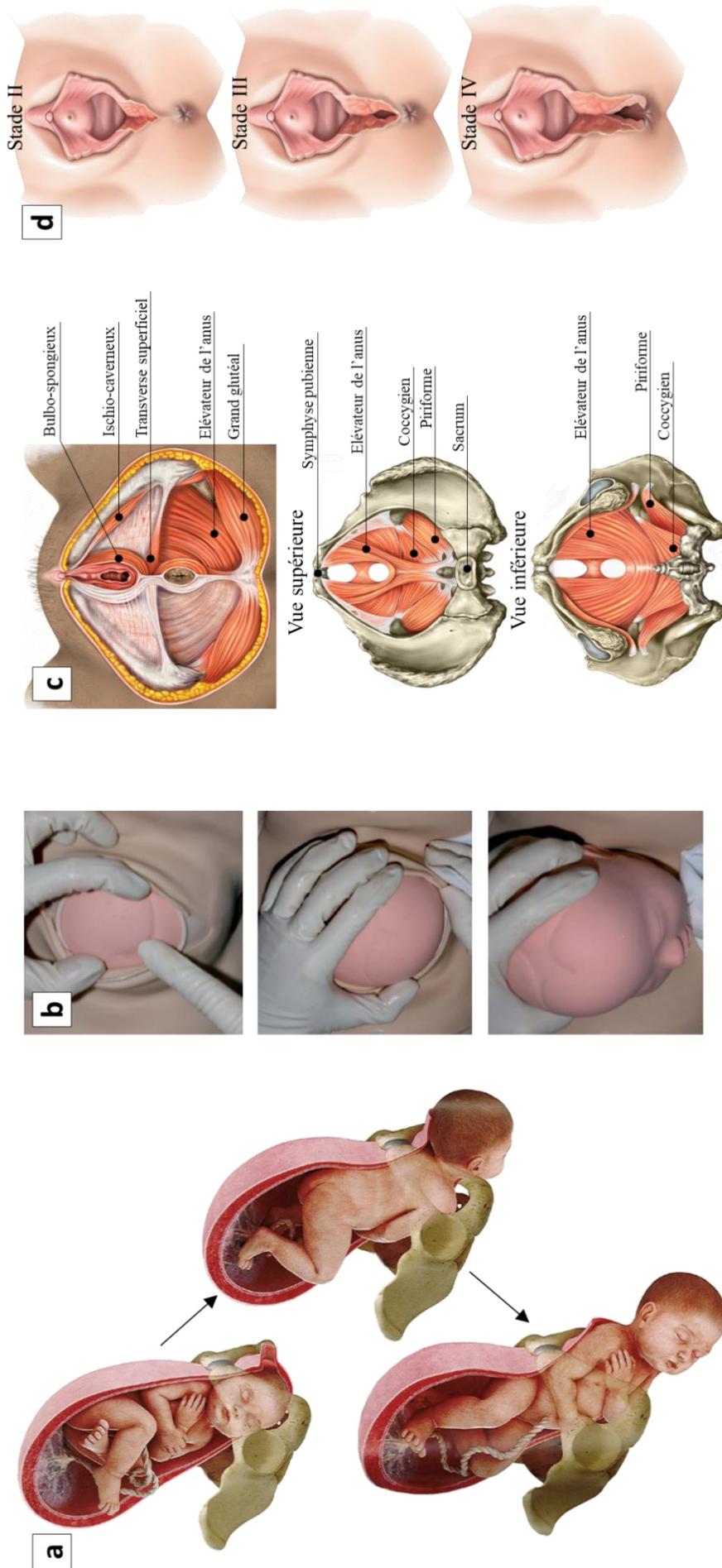


Figure 56: (a) Phase de l'expulsion du bébé (deuxième phase du travail), qui suit l'ouverture totale du col de l'utérus (LAROUSSE 2017). (b) sortie de la tête du bébé, venant solliciter les différents muscles du plancher pelvien (MARIE ET AL. 2013). (c) Anatomie détaillée du plancher pelvien (EKINSN.d.) (d) Déchirures périnéales de stades II, III et IV (DERUELLE ET AL. 2015).

1.1.2 Simulation de la parturition

La mise en place d'études expérimentales concernant l'accouchement sont évidemment limitées par la difficulté de collecter des données cliniques pendant la phase de travail. Des **maquettes, mannequins, ou simulateurs d'accouchement** peuvent permettre de contourner cette difficulté. L'intérêt de tels mannequins pour la formation et la certification des praticiens et l'uniformisation de leur pratique a été largement souligné (CROFTS ET AL. 2005; LEPAGE ET AL. 2016; NITSCHKE ET AL. 2018), et leur utilisation fait partie intégrante de la formation en obstétrique. Néanmoins, la question de la représentativité de ces mannequins est alors posée notamment pour ce qui concerne la variabilité inter-individu. D'autre part, le comportement mécanique des différents matériaux qui composent ces mannequins (généralement à base de silicone) **ne permettent pas** d'étudier en détails les risques d'endommagement ou de rupture des tissus pelviens et l'influence de l'acte médical sur ce risque.

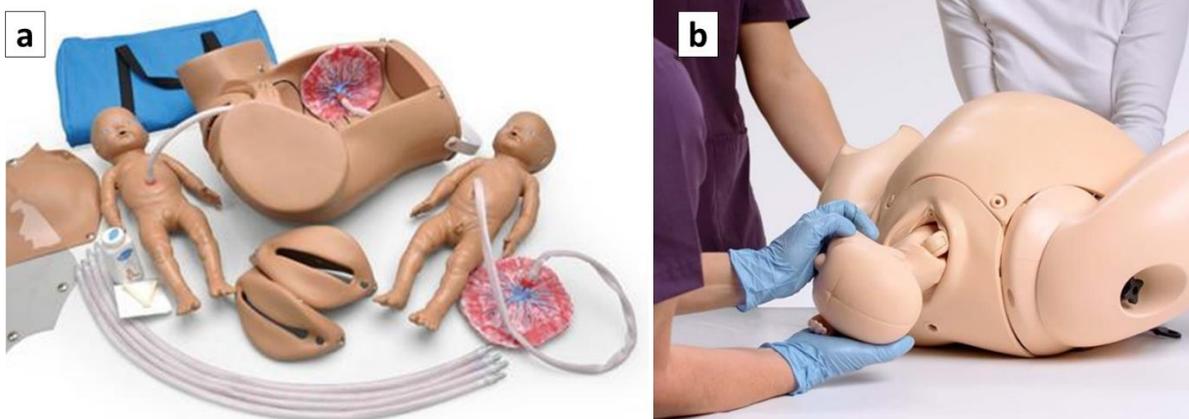


Figure 57: Exemples de mannequins d'accouchement. (a) Childbirth® simulateur d'accouchement, 3D Scientific. (b) Simulateur Prompt Flex®, Limbs & Thinks.

De façon alternative, des **modèles de simulation numérique de la parturition** (BUTTIN ET AL. 2013; KROFTA ET AL. 2017; D. A. OLIVEIRA ET AL. 2016; VILA POUÇA ET AL. 2018) peuvent permettre de modéliser le comportement des différents tissus impliqués et l'effet des pratiques cliniques sur les risques de complication, comme illustré en Figure 58.

La biomécanique obstétrique constitue donc un domaine de recherche où **le recours à la simulation numérique** ouvre un champ d'investigation de grande ampleur.

Comme j'ai eu largement l'occasion de le mentionner dans ce qui précède, la **pertinence clinique** de tels modèles de simulation dépend fortement des différentes validations expérimentales qui peuvent y être apportées, ainsi que de la qualité de la représentation des géométries des tissus, de leur comportement mécanique et de leurs interactions. Une majeure partie des études proposées visent à étudier **le risque de lésions** au niveau de différents tissus mous maternels. Néanmoins, ces lésions sont évaluées sur la base de critères « classiques » (distribution des contraintes de Von Mises par exemple) et sur la base de propriétés hyperélastiques des tissus, dont la validité peut être discutée dans le cadre des sollicitations **non physiologiques** liées à la parturition. Ainsi, pour de nombreuses applications, la mise en place de telles simulations nécessite l'étude du **comportement mécanique jusqu'à rupture de tissus biologiques fibreux** en prenant en compte leur géométrie, leur composition, et le contexte dans lequel ils évolueront durant la parturition.

1.1.3 Cas particulier de l'épisiotomie

Lors de l'accouchement par voie basse, de nombreux tissus pelviens sont soumis à des déformations importantes pouvant entraîner des lésions : c'est le cas notamment du *périnée* et des différents muscles du *plancher pelvien* (Figure 56.b). Une récente étude a soulevé que moins de la moitié (33-40%) des femmes primipares vivent un accouchement **non** traumatique (CAUDWELL-HALL ET AL. 2018), soulignant la **forte prévalence de ce type de complications**. Les effets morphologiques et biomécaniques de l'accouchement sur certains tissus maternels ont été récemment avérés (RYNKEVIC ET AL. 2017) : de telles lésions peuvent avoir des conséquences graves à court et long terme, notamment pour ce qui concerne les risques d'incontinence (SILVA ET AL. 2017) ou encore les risques de prolapsus (SAMUELSSON ET AL. 1999; SWIFT 2000), et une dégradation de la vie sexuelle post-partum des patientes. Même si les études expérimentales *in vivo* et *ex vivo* sont nombreuses (RUIZ-ZAPATA ET AL. 2018), des conclusions opposées ont été formulées pour ce qui concerne le lien entre les propriétés mécaniques des tissus et le risque de prolapsus (CLAY ET AL. 2010; GOH 2002; LEI ET AL. 2007). Le risque de prolapsus fait intervenir plusieurs tissus : les ligaments et les fascias qui maintiennent les organes pelviens, et les muscles du plancher pelvien qui soutiennent ces organes.

Afin de réduire le risque d'endommagement ou de rupture de ces tissus, et notamment du périnée, le recours à l'**épisiotomie** est fréquent mais réparti de façon inégale entre les hôpitaux et entre les pays, avec **des bénéfices et des conséquences qui font polémique**. L'épisiotomie consiste à inciser volontairement le périnée au moment de l'expulsion, de façon à prévenir le risque d'apparition de déchirures : en France, bien qu'en nette diminution, elle est encore pratiquée chez près d'un tiers des patientes (BECHARD ET AL. 2018).

La pratique « de routine » d'épisiotomies dans certains services a été récemment pointé du doigt dans un rapport du Haut Conseil de l'Égalité entre les femmes et les hommes concernant *les actes sexistes durant le suivi gynécologique et obstétrical* (BOUSQUET ET AL. 2018).

Il est avéré que la **variabilité anatomique inter-individu** (à la fois de la parturiente et du bébé) est un facteur déterminant concernant l'indication ou non d'une épisiotomie : une intervention de façon sélective pour les patientes qui possèdent un périnée considéré « à risque » peut donc paraître préférable à une intervention de routine (H. JIANG ET AL. 2017; MOYA-JIMENEZ ET AL. 2019). Evidemment, ces études visant à analyser *a posteriori* les conséquences d'une épisiotomie se font **au détriment de la patiente**.

L'une des applications des développements numériques qui sont envisagés dans cet axe de mon projet de recherche est de tenter de **quantifier différentes conditions de réalisation de l'épisiotomie** et leur bénéfice sur le **risque de lésions du périnée associé**.

Comme j'aurai l'occasion de le mentionner ci-après (section 1.3.3), une autre application à plus court terme des développements que j'ai l'ambition de mener consiste à mettre en place **un jumeau numérique du mannequin d'accouchement** permettant d'étudier en particulier l'**extraction instrumentée par ventouse**. Ce travail fait actuellement l'objet de la thèse d'Yves VALLET.

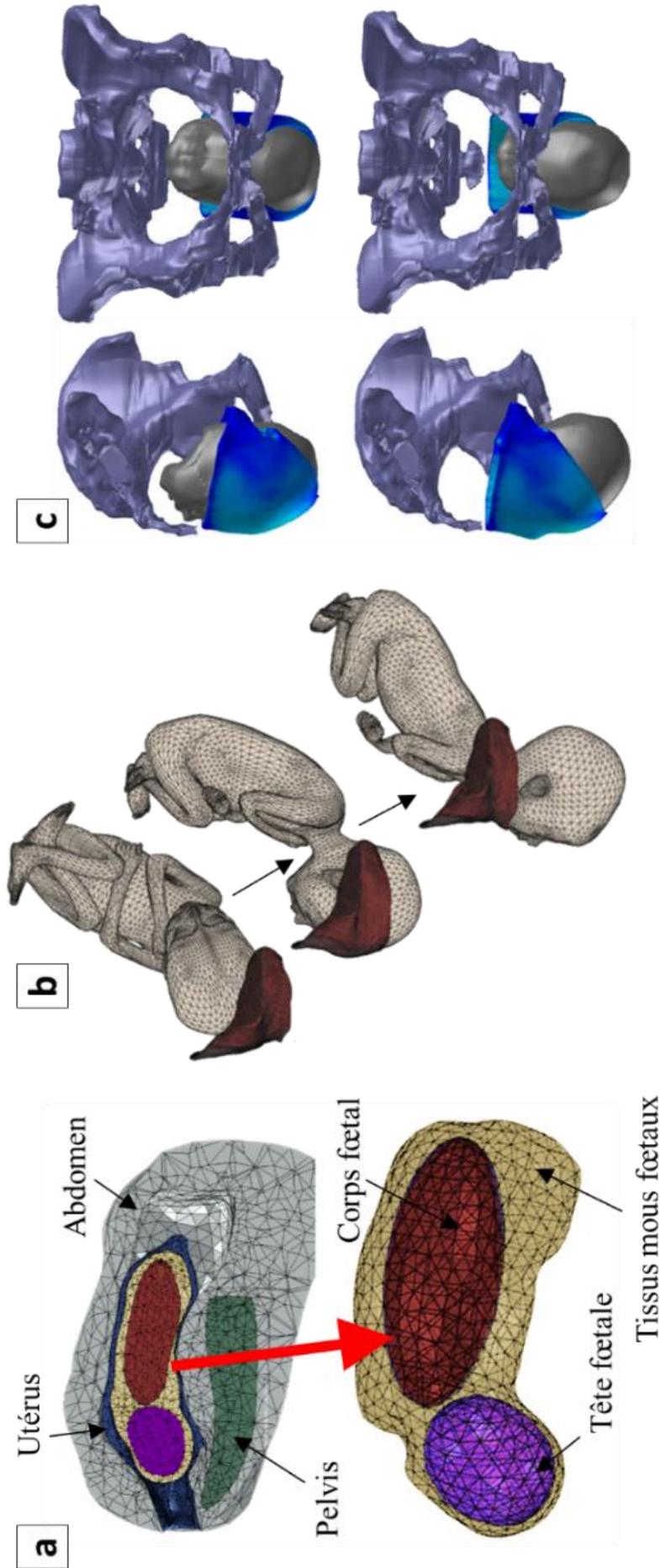


Figure 58: Exemples de simulations numériques de la parturition. (a) Modèle complet dans le but de réaliser des simulateurs virtuels d'accouchement pour la formation des praticiens (adapté de (BUTTIN ET AL., 2013)). (b) Modèle d'interaction entre un fœtus considéré rigide et un plancher pelvien viscoélastique afin d'étudier l'effet du temps de travail sur le risque de lésion de tissus maternels (adapté de (MILA POUCA ET AL., 2018)). (c) Evaluation du risque de lésion au niveau du muscle élévateur de l'anus (adapté de (KROFTA ET AL., 2017)).

1.2 Endommagement et rupture des tissus biologiques fibreux

1.2.1 Introduction : mécanismes de lésions

Deux principales applications obstétriques ont été envisagées en concertation avec les cliniciens impliqués dans le projet :

- D'une part, les conditions d'application de **l'extraction instrumentée par ventouse**, les risques associés au niveau du scalp fœtal (section 1.3) ;
- D'autre part, le risque d'endommagement et de rupture des muscles du plancher pelvien lors de l'expulsion du bébé (section 1.4).

Dans les deux cas il est question d'étudier **l'endommagement** et la **rupture** (ou **déchirure**) des tissus mous fibreux.

Remarque de vocabulaire : dans toute la suite, le terme de « *lésion* » regroupera à la fois les notions d'endommagement et de rupture de ces tissus.

Les mécanismes précis associés à la déformation des tissus biologiques fibreux ont été largement décrits dans la littérature pour la peau notamment (W. YANG ET AL. 2015), avec en particulier des applications à la suture de plaies ouvertes : la forte résistance de la peau à la propagation des défauts a été mis en exergue à travers des essais mécaniques. Des exemples d'essais mécaniques développés de façon à caractériser la déchirure des tissus biologiques fibreux 2D sont illustrés en Figure 59 (BIRCHER ET AL. 2019). De tels essais peuvent être avantageusement combinés à de l'imagerie SHG (BIRCHER ET AL. 2019) ou MEB (W. YANG ET AL. 2015) (voir rappel en Tableau 2) afin **d'identifier les mécanismes de rupture à l'échelle du réseau de fibres**. Si le comportement observé est plutôt fragile à l'échelle individuelle des fibres de collagène (YAMAMOTO & NAKAMURA 2017), il a été constaté que l'effet de la présence d'un défaut macroscopique (lésion imposée par une suture par exemple) se propageait très peu au sein de l'échantillon, indépendamment de la taille du défaut initial, avec un découplage parfait entre la longueur caractéristique du défaut et la zone impactée (BIRCHER ET AL. 2019). Ce comportement particulier semble être le résultat du comportement fortement non-linéaire des fibres individuelles qui facilite leur réorientation, et se traduit par un renforcement local de la résistance à la propagation du défaut.

La prise en considération du risque de lésions dans les simulations numériques constitue un véritable défi, tant les mécanismes sont complexes et impliquent différentes échelles.

Dans la prochaine section, je mentionnerai quelques exemples d'intégration de **l'endommagement** des tissus mous dans des lois de comportement associées, et quelques-unes de leurs utilisations pour des simulations numériques utilisant la MEF. Pour ce qui concerne la **rupture** de ces tissus en revanche, comme je l'ai déjà abordé précédemment (section 1.2.3 de la deuxième partie), il est possible de penser que la MEF qui repose sur l'hypothèse de continuité du milieu ne soit pas la méthode de simulation numérique la mieux adaptée. J'aborderai donc dans un second temps les pistes de recherche qui peuvent être imaginées pour contourner ces limitations de la MEF et simuler le comportement à rupture des tissus biologiques fibreux.

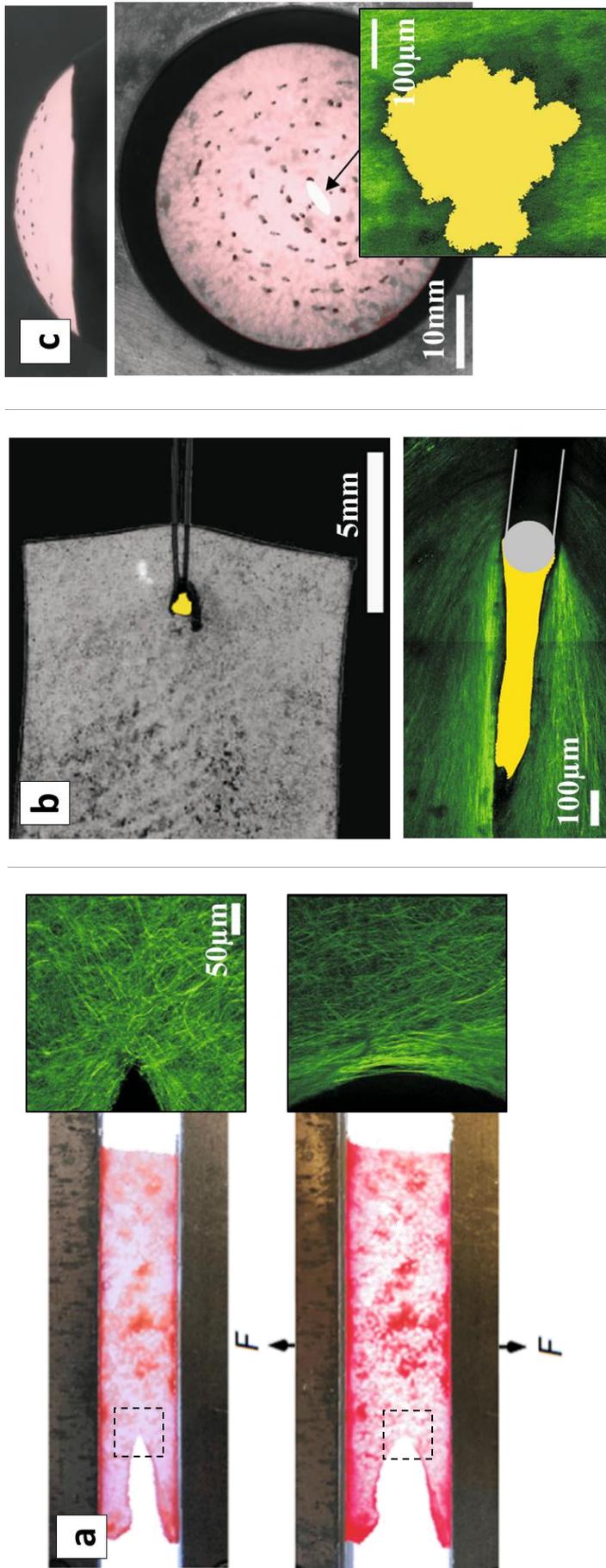


Figure 59: Essais mécaniques pour la caractérisation de la déchirure des tissus biologiques fibreux (adaptés de (BIRCHER ET AL., 2019)). (a) Essai de propagation de fissure sur un échantillon montrant une entaille dans la direction transverse à la direction de chargement (ouverture en mode I), et imagerie SHG associée au niveau de l'entaille. (b) Essai de rétention d'une suture, et imagerie SHG associée avec détection du défaut. (c) Essai de gonflement d'une membrane entaillée, et imagerie SHG associée avec détection du défaut.

1.2.2 Approches issues de la mécanique des milieux continus

L'étude de l'endommagement continu dans le cadre de **grandes déformations** auxquelles peuvent être soumises les tissus mous, et prenant en compte l'**anisotropie** des tissus mous fibreux, a connu un engouement durant la dernière décennie.

Une description détaillée des travaux antérieurs concernant l'**endommagement des tissus biologiques** dépasse le cadre de ce mémoire, mais sont largement exposés dans les nombreux travaux du professeur *Gerhard HOLZAPFEL* (BALZANI ET AL. 2012; HOLZAPFEL & FEREDONNEZHAD 2017; SCHMIDT ET AL. 2014) ou du professeur *Manuel DOBLARE* (ALASTRUE ET AL. 2007; RODRIGUEZ ET AL. 2008; RODRIGUEZ ET AL. 2006)). Je me contenterai ici d'en rappeler les principes et hypothèses associées.

Le cadre théorique généralement utilisé pour modéliser le comportement **hyperélastique** des tissus mous biologiques a été rappelé précédemment : il repose sur une décomposition de la densité d'énergie élastique ψ en une première partie ψ_{vol} due à la variation de volume J , et une seconde partie $\bar{\psi}$ correspond à la transformation isochore¹ qui peut être elle-même décomposé en une partie isotrope $\bar{\psi}_{iso}$ (contribution de la matrice) et une partie anisotrope $\bar{\psi}_{aniso}$ (contribution des fibres). **Ces densités d'énergie élastique peuvent être affectées par des variables d'endommagement**, de telle sorte qu'on ait :

$$\psi(\mathbf{C}, D_m, D_f) = (1 - D_m) \bar{\psi}_{iso}(\bar{\mathbf{C}}) + (1 - D_f) \bar{\psi}_{aniso}(\bar{\mathbf{C}}) + \psi_{vol}(J) \quad (13)$$

avec $D_k, k \in [f, m]$ les variables d'endommagement correspondant aux fibres et à la matrice respectivement, dont l'évolution peut prendre différentes formes exponentielles, polynomiales ou sigmoïdes (PEÑA 2011). Ce modèle a été notamment implémenté dans la MEF pour prédire l'effet d'une épisiotomie (davantage de détails seront donnés à ce sujet en section 1.4) sur l'endommagement du plancher pelvien (D. A. OLIVEIRA ET AL. 2016) (Figure 60).

Ce type de simulations montre néanmoins plusieurs limites, parmi lesquelles :

- La simplification des géométries ;
- La **difficulté d'identifier les paramètres** nécessaires à alimenter la loi de comportement du tissu ;
- L'**uniformité de la population de fibres** au sein du tissu ;
- L'impossibilité de rendre compte **du trajet d'une déchirure** au sein du tissu et donc l'étendue de ses conséquences cliniques éventuelles.

Comme détaillé précédemment, de telles lois de comportement sont purement **phénoménologiques** et ne tiennent pas compte de paramètres de la microstructure observables qui permettent de comprendre les mécanismes d'endommagement. Pour d'autres applications en biomécanique, des alternatives ont été proposées à travers **des modèles microstructuraux qui incluent l'endommagement du tissu** (ALASTRUE ET AL. 2007; HAMEDZADEH ET AL. 2018; RODRIGUEZ ET AL. 2008; RODRIGUEZ ET AL. 2006; SCHMIDT ET AL. 2014).

¹ Pour rappel, la contribution isochore provient de l'introduction de $\mathbf{C} = J^{2/3} \bar{\mathbf{C}}$ de telle sorte que $\det \bar{\mathbf{C}} = 1$. Ce tenseur $\bar{\mathbf{C}}$ peut dépendre de nombreux invariants faisant intervenir la direction des fibres, de telle sorte que l'endommagement D_f soit une variable scalaire plutôt qu'un tenseur, comme parfois utilisé dans la modélisation de l'endommagement dans les matériaux composites (TALREJA & SINGH 2012).

Ces différents modèles microstructuraux sont complexes et conduisent à l'identification nécessaire de nombreux paramètres (par des données expérimentales et par l'imagerie du réseau de fibres), ce qui pose nécessairement la question de la faisabilité et de l'unicité de cette procédure d'identification. De plus, ils ne permettent pas de simuler la rupture (ou déchirure) du tissu, étant donnée l'**hypothèse de continuité du milieu** inhérente à ces méthodes. Comme mentionné précédemment, des méthodes numériques comme la *killing element technique* (HAMBLI ET AL. 2012) permettent de simuler l'initiation d'une fissure, mais sa propagation est nécessairement très dépendante au maillage, et ne permet pas d'actualiser la véritable configuration au bord de la fissure (redistribution de la masse notamment).

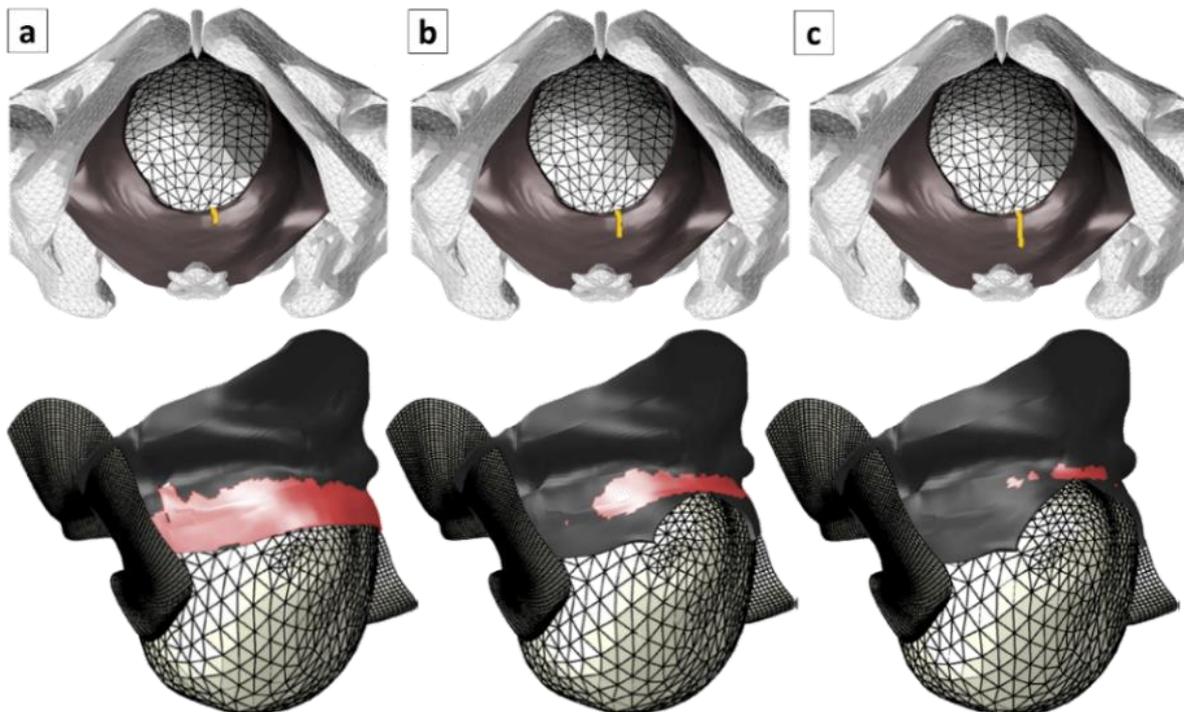


Figure 60: Exemple d'intégration de l'endommagement de tissus biologiques dans une simulation utilisant la MEF. Une épisiotomie (trait jaune) de (a) 10mm (b) 20mm (c) 30mm est simulée, ainsi que son effet sur l'endommagement du plancher pelvien lors du passage de la tête fœtale. Les éléments endommagés sont accentués en rouge (adapté de (D. A. OLIVEIRA ET AL. 2016))

1.2.3 Alternatives

1.2.3.1 Systèmes Masses-Ressorts (SMR)

L'une des méthodes les plus élémentaires (et les plus rapides numériquement) pour décrire le comportement d'un matériau fibreux en incluant une description des fibres est de le discrétiser sous forme d'un ensemble de **Systèmes Masses-Ressorts (SMR)**¹. En raison de sa rapidité, cette méthode a été largement utilisée pour ce qui concerne la **visualisation graphique** pour l'animation 3D, notamment dans le cadre de **simulateurs médicaux** (KAROLINA GOLEC 2018; KOT ET AL. 2015; ZERBATO ET AL. 2007; ZHANG ET AL. 2018).

¹ Dans le cas statique considéré dans tout ce mémoire, les effets dynamiques modélisés par les masses (de taille nulle) ne sont pas pris en compte : seul l'effet des ressorts (de masse nulle) est alors considéré.

Les instabilités associées aux oscillations des SMR peuvent être naturellement traitées en ajoutant des composantes d'amortissement. Néanmoins, la méthode souffrait jusqu'à récemment d'un manque de représentativité physique, dans la mesure où elle était limitée à fournir des résultats réalistes visuellement mais éloignés du réel comportement mécanique des matériaux modélisés. Depuis une décennie, ce point a été considérablement amélioré notamment en discrétisant l'espace en une série d'éléments 3D (à la manière de la MEF), dont les arêtes sont remplacées par des SMR. Cette méthode peut être étendue à la représentation de matériaux hyperélastiques (K. GOLEC ET AL. 2020; ZHANG ET AL. 2018), de l'anisotropie des matériaux (BOURGUIGNON & CANI 2000) ainsi que de certaines de leurs propriétés viscoélastiques (L. XU ET AL. 2018) au moyen de l'ajout d'amortisseurs. L'une des difficultés réside évidemment dans l'identification des rigidités de ces ressorts de façon à représenter les propriétés équivalentes du milieu, ce qui exige une procédure de calibration préalable (KOT ET AL. 2015; ZERBATO ET AL. 2007). Des comparaisons récentes entre de telles méthodes basées sur des SMR et des résultats de simulation utilisant la MEF ont permis de conclure à la possibilité de **simuler rapidement le comportement en grandes déformations de tissus biologiques** isotropes offrant un coefficient de Poisson quelconque (K. GOLEC ET AL. 2020; KAROLINA GOLEC 2018; KOT & NAGAHASHI 2017) (Figure 61.a).

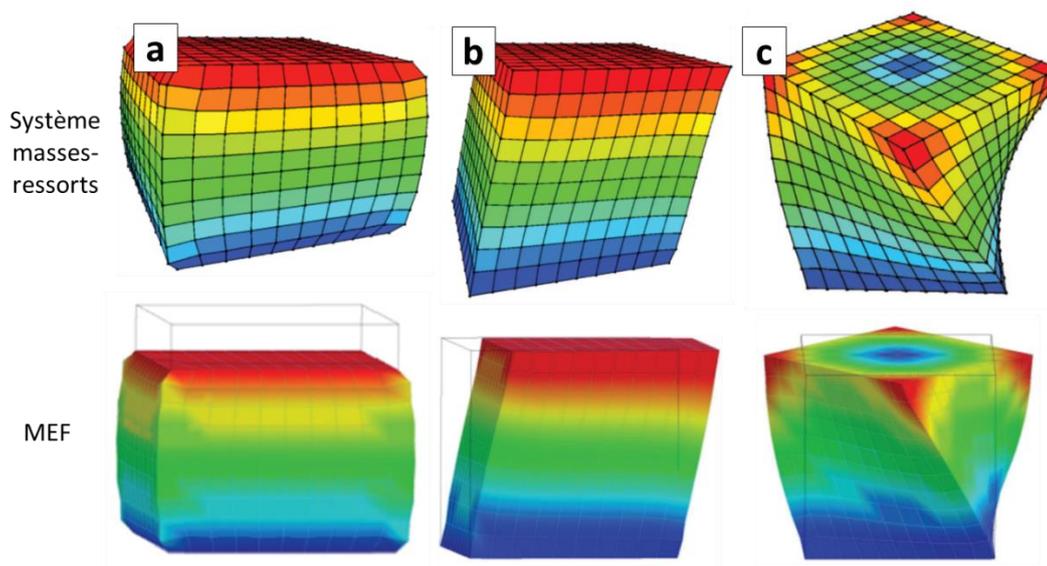


Figure 61: Exemples de comparaisons entre les solutions issues de Systèmes Masses-Ressorts (SMR) et la Méthode des Éléments Finis (MEF). Test de compression (a), cisaillement (b) et torsion (c) en grandes déformations réalisés sur un matériau hyperélastique isotrope incompressible (adapté de (KAROLINA GOLEC 2018)). Le code couleur représente l'amplitude du champ de déplacements.

Une revue récente de l'état de l'art concernant la modélisation des tissus mous biologiques pour les simulateurs chirurgicaux (ZHANG ET AL. 2018) souligne que l'un des défis actuels consiste à représenter les variabilités inter- et intra-individus des propriétés, et dans l'alimentation de ces modèles avec des données expérimentales. Les modèles actuellement développés **ne prennent pas en compte l'apparition d'endommagement ou de rupture au sein des tissus**, qui pourraient être considérés respectivement *via* la diminution des propriétés élastiques des ressorts, leur suppression, ou l'utilisation de patins.

1.2.3.2 Méthode des Eléments Finis (MEF) à l'échelle des fibres

De premières applications de simulations multiéchelles utilisant la MEF pour étudier l'endommagement et la rupture de tissus biologiques fibreux ont été présentées (HADI & BAROCAS 2013). Cette démarche est basée sur l'homogénéisation dans chaque élément du maillage d'une population aléatoire de fibres de collagène, ce qui implique une hypothèse forte sur la périodicité de la population de fibres.

Pour un nombre *suffisamment petit* de fibres, comme c'est le cas dans le biosubstitut de ligament que j'ai présenté dans la partie précédente, il est possible également d'étendre la MEF de façon à modéliser chaque fibre individuellement ainsi que les interactions entre fibres, comme je l'ai décrit par le passé (LAURENT ET AL. 2012; LAURENT, LATIL, ET AL. 2014). En revanche, pour un nombre important de fibres (comme c'est le cas dans un tissu biologique fibreux), le coût numérique d'une telle procédure serait trop élevé pour permettre la modélisation d'un tissu à l'échelle macroscopique.

Sur cette base, il est possible alors de penser que la MEF ne soit pas la méthode de simulation numérique la plus adaptée à la modélisation des lésions au sein d'un tissu fibreux.

1.2.3.3 Méthode des Eléments Discrets (MED)

J'ai présenté brièvement la MED en section 1.2.3.2 de la partie précédente : elle a été en particulier appliquée en mécanique des milieux granulaires et notamment dans le domaine du génie civil. Elle est en effet adaptée à la simulation de phénomènes impliquant **une analyse à petite échelle** : la modélisation des tissus biologiques *fibreux* peut justement nécessiter une description au niveau des fibres (ou en deçà). Une approche utilisant la MED consiste à concentrer l'inertie du milieu en certains éléments, généralement sphériques, en interactions avec tous les autres éléments du domaine. La résolution du problème est alors limitée à satisfaire le principe fondamental de la dynamique pour chacun de ces éléments.

Elle a été **récemment étendue à l'étude de matériaux continus** (ANDRE ET AL. 2012) via l'ajout de poutres (à masse nulle) entre les éléments discrets pour assurer la continuité du milieu avant rupture. Par contraste avec les SMR, la prise en compte d'une poutre plutôt que d'un ressort (possédant donc des raideurs de flexions / torsions) **enrichit la description du milieu**. Contrairement à la MEF, elle ne permet néanmoins pas la prise en compte directe d'une loi de comportement du matériau : il s'agit alors de chercher à caractériser (par une phase de **calibration** préalable) les interactions entre les éléments discrets, de façon à reproduire le comportement mécanique du matériau. Mise à part cette limitation, la MED est capable de prendre en compte un grand nombre d'éléments en interactions ; elle est parfaitement adaptée à la modélisation **de solides en très grandes déformations**, et également à la simulation de la rupture (CORE ET AL. 2018; GIRARDOT & DAU 2016; MUTH-SENG ET AL. 2018). Elle permet de prendre en compte également le contact avec des éléments extérieurs sans nécessiter de difficultés numériques supplémentaire, contrairement à la MEF. Un exemple de simulation d'un textile pour des applications aéronautiques a été illustré en Figure 62, avec un critère de rupture basé sur la déformation principale maximale à l'échelle de la fibre.

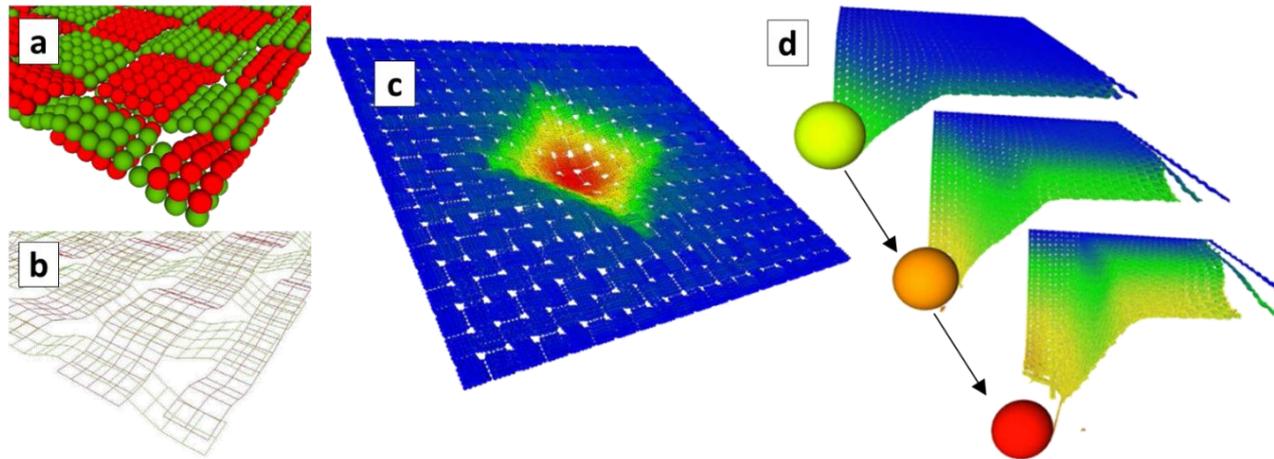


Figure 62: Exemple de modélisation d'un tissu fibreux jusqu'à rupture en utilisant la MED (adapté de (GIRARDOT & DAU 2016)). La modélisation est basée sur un ensemble d'éléments (a) permettant de définir les trajectoires des fibres, et la connectivité (b) entre ces éléments permet de représenter les fibres. La simulation d'un tissu complet (c) soumis à l'impact d'un objet sphérique est alors possible, y compris jusqu'à rupture des fibres (d).

L'un des avantages de la MED est de permettre de **reproduire des réponses mécaniques complexes à partir de lois de comportement simples**. L'interprétation physique des paramètres (propriétés des poutres qui lient les éléments, masse des éléments, etc...) est simple, et peut être alimentée par une combinaison de l'analyse de la géométrie du tissu fibreux (par imagerie SHG par exemple) et d'une série d'essais expérimentaux réalisés à l'échelle macroscopique de l'échantillon.

1.2.4 Travaux envisagés

Dans les deux sections précédentes, j'ai pu brièvement présenter **deux approches radicalement différentes** visant à étudier les lésions dans les milieux fibreux :

- La première consiste à formuler des lois de comportements dans le cadre de la mécanique des milieux **continus**, et peut facilement être intégrée dans des simulations utilisant la MEF. La description du comportement du milieu à partir d'essais mécaniques est alors possible, mais son implémentation est lourde et ne permet pas de simuler les lésions des tissus mous.
- La seconde approche (SMR ou MED) tente de reproduire le caractère **discret** des milieux fibreux, en représentant le milieu par un ensemble d'éléments en interactions. A l'inverse de la MEF, les simulations numériques associées sont rapides et permettent a priori de représenter les lésions des tissus mous ; en revanche, des phases de calibration sont nécessaires à l'identification des paramètres, qui ne sont pas directement liés directement à la loi de comportement du matériau. **Des approches stochastiques** permettant de représenter la distribution statistique des paramètres des éléments de la MED sont également à investiguer, afin d'intégrer les variabilités inter- et intra-individu dans ces simulations.

A ma connaissance, dans l'état de l'art actuel, ces deux approches n'ont pas été confrontées dans leur capacité à simuler le comportement des tissus biologiques fibreux jusqu'à rupture.

Les applications de la DEM aux tissus biologiques sont pour l'instant très rares, mais de premiers exemples prometteurs ont été proposés dans le cadre de collaborations entre les professeurs *Sébastien LAPORTE* et *Ivan IORDANOFF* (A. ROUX ET AL. 2016; ANTHONY ROUX ET AL. 2021). Ainsi, l'une des ambitions de ce premier axe de mon projet de recherche est donc de **faire dialoguer ces deux approches** pour des applications au milieu obstétrique. Cet objectif sera l'occasion de mettre à profit les développements expérimentaux et numériques de notre équipe à travers trois tâches interdépendantes :

- **Constitution d'une base de données** : si des résultats de la littérature existent concernant le comportement à rupture des tissus mous (BIRCHER ET AL. 2019; HADI & BAROCAS 2013; W. YANG ET AL. 2015), ils pourront être complétés par des essais mécaniques combinés à différentes méthodes d'imagerie. Ces essais seront réalisés au sein de la **plateforme expérimentale de biomécanique** récemment finalisée dans notre équipe de recherche.
- **Simulation des essais par la MEF** : l'implémentation de lois de comportements avec endommagement présentées précédemment dans un code de simulation utilisant la MEF permettra de faire dialoguer les résultats de simulation avec les données expérimentales. Le code commercial *Abaqus* pourra notamment être utilisé, étant donné que les contributions de l'équipe du professeur *Gerhard HOLZAPFEL* y sont (pour partie) implémentées, et étant donné le savoir-faire du LEM3 sur ce code.
- **Simulation des essais par la MED** : Cette tâche me fournira l'occasion de prendre en main la simulation utilisant la MED, en mettant à contribution le code de simulation ouvert *GranOO* (ANDRE ET AL. 2014) développé par les professeurs *Damien ANDRE*, *Ivan IORDANOFF* et *Jean-Luc CHARLES*, récemment utilisé pour simuler la rupture de tissus biologiques (MUTH-SENG ET AL. 2018; A. ROUX ET AL. 2016; ANTHONY ROUX ET AL. 2021).

1.3 Application à court terme : comportement du scalp fœtal

1.3.1 Contexte clinique : l'extraction instrumentée par ventouse

Lors de l'accouchement par voie naturelle (Figure 56), les **complications maternelles** tout comme les **complications fœtales** sont encore nombreuses. Lorsque la situation contraint l'obstétricien durant la phase d'expulsion (mauvaise présentation, contractions inefficaces, retard dans l'ouverture du col, anomalies du rythme cardiaque fœtal etc...), l'utilisation de **l'extraction instrumentale** peut être envisagée. Parmi les techniques d'extraction instrumentale pratiquées en obstétrique, la **ventouse obstétricale** (Figure 63.a-b) a remplacé le forceps dans la plupart des pays (RIETHMULLER ET AL. 2009) car elle possède l'avantage d'induire une flexion céphalique du fœtus qui, si elle est bien utilisée, permet un accouchement par voie naturelle sans solliciter excessivement les tissus avoisinants.

Comme tout instrument d'extraction, son utilisation n'est toutefois pas dénuée de risque (pour les tissus fœtaux comme pour les tissus maternels (ABBAS ET AL. 2021)) en cas de **pratique inadaptée**. Son utilisation est soumise à un apprentissage et à une liste d'indications et contre-indications. Notamment, des **lésions** céphaliques néonatales peuvent résulter d'une extraction instrumentée par ventouse (Figure 63.c). Les **céphalématomes** sont parmi les plus dangereuses pour le fœtus (ABBAS ET AL. 2021) et sont le résultat de l'apparition d'un caillot sous-périosté en raison de la **déchirure** des veines communicantes du périoste. L'hématome sous-galéal se produit entre l'aponévrose galéale et le périoste, tandis que les **bosses séro-sanguines** (ou *chignons*) qui sont les plus fréquentes (ABBAS ET AL. 2021) (et dans la majorité des cas bénignes), résultent d'un épanchement de sang sous-cutané. Dans tous les cas, ces complications résultent **d'une déchirure de certains tissus du scalp fœtal**.

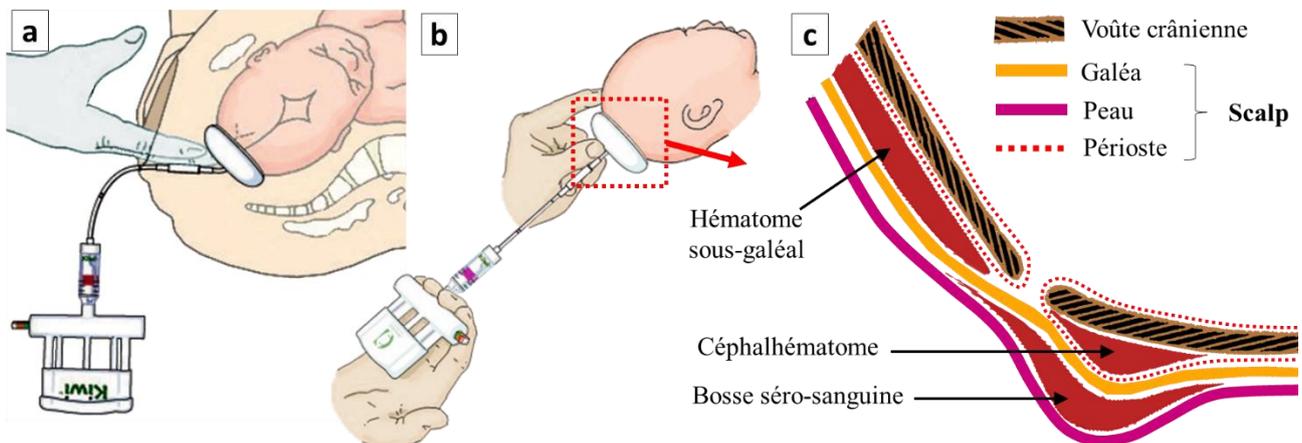


Figure 63: (a-b) Extraction instrumentée par ventouse. (c) Quelques complications associées à l'utilisation de la ventouse et dues à la formation d'hématomes sous-cutanés.

De façon empirique, un consensus a émergé concernant les caractéristiques de ventouses et un ensemble de bonnes pratiques concernant cet acte médical. Néanmoins, il existe **de grandes disparités concernant l'enseignement et l'utilisation** de l'extraction instrumentale. De nombreuses questions restent largement ouvertes concernant l'utilisation de la ventouse dans le cas des prématurés, les paramètres (pression, dimensions, propriétés) qui permettent de réduire les risques de complications fœtales, ou encore l'uniformisation des pratiques cliniques.

Ceci conduit de nombreux praticiens à **déplorer l'absence de critères scientifiques objectifs** qui pourraient **aider à la prise de décision**, l'absence de **description des mécanismes associés**, et le manque d'homogénéité **dans les courbes d'apprentissage** des gestes obstétricaux.

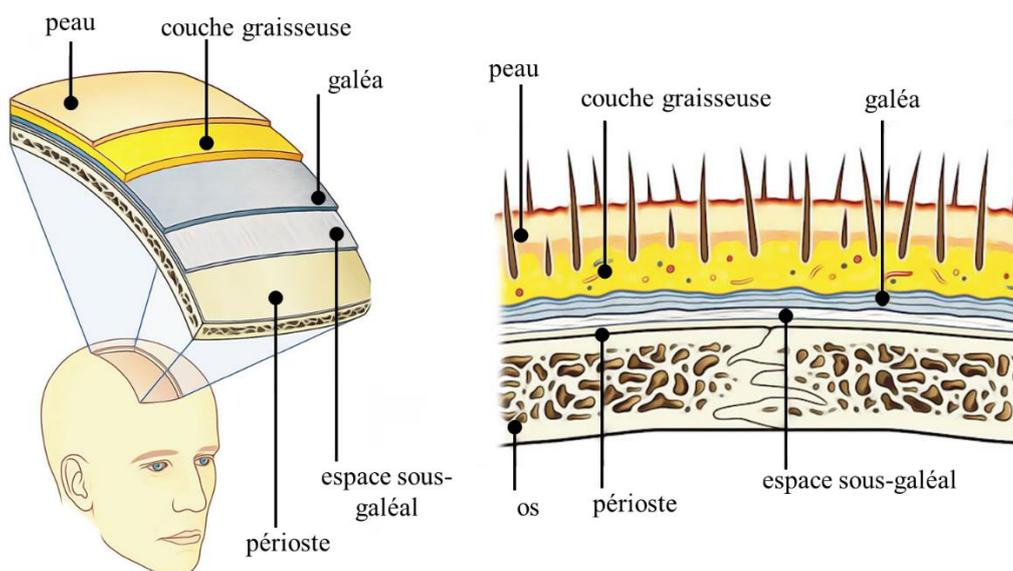
Très récemment, une première étude sous l'angle de la biomécanique a été esquissée pour ce qui concerne les utilisations de la ventouse obstétricale en lien avec ses utilisations et les différents modèles de ventouses disponibles (GOORDYAL ET AL. 2021). Cette étude a notamment souligné **l'importance d'une meilleure compréhension de l'interaction entre la ventouse et le scalp fœtal**.

La difficulté de collecter des données cliniques pendant la phase de travail limite évidemment la possibilité de mener des études expérimentales à ce sujet. Un simulateur d'accouchement instrumenté (BirthSIM) a notamment été utilisé pour améliorer les gestes des praticiens concernant la mise en place de forceps (DUPUIS ET AL. 2009) : ce simulateur est néanmoins limité à la reproduction des **cinématiques** des différents tissus impliqués, et **ne délivre pas d'informations sur les sollicitations au sein des tissus** ou les mécanismes de complication associés. Afin de contourner cette difficulté, des **simulations numériques** peuvent permettre de modéliser la réaction du crâne fœtal à différentes configurations d'extraction instrumentale par ventouse. Ces simulations doivent être capables de prendre en compte le **contact** entre la ventouse et le **scalp** qui enveloppe le **crâne fœtal qui se déforme** sous l'effet de l'expulsion et de la ventouse.

La simulation numérique des lésions dans les tissus biologiques fibreux pourrait permettre de **comprendre et réduire les risques de complications associées à l'extraction par ventouse**.

1.3.2 *Eléments de biomécanique du scalp*

L'anatomie du scalp chez l'adulte a été largement décrite dans la littérature, et met en évidence **une succession de couches de tissus fibreux** (HAYMAN ET AL. 2003; KIROLLES ET AL. 1992; SEERY 2002) (Figure 64).



Selon les études, on distingue de trois à cinq couches successives :

- la peau ;
- une couche sous-cutanée grasseuse fortement vascularisée et innervée, et qui accueille un abondant système lymphatique ;
- une couche dense et résistante appelée *galéa* ou *aponévrose épicroânienne*, qui adhère à la couche sous-cutanée ;
- un espace sous-galéal fait de tissu conjonctif très lâche (ou *aréolaire*) et relativement peu vascularisé, qui facilite le déplacement relatif entre la galéa et le périoste ;
- le périoste, en contact avec la voûte crânienne.

Ces différentes couches peuvent difficilement être considérées comme un continuum, dans la mesure où **des glissements très importants sont possibles entre les couches**. Un praticien a notamment décrit que le glissement entre la galéa et le périoste s'effectuait comme en « *bougeant un tapis sur un sol parfaitement poli* » (SEERY 2002). Ainsi, d'un point de vue biomécanique, l'hypothèse de continuité du tissu peut être largement discutée. Les propriétés mécaniques de cet ensemble hétérogène ont été étudiées *in vivo* (LEAR ET AL. 2019) et *in vitro* (FALLAND-CHEUNG ET AL. 2018; PITTAR ET AL. 2018) chez l'adulte, notamment pour des applications en chirurgie reconstructrice, ou en biomécanique de chocs.

Afin de comprendre les phénomènes en jeu lors de l'extraction instrumentée par ventouse, il est nécessaire de comprendre la manière dont l'effort d'extraction exercé par le praticien se transmet au bébé. Le scalp est alors soumis à une sollicitation de **succion**. Plusieurs études sous la direction du professeur *Yohan PAYAN* se sont basées sur la succion pour caractériser *in vivo* des tissus facilement accessibles comme la peau du bras, la langue ou le tissu cérébral (LUBOZ ET AL. 2012; SCHIAVONE ET AL. 2007, 2008, 2009)(Figure 65). .

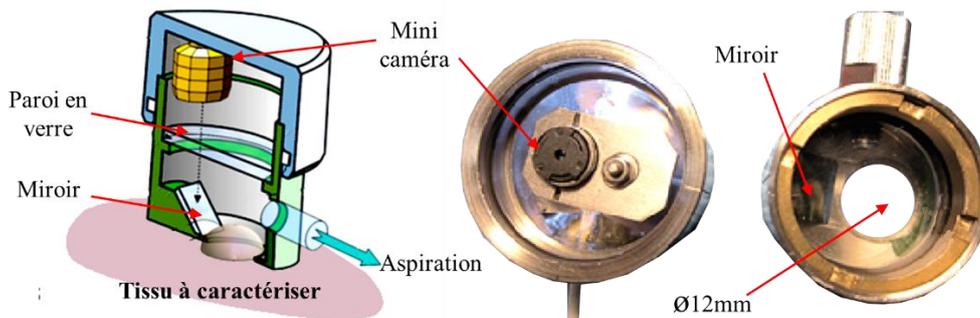


Figure 65: Dispositif d'aspiration "LASTIC" proposé dans la littérature pour les tissus mous (LUBOZ ET AL. 2012)

De telles mesures ont été en général **associées à des simulations numériques** afin de déduire les propriétés élastiques ou hyperélastiques des tissus testés par approche inverse (LUBOZ ET AL. 2012). Dans le cas du scalp fœtal, il s'agit alors de tenter **d'évaluer les propriétés de la peau du scalp fœtal** et de l'ensemble des couches qui la sépare du crâne. Dans un premier temps, et dans une première partie du travail de thèse d'*Yves VALLET* que je co-encadre avec le professeur *Rachid RAHOUADJ* depuis octobre 2020, nous nous sommes intéressés au **développement d'un dispositif de succion** qui permette de solliciter le scalp de façon similaire à la ventouse obstétricale, ainsi qu'à une méthodologie permettant de quantifier les propriétés du tissu sollicité. Le dispositif permet d'appliquer une dépression manuellement dans une chambre aux dimensions d'une ventouse obstétricale (Figure 66.a).

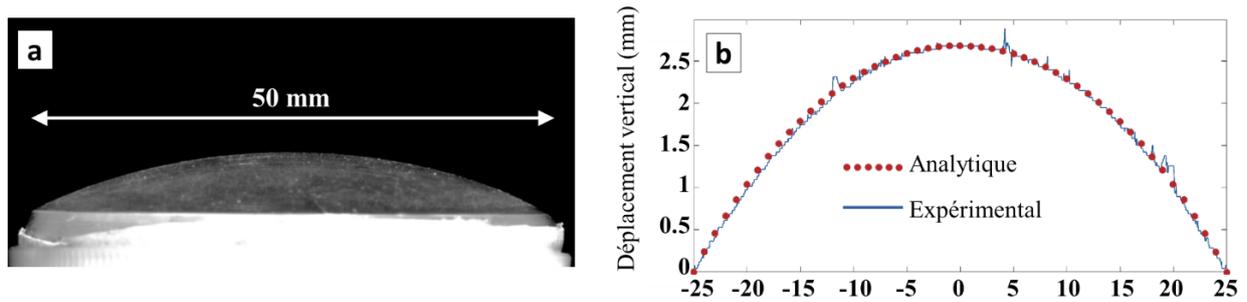


Figure 66: Mise en place d'un dispositif d'aspiration pour l'identification des propriétés par succion. (a) Déformée d'une membrane test, dont le contour peut être obtenu par traitement d'images. (b) Un modèle analytique issu de (Z. X. YANG ET AL. 2017) permet d'identifier les propriétés de la membrane.

La mesure est effectuée par traitement d'images et les propriétés de la membrane sont identifiées en tirant profit d'un modèle de la littérature (Z. X. YANG ET AL. 2017), qui propose une solution analytique du problème de la membrane circulaire sous pression (problème de *Föppl-Hencky*). De premiers essais sur une membrane test (Figure 66.b) ont permis de conclure que l'erreur sur l'identification des propriétés élastiques de la membrane étaient de l'ordre de 3 à 4% par rapport à un essai de traction.

Au moment de l'écriture de ce mémoire, des discussions sont actuellement en cours pour permettre d'utiliser ce dispositif pour la caractérisation *in vivo* de scalp de modèles animaux tels que le cochon. Ce dispositif non invasif pourrait ensuite être combiné à des études *in vitro* visant à quantifier l'interaction scalp-os en utilisant un test de pelage (*peeling test*) (LAROSE ET AL. 2020; MURAHATA ET AL. 2008) sur les mêmes animaux, de façon à comprendre les mécanismes de lésions au niveau de l'interface. L'un des défis consiste en particulier à quantifier la contribution des couches sous-cutanées. Une prochaine étape de cette démarche consistera alors à **développer un modèle numérique** du scalp fœtal à faire dialoguer avec les résultats de ces essais, afin de tenter d'en identifier les propriétés **par approche inverse**.

1.3.3 Simulation de l'extraction instrumentée par ventouse

L'objectif de cette étude concernant l'extraction instrumentée par ventouse est de constituer un modèle numérique, ou *jumeau numérique*, permettant d'évaluer **l'effet de différents paramètres de ce geste médical** (position de la ventouse, direction et amplitude de l'effort de traction, dépression exercée) sur la flexion de la tête fœtale et sur **le risque de lésions** au niveau des tissus du scalp et des muscles du plancher pelvien. Il s'agit alors de constituer un modèle macroscopique qui intègre à la fois l'interaction entre le scalp et le crâne, **le caractère déformable du crâne fœtal** dont les os sont encore mobiles et séparés par des structures molles (les fontanelles), et la résistance des muscles du plancher pelvien. De premiers éléments de simulation de l'interaction crâne-ventouse ont été mis en place dans le cadre du master de recherche de *Quentin MARTINS* que j'ai encadré en 2019, puis surtout dans la première partie du travail de thèse d'*Yves VALLET* actuellement en cours.

Evidemment, comme j'ai eu largement l'occasion de le décrire dans les parties précédentes, de telles simulations n'ont d'intérêt que si elles sont capables de **dialoguer de façon satisfaisante avec des données expérimentales**. Or, la collecte de données expérimentales durant la phase de travail constitue évidemment une difficulté importante : il est alors question de s'appuyer sur un mannequin d'accouchement (Figure 57) instrumenté

et d'en constituer un *jumeau* numérique, afin de pouvoir confronter les résultats de simulations à des mesures réalisées sur une modèle simplifié en faisant intervenir des praticiens habitués au geste d'extraction par ventouse.

De **premiers éléments de simulation** ont été illustrés ci-dessous (Figure 67) pour ce qui concerne la sortie de la tête fœtale à travers une géométrie simplifiée de périnée, ainsi que l'application d'une ventouse sur la tête fœtale. Ces premiers éléments constituent une base pour la construction d'un jumeau numérique plus complet du mannequin d'accouchement.

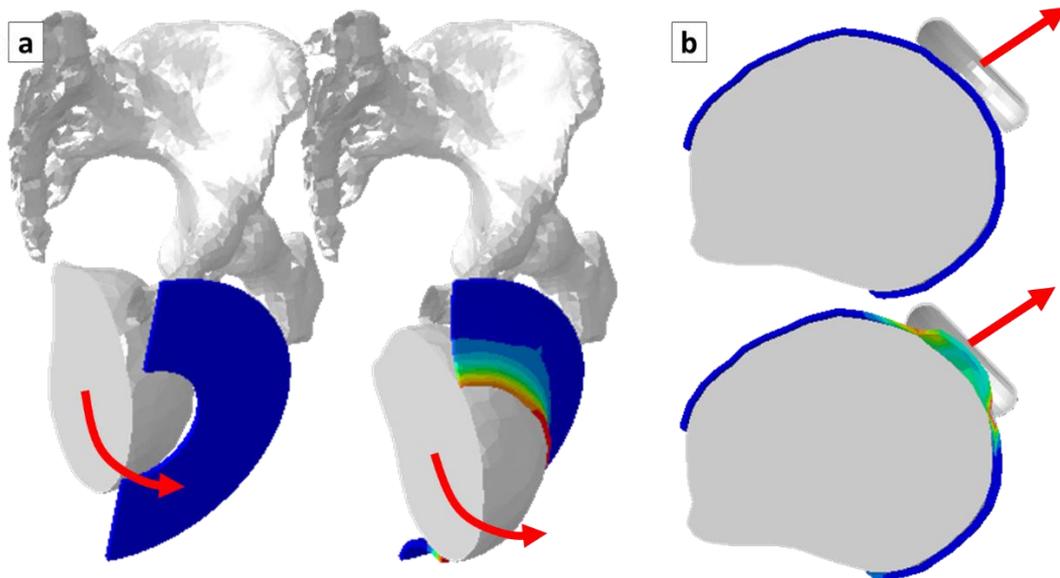


Figure 67: Exemples de simulations numériques préliminaires en vue de réaliser un jumeau numérique de mannequin d'accouchement pour l'étude de l'extraction instrumentée par ventouse. (a) Exemple de simulation de la sortie de la tête fœtale à travers une membrane. (b) Exemple d'application d'une ventouse sur le scalp fœtal, nécessitant la prise en compte de l'interaction scalp-os. Les codes couleurs correspondent aux contraintes équivalentes de Von Mises (sans unité ici car les paramètres des matériaux restent à être identifiés).

Les travaux qui viennent d'être présentés dans cette section font partie de la thèse d'Yves VALLET en cours au moment de l'écriture de ce mémoire.

Afin de fournir des conclusions cliniquement pertinentes ensuite, les simulations numériques devront à terme prendre en compte **le risque de lésions** au niveau des tissus du scalp fœtal et du plancher pelvien.

Dans cette optique, les différentes approches de modélisation détaillées précédemment peuvent aider à évaluer le risque d'endommagement et de rupture des tissus mous qui interviennent durant l'extraction instrumentée par ventouse. En particulier, l'utilisation de la MED pourra s'avérer intéressante dans la mesure où elle pourrait permettre :

- de s'extraire de l'hypothèse du milieu continu pour la modélisation du scalp, qui est discutable eu égard aux glissements observés entre les différentes couches ;
- de décrire localement le contact entre la ventouse et la peau, en y intégrant le risque de « lachage » de la ventouse décrit par les cliniciens ;
- de décrire les différents fascias à l'échelle de la fibre, et de tenter d'investiguer le comportement mécanique de ces tissus encore largement méconnu.

1.3.4 Les fascias : un tissu mal connu

Les tissus sous-cutanés décrits ci-dessus sont généralement regroupés sous le terme de « fascias ». La démarche envisagée sera l'occasion d'apporter une contribution à l'étude du comportement biomécanique de ces fascias, en particulier jusqu'à endommagement ou rupture. Il paraît intéressant de souligner à quel point ces tissus biologiques fibreux soulèvent **un intérêt croissant**, notamment en biomécanique obstétrique, dans la mesure où :

« La mobilité des différents organes dans la cavité pelvienne est liée aux tissus mous qui les composent mais également à un réseau dense de tissus conjonctifs, [...], les fascias, suspendus à la paroi pelvienne par des structures densifiées, les ligaments. » (COSSON ET AL. 2011).

La définition anatomique d'un fascia est large et ne fait pas encore consensus : un fascia est « une bande ou une membrane de tissu conjonctifs qui attache, stabilise, enveloppe ou sépare les muscles des autres organes » (MARIEB & HOEHN 2007). Ils sont similaires aux ligaments ou aux tendons dans leur composition, mais pas dans leur fonction. Si certains fascias constituent des tissus à l'échelle macroscopique et peuvent être caractérisés par des essais mécaniques (KIRILOVA ET AL. 2011; MACINTOSH ET AL. 1987), **les fascias superficiels** constituent de fines membranes difficiles à isoler et à caractériser. Les fascias superficiels du tissu sous-cutané ont été décrits comme une enveloppe continue qui lie entre elles la quasi-totalité du système musculosquelettique (BLOTTNER ET AL. 2019; FINDLEY ET AL. 2012; KLINGLER ET AL. 2014; SCHLEIP ET AL. 2012). Le docteur *Jean-Claude GUIMBERTEAU* (Institut aquitain de la main, Bordeaux) a consacré de nombreux articles à la description anatomique de ces différents tissus (J. C. GUIMBERTEAU ET AL. 2010; J.-C. GUIMBERTEAU 2012; J.-C. GUIMBERTEAU ET AL. 2010) (Figure 68).



Figure 68: Exemples de fascias superficiels observés par endoscopie (J.-C. GUIMBERTEAU 2012)

Il est intéressant de souligner que la plupart des études citées ont été publiées dans *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, qui s'intéresse aux **thérapies manuelles** non conventionnelles. Si ces pratiques (notamment **ostéopathiques** et **chiropratiques**) ont longtemps été décriées par manque d'assise scientifique, de nombreuses études récentes (e.g. (CHAUDHRY ET AL. 2008; LICCIARDONE ET AL. 2010; TOZZI ET AL. 2011)) tendent d'en objectiver les résultats et d'en montrer les bénéfices notamment pour ce qui concerne les nouveaux-nés (CERRITELLI ET AL. 2015; MARTELLI ET AL. 2014; MILLS 2021). L'avis de l'Académie de Médecine à ce sujet est encore mitigé (BONTOUX ET AL. 2013) : si elle leur reconnaît une utilité clinique pour certaines pathologies, l'effet placebo est encore avancé comme explication principale.

Les développements proposés dans cet axe de recherche pourront contribuer à **décrire le rôle et les propriétés des fascias, afin de valider ou à invalider certaines hypothèses** qui ont été avancées notamment sur l'effet de pratiques de thérapie manuelle sur les fascias superficiels.

1.4 Application à moyen terme : lésions des tissus pelviens

Les approches de simulation numérique développées jusqu'ici concernant l'endommagement du périnée lors de l'expulsion et l'étude de l'épisiotomie ont été menées par une équipe portugaise (D. A. OLIVEIRA ET AL. 2016, 2017; D. OLIVEIRA ET AL. 2019) et illustrées précédemment (Figure 60). Même si ces approches ont permis de dresser quelques premières conclusions cliniques, elles possèdent plusieurs limites :

- Elles sont basées sur une seule géométrie de la mère et du bébé, malgré le fait que la **variabilité inter-individuelle** soit importante et semble jouer un rôle capital dans les conclusions cliniques qui peuvent être apportées (ASHTON-MILLER & DELANCEY 2009);
- Les muscles du plancher pelvien possèdent une **géométrie** très simplifiée ;
- La **distribution de la population de fibres** dans le tissu a été considéré uniforme, alors que les fibres sont clairement orientées dans des directions différentes d'un muscle à l'autre du périnée et au sein d'un même muscle (Figure 56) ;
- Le mobile fœtal est considéré comme un **corps rigide**, malgré le phénomène de modelage du crâne fœtal bien identifié ;
- L'incision réalisée lors de l'épisiotomie a été modélisée par le simple retrait d'éléments, sans prendre en compte les **contraintes résiduelles** qui existent au sein du tissu et qui induisent naturellement une réorganisation lors de l'incision ;
- Le cadre de modélisation employé ne permet pas de **décrire le risque de lésions** dans les différents muscles du plancher pelvien.

Les développements numériques que j'ai l'intention de réaliser dans cet axe de mon projet de recherche concernant **la simulation du comportement des tissus biologiques fibreux en dehors de leur plage de fonctionnement physiologique** devraient permettre de contribuer à améliorer les modèles actuels. De plus, la réalisation de cohortes virtuelles à partir de l'analyse statistique de la variabilité anatomique de la région pelvienne et de la tête fœtale (voir section 1.1.1.4 de la deuxième partie) permettra d'investiguer l'effet de la variabilité inter-individuelle sur le risque de lésion dans une démarche *sur mesure*.

En outre, le besoin de **mesures in vivo** pour alimenter ces modèles est évident, notamment pour ce qui concerne les mécanismes de lésions. Afin de caractériser plus finement les propriétés élastiques des tissus pelviens, des approches utilisant l'élastographie (GACHON ET AL. 2020, 2019) ainsi que des palpeurs tactiles instrumentés (BRANDT ET AL. 2020) ont été présentées dans la littérature. De telles mesures se limitent néanmoins à un module d'Young, dont la définition est discutable compte-tenu de la forte non-linéarité de la réponse mécanique ces tissus. Evidemment, la mise en place de protocoles de mesures durant la phase de travail est difficile, et peut se faire au détriment du vécu de la mère. De façon alternative, et à partir des récentes avancées concernant la (stéréo)corrélation d'images (voir section 1.1.4.2 de la partie précédente), il est possible d'imaginer **exploiter par imagerie optique les informations disponibles en surface** du périnée lors de l'expulsion, de façon à caractériser les déformations *in vivo* et éventuellement définir des critères de rupture.

La définition de **critères de rupture du périnée** constitue à plus long terme un très vaste champ d'investigation pour des recherches futures en biomécanique obstétrique.

2 Développement et intégration de biosubstituts

Ce second axe de mon projet s'inscrit **dans la continuité de mes activités** en ingénierie tissulaire (section 3 de la partie précédente) qui concerne le développement de biosubstituts. Les recherches que j'envisage de mener dans ce domaine concernent dans un premier temps le **développement de matrices déployables**, et dans un second temps **l'étude du comportement évolutif de biosubstituts** (dégradation et colonisation) par le biais de simulations *in silico*.

2.1 Court terme : développement de matrices de support déployables

2.1.1 Contexte clinique

Les nombreux défis associés à la **régénération tissulaire** ont déjà été exposés en deuxième partie de ce document (section 3). Avec le vieillissement actuel de la population mondiale, plusieurs problématiques cliniques liées au système musculosquelettique (ostéoporose et arthrose notamment) accentuent **le besoin de proposer des solutions réparatrices pour l'os et le cartilage** (A. CHENG ET AL. 2019). J'ai eu l'occasion précédemment de présenter plusieurs solutions basées sur des implants poreux métalliques (ARABNEJAD ET AL. 2016; LIAO ET AL. n.d.; LIMMAHAKHUN ET AL. 2017; PARIS ET AL. 2017; ZHU ET AL. 2018) qui ont été proposées pour le **comblement osseux** par exemple. Ces implants métalliques sont pour la plupart permanents (non-dégradables) : dans une démarche **d'ingénierie tissulaire**, on s'intéressera plutôt à proposer des matrices de support **biodégradables** destinées à être colonisées par un néo-tissu, formant alors un biosubstitut temporaire qui disparaîtra progressivement au fur et à mesure de la régénération tissulaire. L'un des aspects cruciaux de la démarche consiste évidemment à **sélectionner les biomatériaux** adaptés aux applications visées : de nombreuses revues de la littérature récentes sont disponibles à ce sujet pour ce qui concerne l'os (QU ET AL. 2019; C. WANG ET AL. 2020b) et le cartilage (WASYLECZKO ET AL. 2020; X. ZHAO ET AL. 2021). Comme exposé précédemment, une autre difficulté réside dans la définition de la **géométrie de la matrice** la plus adaptée à un site anatomique donné, tout en encourageant la régénération tissulaire.

Dans les deux cas (os ou cartilage), j'ai eu l'occasion de détailler en section 3.1 de la deuxième partie de ce mémoire certains des éléments qui définissent **le cahier des charges** pour la proposition de **matrices de support poreuses pour l'ingénierie tissulaire** : des exigences existent alors concernant la porosité, la tailles des pores et leur distribution, leurs propriétés mécaniques et poromécaniques, leurs propriétés de surface, leur biodégradabilité et leur biocompatibilité évidemment.

Remarque : comme précédemment, j'utiliserai le terme « **biosubstitut** » pour désigner l'ensemble constitué de la matrice de support et du néo-tissu qui viendra la coloniser.

Afin d'encourager l'utilisation clinique de biosubstituts, il est nécessaire de s'intéresser au **protocole chirurgical qui sera associé à leur implantation** (HOLLISTER 2009). En particulier, les différentes solutions proposées dans la littérature pour **combler un défaut dans l'os ou le**

cartilage nécessitent une implantation souvent invasive, tandis que dans de nombreux cas des approches dites **mini-invasives** peuvent être préférables pour diminuer l'impact de l'acte chirurgical (DI ET AL. 2016b; S. LIU ET AL. 2016; MONTGOMERY ET AL. 2017). Ces approches mini-invasives peuvent notamment chercher à placer un implant en minimisant l'espace nécessaire à son insertion : dans ce cas, il existe un besoin pour des biomatériaux *gonflables* ou *déployables*. De tels types de biomatériaux peuvent en outre présenter l'avantage **d'être maintenus naturellement en place** une fois *gonflés* ou *déployés* et de remplir un maximum l'espace de la cavité à remplir : le terme *self-fitting scaffold* est notamment apparu pour désigner ce type de matrices (DI ET AL. 2016a; SENATOV ET AL. 2017; L. WANG ET AL. 2019). Si le déploiement est suffisant pour remplir la cavité, les nombreuses approches sur mesure visant à définir une géométrie adaptée à la forme du défaut sont alors rendues inutiles, puisque la structure s'adapte automatiquement à la forme externe de la cavité. Cette particularité de la matrice peut éventuellement être combinée avec certaines des exigences que j'ai eu l'occasion d'énoncer précédemment, notamment pour ce qui concerne la distribution des tailles de pores au sein de la structure, ou encore la présence de gradients (*functionally graded scaffolds*).

Par conséquent, **il existe un réel besoin de proposer des géométries de nouvelles matrices poreuses déployables**, biodégradables, à géométrie contrôlée, et dont les propriétés mécaniques sont connues : c'est à ce défi que cette partie de mon projet de recherche propose d'apporter une contribution.

L'une des premières applications visées réside dans **l'élévation sinusale** (ou *sinus lift*), qui est une opération courante en chirurgie dentaire permettant de retrouver un volume osseux suffisant pour la pose d'implants dentaires dans le maxillaire postérieur (GRAY ET AL. 2001) (Figure 69). La perforation de la membrane sinusale est la complication la plus fréquente (TESTORI ET AL. 2019), et a pour conséquence la dispersion du matériau de comblement généralement présent sous forme de particules (poudres d'hydroxyapatite). Des matrices de supports biodégradables permettant la régénération tissulaire osseuse constituent une alternative, et peuvent prendre par exemple la forme de mousses.

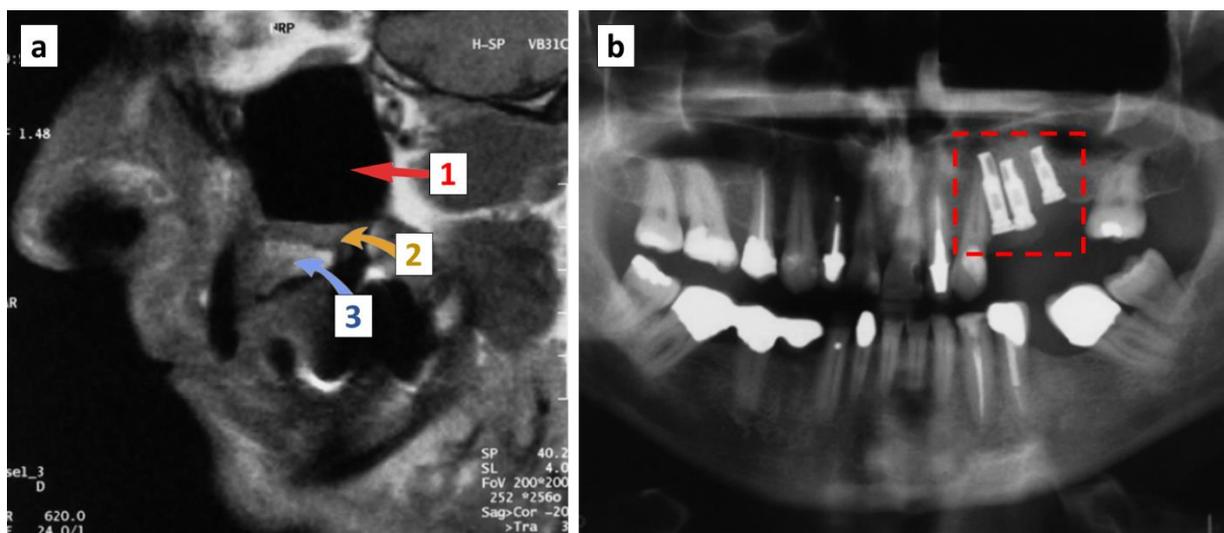


Figure 69: Exemple de mise en place d'implants dentaires après une élévation sinusale (adapté de (GRAY ET AL. 2001)). (a) Vue sagittale après l'élévation sinusale montrant le sinus maxillaire (1), l'os néoformé (2) et l'os original (3). (b) Mise en place des implants dentaires après augmentation du volume osseux.

Ces matériaux doivent alors combler une cavité osseuse de géométrie variable, tout en assurant le maintien de l'espace sous-membranaire. La réponse de cellules souches mésenchymateuses au sein de telles mousses a été récemment étudiée lors de travaux menés au laboratoire BIOS de Reims, auxquels j'ai eu l'occasion de participer (AUBERT ET AL. 2017). Si cette étude a permis de mettre en exergue la bonne biocompatibilité de ces mousses, la caractérisation de leurs comportements poromécanique et morphologique réalisée dans notre équipe de recherche (OKLEY ET AL. 2020), a souligné leur faible capacité à maintenir cet espace sous-membranaire dans le temps. De façon alternative, des **biomatériaux déployables capables de maintenir cet espace et d'être placés de façon mini-invasive** montrent un intérêt évident pour cette application (DI ET AL. 2016a). De nombreuses autres applications, notamment pour la reconstruction maxillo-faciale, sont également concernées (B. TAN ET AL. 2021).

2.1.2 Etat de l'art

Afin de développer des matrices déployables pour le développement d'implants mini-invasifs, il est possible de considérer différents types de mécanismes permettant le passage d'une configuration « repliée » à une configuration « déployée ». Les études sur le sujet sont de plus en plus nombreuses depuis l'émergence de cette thématique en 2017-2018 : en particulier, l'équipe du professeur Amir Zador de l'université de Delft (Pays-Bas) s'intéresse activement depuis 2017 à la conception de *méta-implants* et d'implants déployables (BOBBERT ET AL. 2020, 2018; KOLKEN ET AL. 2018, 2020; VAN MANEN ET AL. 2021; ZADPOOR 2019).

2.1.2.1 Structures basées sur l'origami/kirigami

Différentes structures basées sur les principes issus de l'*origami* ont très récemment été proposées (BOBBERT ET AL. 2020; KIM ET AL. 2015; KURIBAYASHI ET AL. 2006; LANGFORD ET AL. 2021) pour le développement de dispositifs médicaux, comme illustré en Figure 70.a. L'*origami* est l'art de former des géométries 3D à partir de feuilles de papier : ses premières applications biomédicales ont été imaginées pour des *stents* en chirurgie cardiovasculaire (KURIBAYASHI ET AL. 2006). L'*origami* permet toutefois uniquement de créer des structures 3D sous forme de membranes, et permet difficilement d'aboutir à des matrices poreuses. Cette technique peut être en revanche combinée à celle du *kirigami*, qui est l'art du découpage du papier, de façon à **créer des pliages poreux 3D à partir de membranes découpées**. Le *kirigami* peut être effectué y compris à des échelles nanométriques (Figure 70.b), et permet d'obtenir des propriétés de surfaces totalement originales notamment de réponse photonique (JIAFANG LI & LIU 2018). La combinaison *origami/kirigami* est en plein essor, et permet également d'envisager des applications à très petite échelle (pour de récentes revues de littérature à ce sujet, voir (S. CHEN ET AL. 2020; J. J. PARK ET AL. 2019)). Etant donné que la technique *origami/kirigami* se base sur des géométries initialement planes, il est en outre possible de venir y créer une nanostructure en surface pour contrôler l'adhésion cellulaire, stimuler la différenciation, ou encore créer une fonction bactéricide (BOBBERT ET AL. 2020). Le cadre des transformations conformes (mentionné en section 3.3.3 de la partie précédente) a notamment été combiné à l'*origami* afin de proposer des **structures circulaires déployables** (ISHIDA ET AL. 2014, 2015).



Figure 70: Exemple de structures basées sur l'origami (a, adapté de (LANGFORD ET AL. 2021)) et le kirigami (b, adapté de (JIAFANG LI & LIU 2018)).

2.1.2.2 Matériaux gonflables et à mémoire de forme

Les variations de volumes permettant une approche mini-invasive et/ou un maintien de l'implant peuvent également résulter de l'utilisation d'un matériau à **mémoire de forme** (DELAEY ET AL. 2020; DI ET AL. 2016a; MONTGOMERY ET AL. 2017; SENATOV ET AL. 2017). Cette stratégie se sert alors avantageusement du fait que l'implant sera placé dans un environnement à température relativement constante dans le métabolisme : ainsi, il est possible d'imaginer déployer la matrice sous cet effet thermique (VAN MANEN ET AL. 2021), ou de le faire recouvrer sa forme initiale après compression par le praticien (DI ET AL. 2016a). De nombreux polymères pour des applications biomédicales possèdent cette spécificité de mémoire de forme (DELAEY ET AL. 2020), et peuvent notamment être utilisés pour constituer des matrices de support en utilisant des procédés conventionnels de fabrication de mousses (DI ET AL. 2016a).

Ce mécanisme a largement été utilisé pour des applications cardiovasculaires (YAKACKI ET AL. 2007), et peut également être utilisé en combinaison avec l'origami pour actionner le redéploiement après déformation et ainsi accentuer les effets de mémoire de forme (LANGFORD ET AL. 2021). De plus, en travaillant sur l'**anisotropie locale du motif d'impression** des fils de polymères lors d'une fabrication additive utilisant la méthode FDM, il est possible de créer différentes évolutions de la géométrie en réponse à une variation de température (VAN MANEN ET AL. 2021)(Figure 71). De façon alternative à l'utilisation de la **température** comme mécanisme de déploiement, il est également possible d'imaginer utiliser le **gonflement dû à l'hydratation** (IONOV 2015; OFFEDDU ET AL. 2016).

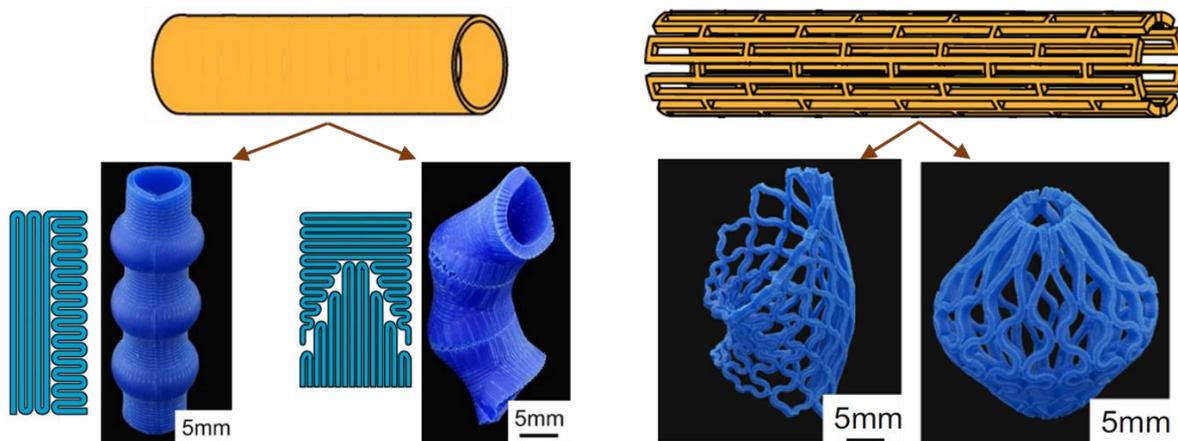


Figure 71: Exemple de configurations obtenues après variation de température, en utilisant l'anisotropie locale du motif d'impression lors de fabrication additive par dépôt de fil fondu (adapté de (VAN MANEN ET AL. 2021))

De tels mécanismes d'activation, lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec la fabrication additive, sont inclus dans la thématique en plein essor de l'« *impression 4D* » (LANGFORD ET AL. 2021; VAN MANEN ET AL. 2021; XIN ET AL. 2020).

2.1.2.3 Méta-matériaux et structures chirales

Dans le cas des méta-matériaux, l'objectif est de piloter les propriétés de l'implant, et notamment son caractère déployable, en travaillant sur l'**architecture** du matériau. En particulier, le caractère **bistable** ou multistable de certaines structures, qui ne nécessitent pas d'efforts extérieurs pour se maintenir dans l'un ou l'autre état mécanique stable (BOBBERT ET AL. 2018). Ces structures, regroupées principalement sous le terme de « *compliant mechanisms* », ouvrent un large champ d'investigation dans d'autres domaines de l'ingénierie, pour un objectif d'absorption d'énergie (HA ET AL. 2018; SHAN ET AL. 2015), ou encore pour la réalisation d'actionneurs (G. CHEN ET AL. 2009; T. CHEN ET AL. 2017). Des structures en treillis offrant un caractère bistable ont donc été largement investiguées pour le développement d'implants déployables (BOBBERT ET AL. 2018), en se basant sur la conception fine d'éléments de jonctions permettant le déploiement. Les structures déployables alors envisagées nécessitent une **activation du** déploiement, en se basant sur un mécanisme déclencheur extérieur pour passer d'un premier état stable « replié » à un second état stable « déployé » (Figure 72.a). Dans le cas illustré ci-dessous, le mécanisme déclencheur imaginé est par exemple le gonflage d'un ballon à l'intérieur de la structure (BOBBERT ET AL. 2020) (Figure 72.b).

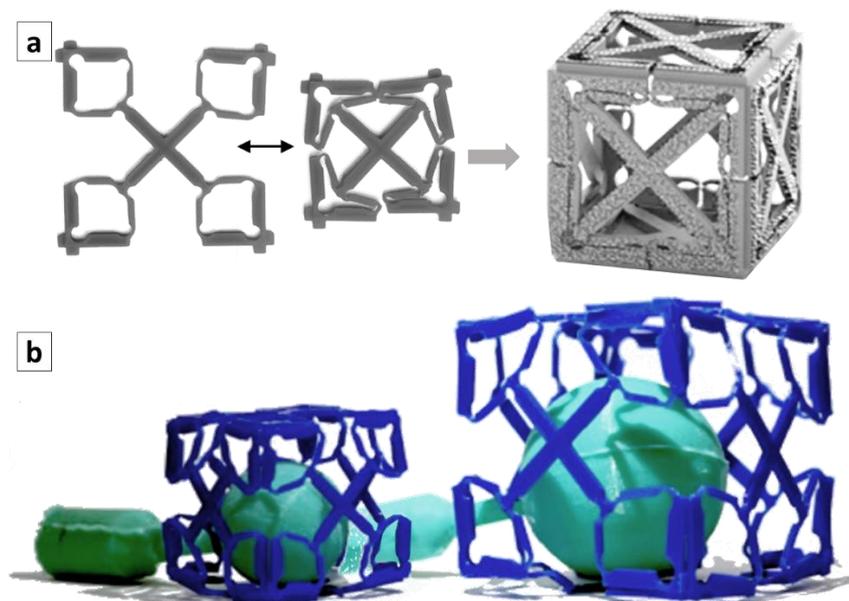


Figure 72: Exemple de structure bistable (a) permettant un déploiement pour la chirurgie mini-invasive, par l'intermédiaire de l'activation d'un mécanisme de « snap through » qui peut être obtenu par exemple par le gonflage d'un ballon. Adapté de (BOBBERT ET AL. 2020).

Dans ces exemples, les déformations durant le déploiement sont évidemment **concentrées dans les jonctions**, dont les propriétés conditionnent donc la capacité du matériau à se déployer. Parmi les techniques de fabrication additive évoquée dans la partie précédente, certaines permettent d'imprimer plusieurs matériaux au sein de la structure :

ainsi, les jonctions de mécanismes multistables peuvent être constituées d'un matériau flexible, contrairement au reste de la structure (T. CHEN ET AL. 2017) . La fabrication additive **bi-matériaux** pourraient permettre ainsi d'obtenir des ratios de déploiement plus importants.

Outre ces mécanismes de déploiement, des récentes revues de la littérature concernant les méta-biomatériaux ont souligné l'intérêt des **matériaux auxétiques** (*i.e.* à coefficient de Poisson négatif) pour la réalisation d'implants (KOLKEN ET AL. 2018, 2020). dans la mesure où le coefficient de Poisson pilote la déformation en volume d'un matériau, le cas des matériaux auxétiques peut présenter un intérêt particulier pour ce qui concerne les matériaux déployables. Notamment, dans le travail que j'ai décrit dans la section 3.3 de la partie précédente (CHEIKHO ET AL. 2021), nous avons eu l'occasion d'observer les coefficients de compressibilité très faibles qu'il était possible d'atteindre par le biais de ce type d'architecture. En combinaison avec l'impression 4D, des mécanismes de déploiement contrôlés sont alors envisageables : ceci a notamment été démontré pour des structures auxétiques **chirales** (XIN ET AL. 2020). L'intérêt des structures chirales a été par ailleurs souligné dans le domaine de l'aéronautique, notamment pour le développement d'ailes ou d'antennes déployables (voir (W. WU ET AL. 2019) pour une revue récente de la littérature).

Remarque : une structure est dite *chirale* si elle n'est pas superposable à son image dans un miroir: les matériaux qui résultent de ces microstructures montrent alors des **couplages** entre différents modes de déformations (Figure 73).

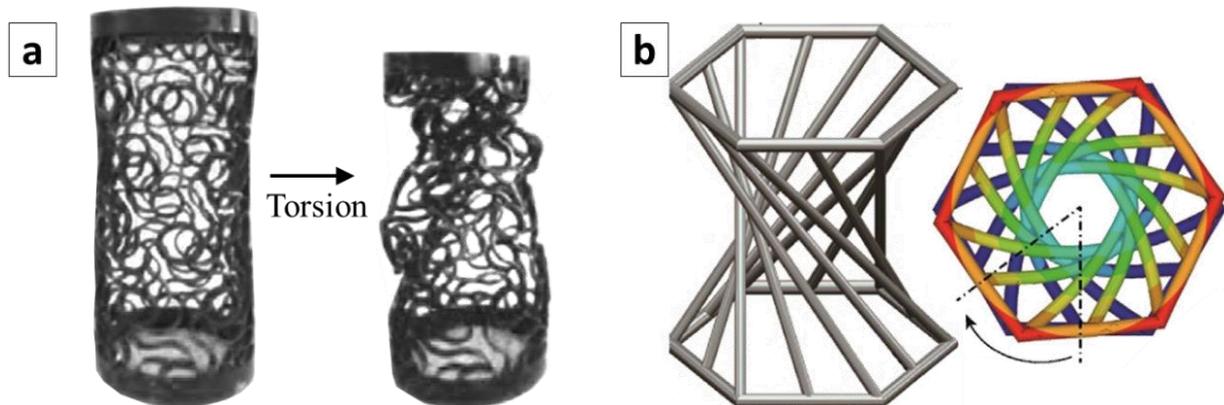


Figure 73: Exemples de couplages dans des structures chirales. (a) adapté de (XIN ET AL. 2020) (b) adapté de (MENG ET AL. 2020)

Pour finir, dans le cas d'implants **permanents** pour l'orthopédie, il est primordial que les propriétés mécaniques de la structure soient suffisantes pour supporter les chargements physiologiques. Ainsi, des structures **dominées par l'extension** de ses composants (« *stretch-dominated* ») sont en général préférées aux structures **dominées par la flexion** de ses composants (« *bending-dominated* ») en raison de leur rigidité supérieure (ASHBY 2006; DESHPANDE ET AL. 2001). Pour une autre application, qui consiste à proposer un support de culture **temporaire** pendant la régénération tissulaire mais **déployable** pour une implantation mini-invasive, les structures dominées par la flexion peuvent se montrer avantageuse en raison de leur capacité à stocker de l'énergie élastique : c'est le cas notamment des structures chirales qui ont été généralement proposées dans la littérature (W. WU ET AL. 2019).

2.1.3 Axes de recherche

Au vu de l'état de l'art précédent, il semble que **plusieurs avancées simultanées** dans différents domaines scientifiques puissent être combinées afin **d'apporter une contribution à la proposition de matrices poreuses déployables** dans le cadre de l'ingénierie tissulaire. L'objectif clinique est de combler des défauts, qui peuvent être osseux ou cartilagineux, de façon mini-invasive.

Dans le cas de l'utilisation d'une structure bistable pour passer d'une configuration « repliée » à une configuration « déployée », un **mécanisme d'activation** extérieur est nécessaire : le recours à un ballon gonflable a par exemple été illustré en Figure 72 pour une application orthopédique (et non en médecine régénérative). La limite de cette technique pour le comblement d'un défaut osseux ou cartilagineux réside d'une part dans la complexité de l'acte chirurgical associé, et d'autre part dans le fait que le retrait du ballon va laisser place à une large cavité. Or, la régénération tissulaire nécessite d'être guidée par une matrice de support : cette solution ne semble donc pas adaptée à **l'activation du déploiement d'une matrice de support pour l'ingénierie tissulaire**. En opposition, certains matériaux possèdent la propriété de présenter une variation de volume importante **lors d'un changement de température ou lors de leur hydratation**. Ces matériaux ne sont en revanche pas nécessairement compatibles avec les techniques de fabrication additive utilisées pour fabriquer les structure bistables. Néanmoins, j'ai eu l'occasion de décrire (en section 3.1.2.2 de la partie précédente) que les techniques de fabrication additive pouvaient être avantageusement combinées à des techniques conventionnelles de fabrication de mousse, afin de former des structures bimatériaux hybrides, ou afin de réaliser le « négatif » de la forme à fabriquer (*fabrication additive inverse*, Figure 28).

Premier axe de recherche : il semble possible de chercher à activer le mécanisme de déploiement d'une structure bistable en l'associant à des matériaux dont la variation de volume peut être pilotée par changement de température ou par hydratation.

Deux pistes semblent alors intéressantes à explorer :

- La définition d'une matrice de support obtenue par fabrication additive, éventuellement bi-matériaux, en utilisant (localement, ou pour toute la matrice) un biopolymère capable d'activer le mécanisme de déploiement. La contrainte technologique associée réside notamment dans la capacité à utiliser un tel matériau dans un procédé de fabrication additive ;
- La définition d'une matrice de support hybride, composée d'une part d'un squelette déployable obtenue par fabrication additive dans un matériau standard, et d'autre part d'une mousse venant remplir les cavités du squelette et capable d'activer le mécanisme de déploiement sous l'effet d'un gonflement.

Cet axe de recherche sera mené en tirant profit de collaborations que j'ai eu l'occasion d'établir dans le cadre d'un projet « *material by design* » financé par l'INSIS (CNRS) en 2020, dont j'ai été le porteur. Ce projet a été l'occasion de **créer un consortium pluridisciplinaire** autour de la thématique de la proposition de géométries de matrices poreuses. Ce consortium inclut des membres de notre équipe (Dr *Adrien BALDIT*), un spécialiste de milieux architecturés et des origamis (LEBEE 2015) (Dr *Arthur LEBEE*, Laboratoire Navier, Marne-la-Vallée), une

spécialiste du développement de biomatériaux (Pr *Halima KERDJOU DJ*, BIOS, Reims) et un chirurgien-dentiste spécialiste de l'élévation sinusale (Pr *Cédric MAUPRIVEZ*, BIOS, Reims) et a récemment intégré un spécialiste de la physicochimie des milieux poreux (Pr *Alain Celzard*, IJL, Epinal). Cette partie de mon projet de recherche permettra de **consolider ce consortium** en valorisant les compétences multidisciplinaires de chacune des équipes qui le compose.

Plusieurs des mécanismes détaillés ci-dessus reposent sur la fabrication additive, et le mécanisme de déploiement imaginé **concentre localement la déformation** au niveau des jonctions des structures lors du déploiement. Deux défis se posent alors :

- D'une part, le matériau utilisé doit être capable de supporter de telles déformations ;
- D'autre part, l'efficacité du déploiement dépend de la taille de ces jonctions, et donc de la capacité du procédé de fabrication additive utilisé à reproduire exactement la géométrie des jonctions.

Par contraste, certaines structures **chirales** peuvent mener à des déformations macroscopiques importantes en activant des modes de flexion et les couplages compression-rotation au sein de la structure. Les déformations qui résultent alors du chargement d'une telle structure sont davantage réparties, et peuvent permettre de contourner les deux difficultés précédentes. **Le recours à la simulation numérique** peut permettre de prédire (dans le meilleur des cas) le comportement mécanique d'une matrice en amont de sa fabrication, et idéalement réaliser une démarche **d'optimisation paramétrique** pour une application donnée. La question est néanmoins de définir alors la fonction objectif qui doit être sélectionnée dans le cycle d'optimisation (ZADPOOR 2019) : pour ce qui concerne les implants déployables, il est possible d'imaginer des critères définis sur le ratio de déploiement (ou variation de volume), tout en cherchant à minimiser les concentrations de contraintes.

Second axe de recherche : par le biais de la simulation numérique, il semble possible de chercher à définir une géométrie de matrice de support permettant de maximiser la variation de volume, en particulier en activant des modes de flexion et les couplages au sein de structures chirales.

La Figure 74 présente un travail préliminaire que j'ai mené à titre illustratif. La géométrie prise en exemple prend la forme d'un squelette qui montre une chiralité dans le plan transverse de l'échantillon cylindrique, ainsi qu'une seconde chiralité dans la direction axiale qui mène à une géométrie hélicoïdale (Figure 74.a-b). La simulation d'un chargement axial en utilisant la MEF permet de mettre en exergue un **couplage compression-rotation** au sein de la structure, qui peut alors faire l'objet d'une variation de volume importante pour de faibles chargements (Figure 74.c-d). Afin d'étudier ces couplages, la description du milieu continu comme un milieu de Cauchy n'est plus suffisante. Ainsi, cette étude pourra être l'occasion de mettre à profit les compétences de notre équipe de recherche dans le domaine des milieux continus généralisés, à travers les travaux réalisés sous la direction du professeur *Jean-François GANGHOFFER* (AYAD ET AL. 2020; IBRAHIM GODA & GANGHOFFER 2015).

Enfin, il est intéressant de souligner que les structures proposées semblent se prêter à l'utilisation de la MED (Figure 62) pour en simuler le comportement, en lieu et place de la MEF utilisée en Figure 74, afin de diminuer le coût numérique associé et ainsi imaginer mettre à contribution les **méthodes de réduction de modèles** mentionnées précédemment.

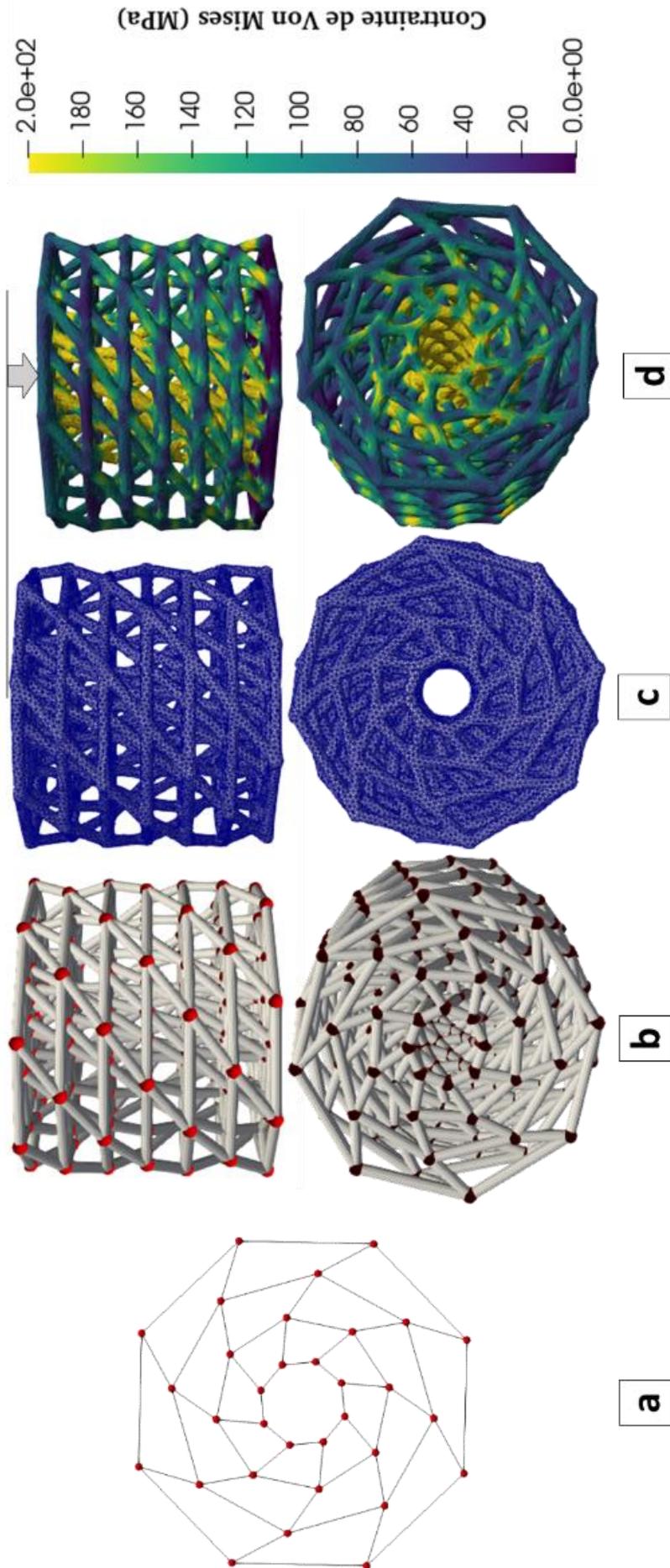


Figure 74: Travail préliminaire : exemples de structures chirales pouvant servir de support à la définition de matrices déployables (a) Définition des nœuds et connexions dans la section initiale. (b) Génération d'une matrice poreuse 3D (c) Conversion en maillage tétraédrique pour simulation par la MEF (d) Distribution des contraintes équivalentes résultant d'un essai de compression axiale de 10%.

2.1.4 Vers la conception de biosubstituts bioinspirés

Dans les parties précédentes, lorsque j'ai fait référence à la conception de biosubstituts, la démarche envisagée a systématiquement été celle de l'ingénieur qui cherche une solution répondant à un cahier des charges donné. Deux questions peuvent alors se poser :

- *La solution optimale existe-t-elle ?* La réponse est sans aucune doute négative, puisque qu'il n'y a évidemment aucun consensus sur la fonction objectif qu'il s'agit d'optimiser.

La solution qui sera cliniquement utilisée sera probablement celle qui présentera **le meilleur compromis entre résultats cliniques, simplicité de mise en œuvre, et coût de fabrication.**

- *Des solutions n'existent-elles pas déjà dans la nature ?* De nombreux organismes sont en effet amenés à « se déployer » dans la nature.

Le paradigme du *biomimétisme* peut amener à penser que les solutions présentes à l'état naturel doivent être **imitées à l'identique**. Or, les solutions présentes à l'état naturel ne sont pas nécessairement *optimales* : le vivant « *bricole avec l'existant et produit des solutions non optimales* » (JACOB 1977). La notion de *conception bioinspirée* (qui mène à *s'inspirer* des solutions existantes) peut sembler alors préférable à celle de *biomimétisme* (qui mène à tenter d'imiter –souvent en vain- ces solutions). Les solutions qui existent à l'état naturel offrent en effet, à travers un processus d'amélioration continue et de minimisation de la matière, des sources *d'inspiration* qui ont notamment été largement mises à profit dans le milieu de l'architecture (PAWLYN 2019). La professeur Neri OXMAN, propose à ce titre le terme *d'écologie des matériaux* avec des applications nombreuses dans de nombreux domaines de l'ingénierie ou des arts (e.g. (BADER & OXMAN 2016; DURO-ROYO ET AL. 2015)).

Il peut alors être intéressant de chercher à étudier **les mécanismes de déploiement existants dans les structures biologiques naturelles** : un ouvrage très récent (GLAESER & NACHTIGALL 2019) y consacre un chapitre entier. Deux exemples de mécanismes de déploiement ont été illustrés ci-dessous : le premier, issu du monde animal, concerne les ailes de la *forficule* (SAITO ET AL. 2020) tandis que le second, issu du monde végétal, concerne le repliement des feuilles du *mimosa pudique* (WONG ET AL. 2016). Dans les deux cas, ces études ont abouti à des approches à conception bioinspirée en aérospatiale et en biofluidique.

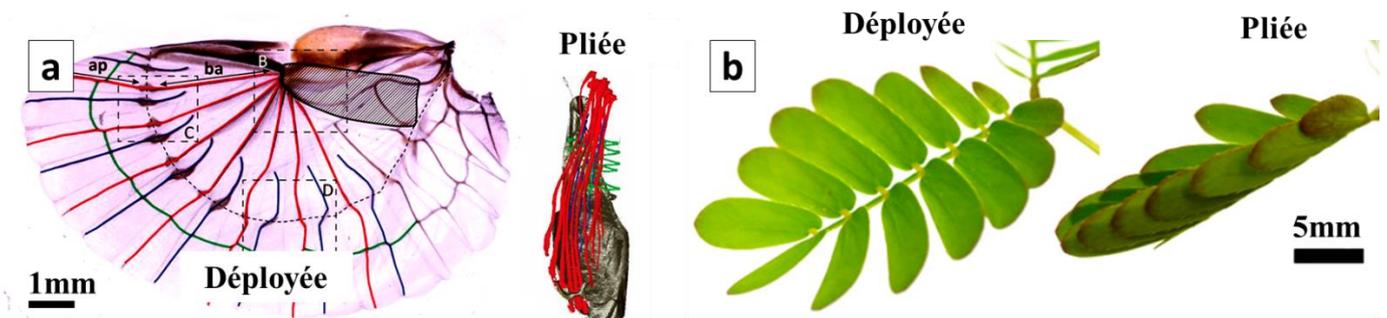


Figure 75: Exemple de mécanismes de déploiement dans la nature. (a) Aile de la forficule déployée et pliée (adapté de (SAITO ET AL. 2020)). (b) Feuille du mimosa pudique déployée et pliée (adapté de (WONG ET AL. 2016)).

L'analyse de mécanismes naturels de déploiement pourra contribuer à **étendre le choix des géométries** dans le but de développer une matrice de support déployable.

2.2 Moyen terme : modélisation *in silico* de l'évolution des propriétés des biosubstituts

Dans la deuxième partie de ce mémoire, j'ai eu l'occasion d'insister sur la nécessité d'étendre la caractérisation du comportement *instantané* des biosubstituts à l'étude de *l'évolution de ce comportement dans le temps*, en intégrant d'une part **la colonisation du biosubstitut par le néo-tissu**, et d'autre part **la dégradation du matériau constitutif** de la matrice de support.

L'évaluation de **la cinétique du transfert progressif entre la matrice et le néo-tissu en croissance** constitue l'un des défis les plus importants à relever en ingénierie tissulaire.

J'ai illustré ces propos avec un exemple issu de mes activités de recherche antérieures concernant l'ingénierie du ligament (LAURENT, VAQUETTE, ET AL. 2018). De telles investigations peuvent être menées d'une part par le biais d'une approche **expérimentale**, visant à caractériser la contribution de ces deux comportements (colonisation et dégradation). En pratique néanmoins, il est difficile sinon impossible de mesurer séparément la participation de la matrice et du néo-tissu dans les propriétés mécaniques globales du biosubstitut. De façon alternative, de nombreux modèles dits *in silico* ont émergé ces dernières années, et permettent de tenter de comprendre les contributions respectives de chacun de ces phénomènes au comportement apparent du substitut, ainsi que leurs interactions par le biais de **la simulation numérique**.

2.2.1 Dégradation de la matrice et croissance de néo-tissu

Pour ce qui concerne la **dégradation**, l'intérêt de modèles *in silico* est double :

- Pour une matrice de support donnée, elle permet de prédire la perte de propriétés mécaniques et donc de fonctionnalité du biosubstitut ;
- Pour un cahier des charges donné concernant le maintien de l'intégrité du biosubstitut, elle permet de déterminer la matrice de support la plus adaptée.

Pour ce qui concerne la **colonisation par un néo-tissu**, l'intérêt de modèles *in silico* est triple :

- Pour une géométrie et un chargement macroscopique donnés, elle permet de confronter plusieurs modèles de croissance du néo-tissu afin de reproduire la cinétique de colonisation, et permet ainsi de contribuer à la compréhension des mécanismes de **mécanotransduction** (GOLDMANN 2012; HUMPHREY ET AL. 2014).
- Pour une géométrie et un modèle de croissance donné, la simulation *in silico* permet de déterminer le chargement macroscopique qui favorise la colonisation. Ainsi, il est possible définir des **protocoles de réhabilitation** post-opératoires dans le cas d'une colonisation *in vivo*, ou des conditions de culture dans le cas d'une colonisation *in vitro* en bioréacteur dynamique ;
- Pour un modèle de croissance et un chargement macroscopique donnés, la simulation *in silico* permet de réaliser une démarche **d'optimisation paramétrique** pour définir la matrice qui favorisera le mieux la colonisation du biosubstitut.

D'après la littérature importante en ce qui concerne la simulation *in silico* de biosubstituts, dont j'ai donné un aperçu dans la partie précédente, il apparaît que l'étude de l'évolution du comportement du biosubstitut soit tout à fait compatible avec le cadre de simulation par la MEF. Il s'agit alors de mettre en place une démarche itérative, consistant à **actualiser la géométrie ainsi que les propriétés de chaque élément du maillage en fonction de la dégradation et de la croissance de néo-tissu.**

Pour ce qui concerne la dégradation, j'ai déjà donné dans la deuxième partie de ce mémoire (section 3.2.5.3) un exemple d'une modélisation utilisant la MEF et prenant en compte la dégradation hydrolytique des propriétés de la matrice (LAURENT, VAQUETTE, ET AL. 2018). Cette modélisation peut être par ailleurs additionnée à une modélisation de la modification de la géométrie de la matrice, à travers un processus itératif que j'ai eu l'occasion d'illustrer en Figure 34.

Pour ce qui concerne la croissance, j'ai réalisé un travail préliminaire présenté en Figure 76 à titre d'illustration, en reprenant l'exemple de la matrice de support chirale présentée en Figure 74. A partir des résultats d'un calcul utilisant la MEF, il est possible en effet de quantifier localement les **stimuli mécaniques** qui viendront influencer le comportement cellulaire en ce qui concerne la prolifération, la différenciation, ou la génération de matrice extracellulaire. J'ai pris l'exemple ici de la déformation octaédrique, qui est utilisée dans de nombreux modèles de mécanorégulation (D. LACROIX & PRENDERGAST 2002) (Figure 76.a). Récemment, dans le cadre du master de recherche d'*Audrey Schwartzberger* que j'ai co-encadré, nous avons eu l'occasion d'implémenter un modèle de prolifération cellulaire 2D basé sur des équations de croissance/migration (D. JEONG ET AL. 2012; SIMPSON ET AL. 2010). Ces modèles peuvent être mis à profit (Figure 76.b) pour simuler la croissance cellulaire en surface d'une matrice donnée, en fonction des stimuli locaux et à partir d'un ensemencement aléatoire. De tels modèles de croissance/migration peuvent être également étendus au 3D (Figure 76.c) à partir d'une *voxélisation* de l'espace fluide. **Un processus itératif** visant à faire interagir les champs de déformations qui résultent d'un chargement macroscopique et la colonisation de la matrice par un néo-tissu peut donc être envisagé. En outre, il est tout à fait possible d'intégrer dans ces simulations les aspects liés à la consommation de nutriments (A CARLIER ET AL. 2015), dont la concentration dans le volume peut être étudiée par le biais de lois de diffusion (lois de Fick).

Les développements préliminaires présentés en Figure 74 et en Figure 76 sont implémentés dans la librairie de calcul *bio2mslib* commune à notre équipe de recherche, et offrent un cadre flexible pour de futurs développements numériques.

Cet exemple illustre la capacité des outils numériques que j'ai récemment développé à représenter différents phénomènes au sein du biosubstitut. Néanmoins, les modèles de croissance/migration et de dégradation qui peuvent être implémentés possèdent de nombreux paramètres **qu'il convient d'alimenter par une description précise des mécanismes physico-chimique en jeu, et de faire dialoguer avec des données expérimentales.** Ces paramètres concernent par exemple la sensibilité au stimulus mécanique, la densité cellulaire initiale, les vitesses de prolifération et de migration, la cinétique d'endommagement : il semble alors possible de tenter de les identifier expérimentalement, ce qui fait l'objet de la section suivante.

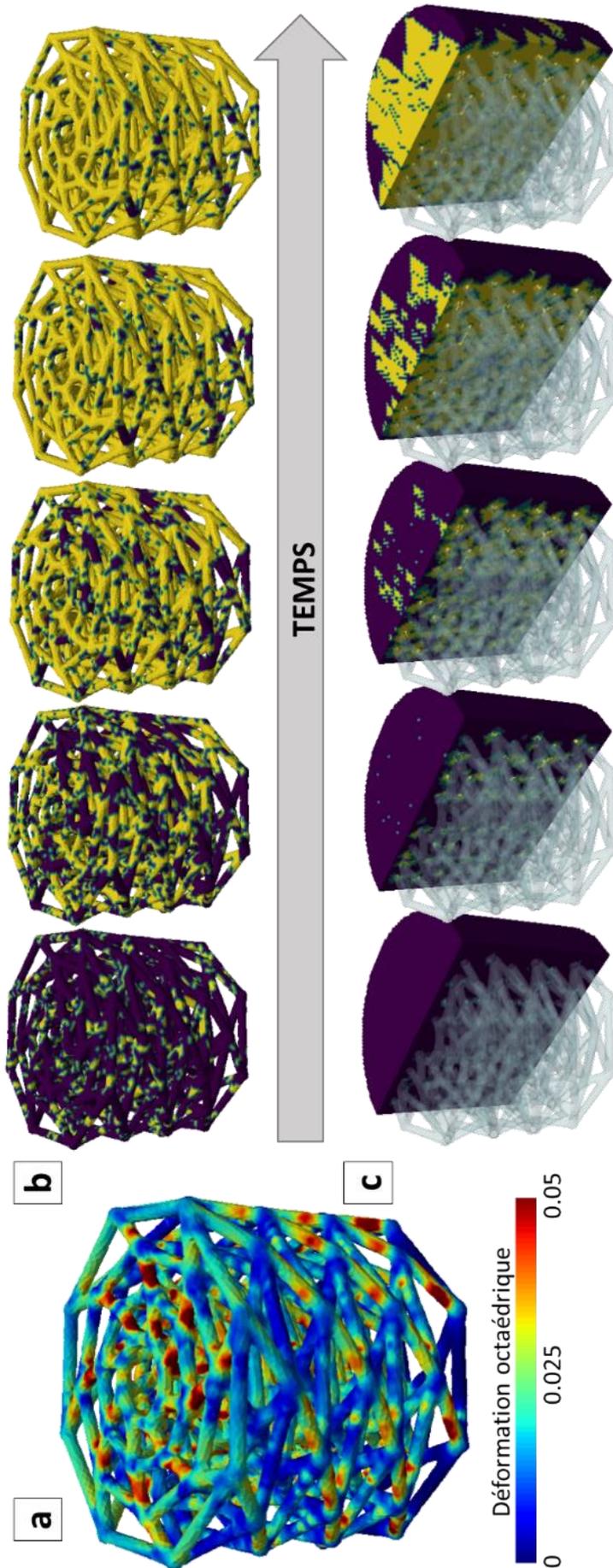


Figure 76: Exemple de travail préliminaire concernant la simulation de la colonisation cellulaire. (a) Champ de déformations en surface issu d'une simulation par la MEF (b- c) Prolifération cellulaire et/ou tissulaire en surface (b) et en volume (c) à partir d'un ensemble aléatoire, en utilisant des équations de croissance/migration (JEONG ET AL., 2012; SIMPSON ET AL., 2010) dépendante du champ de déformations. La couleur jaune correspond à la présence de cellules/de tissus, tandis que le bleu indique l'absence de cellules/de tissu.

2.2.2 Collecte de données *in vitro* en bioréacteur

Dans la partie précédente de ce mémoire (section 3.2.4), j'ai eu l'occasion de présenter brièvement un **bioréacteur dynamique** (Figure 42) (LAURENT, VAQUETTE, ET AL. 2014). Il permet de soumettre des échantillons en parallèle à des cycles de traction/compression et/ou de torsion. Il possède 6 chambres indépendantes (avec la possibilité d'intégrer plusieurs échantillons dans une chambre), ce qui présente plusieurs avantages :

- Pour les mêmes conditions de culture, il est possible d'établir des données statistiques sur plusieurs échantillons pour tenir compte de la variabilité intrinsèque au vivant ;
- Pour les mêmes conditions de culture, il est possible d'étudier une cinétique en prélevant les échantillons chambre après chambre ;
- Il est possible d'étudier l'effet de la composition du milieu de culture en imposant des compositions différentes entre les chambres.

Ce bioréacteur était initialement disposé à IMoPA (Nancy) pour des travaux sur l'ingénierie du ligament, thématique qui a progressivement pris fin dans ce laboratoire. J'ai l'ambition dorénavant de le mettre à contribution dans le cadre de collaborations naissance (Pr Halima KERDJOUJ, BIOS, Reims) pour des travaux sur la régénération osseuse.

Dans un premier temps, **le chargement cyclique des matrices de supports biodégradables** au sein de ce bioréacteur dynamique permettra **d'étudier précisément leur cinétique de dégradation** lorsqu'elles sont soumises à des chargements et à un environnement physico-chimique contrôlé. Cette cinétique pourra être évaluée d'une part en effectuant des essais mécaniques (destructifs ou non) à différents stades de dégradation. D'autre part, les géométries des matrices poreuses pourront être caractérisées par l'intermédiaire d'imagerie 3D pour différents stades de dégradation. En combinant ces données expérimentales, il sera possible alors d'alimenter un modèle permettant de prendre en compte la dégradation de la matrice dans les simulations *in silico*.

La culture en bioréacteur dynamique permettra de fournir des informations sur la **cinétique de dégradation** des matrices de support en condition physiologique.

Dans un second temps, l'étude de la régénération tissulaire au sein d'une matrice placée dans le bioréacteur permettra **d'observer la cinétique de croissance** des cellules puis du néo-tissu, afin d'alimenter les simulations *in silico* illustrées précédemment (Figure 76). Il s'agira alors d'établir des indicateurs de cette croissance, en s'intéressant notamment à la distribution spatiale des cellules puis du néo-tissu. Plusieurs moyens d'imagerie pourront alors être éventuellement mis à contribution et combinés :

- Le μ CT, pour les parties minéralisées ou suffisamment denses ;
- L'imagerie confocale, pour caractériser la distribution et la morphologie des cellules ;
- L'imagerie SHG, pour caractériser le réseau de collagène au sein du néo-tissu ;
- La spectroscopie Raman, pour suivre la composition du néo-tissu en cours d'évolution.

La culture en bioréacteur dynamique permettra de tenter de quantifier la **cinétique de régénération tissulaires** au sein des matrices de support en condition physiologique.

2.2.3 Vers l'ingénierie des interfaces

Lorsque j'ai évoqué la relative méconnaissance des fascias dans le premier axe de ce projet de recherche, j'ai souligné qu'une séparation parfois abusivement schématisée avait été faite entre les différents tissus du système musculosquelettique, en associant une fonction et des propriétés bien différentes à chacun de ces tissus. Or, on peut observer que ce découpage est parfois délicat et impossible **car il existe des interfaces progressives entre différents types de tissus**. J'ai notamment eu l'occasion de l'évoquer pour ce qui concerne l'interface entre le ligament et l'os (ou entre le tendon et l'os) qui est progressive et a mené certaines équipes à proposer des biosubstituts os-ligament-os (BOYS ET AL. 2017; HARRIS ET AL. 2017; HE ET AL. 2017; H. LI ET AL. 2016; J. MA ET AL. 2012; PARIS ET AL. 2017). La régénération de cette interface (Figure 77) permet notamment d'imaginer de nouvelles solutions de fixation des biosubstituts de ligament, de façon à limiter les concentrations de contraintes au niveau du système d'ancrage.

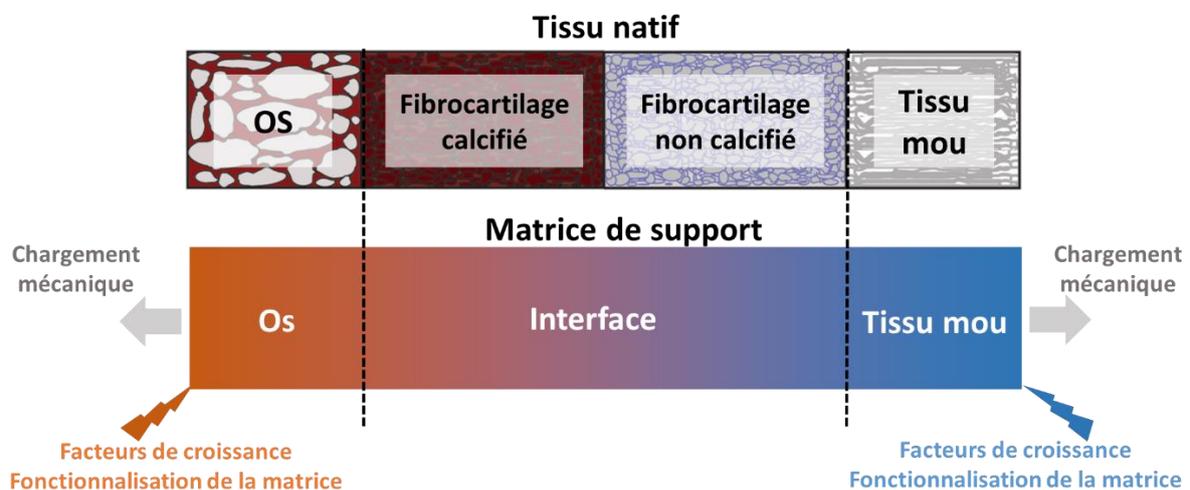


Figure 77: Exemple d'une démarche d'ingénierie tissulaire de l'enthèse (interface os-ligament ou os-tendon). Adapté de (BOYS ET AL. 2017)

Des transitions progressives existent aussi entre l'os cortical et l'os trabéculaire, ou encore entre le cartilage et l'os au sein de l'os sous-chondral (e.g. (HARLEY ET AL. 2010b, 2010a; LYNN ET AL. 2010)). Comme souligné précédemment, les exigences concernant la matrice de support adaptée à chacun de ces tissus sont différentes (tailles des pores, stimuli mécaniques pour la différenciation, etc...). **Des matrices de support permettant de régénérer ces interfaces** sous forme de matériaux stratifiés ou de matrices à gradients (*functionally graded scaffolds*) ont donc été proposées (pour une revue de littérature, voir (DORMER ET AL. 2010)).

Dans les sections précédentes, j'ai tenté de décrire la méthodologie qui pouvait conduire à la proposition de matrices poreuses déployables pour l'ingénierie de l'os ou du cartilage. J'ai également souligné la capacité de modèles *in silico* à aider les choix de conception en simulant leur intégration au sein du métabolisme. Cette démarche pourra donc être étendue au développement **d'un biosubstitut déployable à gradients pour la régénération de l'os sous-chondral ou de l'interface os-ligament**: ceci constitue une perspective à long terme de cet axe de mon projet de recherche.

3 Éléments de conclusion

Dans cette troisième et dernière partie, j'ai tenté d'esquisser **les problématiques scientifiques que je compte aborder à court et moyen terme**, en donnant quelques premiers éléments méthodologiques illustrés par des travaux préliminaires. L'une des questions qui peut alors se poser réside dans la définition des notions de « court terme » et « moyen terme » : il est évident que ces activités futures, en rupture pour certaines avec mes activités passées, m'offriront de nombreuses occasions d'être confronté à des surprises et à des difficultés, qui sont le propre de la recherche scientifique. Il est évident également que le déroulement de ce projet de recherche se fera au gré des nouvelles opportunités de collaboration qui se présenteront à moi, et au gré des appels à projets et financements qui permettront son élaboration. Pour toutes ces raisons, je n'ai volontairement fait aucune mention d'un calendrier précis pour le déroulement de ce projet de recherche. J'ai également volontairement formulé un projet en deux axes séparés (bien que montrant de nombreuses interactions) sans hiérarchisation ni séquençage chronologique, de façon à pouvoir aborder simultanément deux thématiques en me laissant l'opportunité de m'orienter davantage vers l'une ou l'autre en fonction de leurs évolutions.

Dans les deux axes qui composent ce projet, j'ai tenté de **placer mes contributions à venir dans leur contexte scientifique et technique** au sein d'un état de l'art déjà très conséquent. J'ai tenté dans tout ce mémoire de dresser une photographie instantanée des nombreuses méthodes expérimentales et numériques qui pourront être mises à contribution durant le déroulement de ce projet (évidemment sans prétendre à l'exhaustivité). Ceci explique l'étendue de la bibliographie qui fera l'objet de la section suivante, qui m'offrira un socle de travail solide pour appuyer mes futures activités.

Enfin, j'ai eu l'occasion dans cette partie de présenter deux axes de travail qui placeront mes activités de recherche dans des domaines de la biomécanique en plein développement à l'échelle internationale, mais originales au sein de la communauté française. D'une part, **la caractérisation des tissus biologiques fibreux pour des applications en biomécanique obstétrique**, domaine qui a été assez peu abordé malgré le nombre et la fréquence des problématiques cliniques associées. D'autre part, **le développement et la modélisation *in silico* de biosubstituts** qui soulèvent un nombre conséquent de questions fondamentales auxquelles j'espère pouvoir apporter quelques éléments de réponse dans la décennie à venir.

Par le biais de ce projet de recherche en biomécanique articulé en deux axes, j'ai l'intention de continuer à inscrire mes activités dans un contexte fortement pluridisciplinaire en lien constant avec des applications cliniques.

Références

- ABBAS, R. A., QADI, Y. H., BUKHARI, R., & SHAMS, T. (2021): Maternal and Neonatal Complications Resulting From Vacuum-Assisted and Normal Vaginal Deliveries. – *Cureus*, **13** (5): e14962.
- ABDEL-WAHAB, A. A., MALIGNO, A. R., & SILBERSCHMIDT, V. V. (2012): Micro-scale modelling of bovine cortical bone fracture: Analysis of crack propagation and microstructure using X-FEM. – *Computational Materials Science*, **52** (1): 128–135.
- AERSSSENS, J., BOONEN, S., JOLY, J., & DEQUEKER, J. (1997): Variations in trabecular bone composition with anatomical site and age: potential implications for bone quality assessment. – *The Journal of Endocrinology*, **155** (3): 411–421.
- AFSHAR, M., ANARAKI, A. P., MONTAZERIAN, H., & KADKHODAPOUR, J. (2016): Additive manufacturing and mechanical characterization of graded porosity scaffolds designed based on triply periodic minimal surface architectures. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **62** : 481–494.
- AHN, G., PARK, J. H., KANG, T., LEE, J. W., KANG, H.-W., & CHO, D.-W. (2010): Effect of pore architecture on oxygen diffusion in 3D scaffolds for tissue engineering. – *Journal of Biomechanical Engineering*, **132** (10): 104506.
- ALAMI, S. M., BOULMEDAIS, F., VELARD, F., JOSSE, J., SCHAAP, P., HEMMERLE, J., ... KERDJOUJ, H. (2013): Sprayed Calcium Phosphate Materials for Bone Tissue Regeneration. – *Wound Repair and Regeneration*, **21** (6): A76–A76.
- ALASTRUE, V., RODRIGUEZ, J. F., CALVO, B., & DOBLARE, M. (2007): Structural damage models for fibrous biological soft tissues. – *International Journal of Solids and Structures*, **44** (18): 5894–5911.
- ALAVI, S. EHSAN (2021): *Homogénéisation de milieux architecturés périodiques et quasi-périodiques vers des milieux continus généralisés* (Thèse soutenue). Université de Lorraine. Retrieved from <http://www.theses.fr/s281383>
- ALI, D., OZALP, M., BLANQUER, S. B. G., & ONEL, S. (2020): Permeability and fluid flow-induced wall shear stress in bone scaffolds with TPMS and lattice architectures: A CFD analysis. – *European Journal of Mechanics - B/Fluids*, **79** : 376–385.
- ALLAIN, J.-M., LYNCH, B., & SCHANNE-KLEIN, M.-C. (2019): Multiscale Characterisation of Skin Mechanics Through In Situ Imaging. – In: G. LIMBERT (ed.), *Skin Biophysics: From Experimental Characterisation to Advanced Modelling* (pp. 235–263). Cham (Springer International Publishing). Retrieved from https://doi.org/10.1007/978-3-030-13279-8_8
- ALMEIDA, H. DE A., & DA SILVA BARTOLO, P. J. (2010): Virtual topological optimisation of scaffolds for rapid prototyping. – *Medical Engineering & Physics*, **32** (7): 775–782.
- ALTMAN, G. H., HORAN, R. L., MARTIN, I., FARHADI, J., STARK, P. R. H., VOLLOCH, V., ... KAPLAN, D. L. (2001): Cell differentiation by mechanical stress. – *Faseb Journal*, **15** (14): 270–+.
- ALTMAN, GREGORY H, HORAN, R. L., LU, H. H., MOREAU, J., MARTIN, I., RICHMOND, J. C., & KAPLAN, D. L. (2002): Silk matrix for tissue engineered anterior cruciate ligaments. – *Biomaterials*, **23** (20): 4131–4141.
- AMBROSI, D., BEN AMAR, M., CYRON, C. J., DESIMONE, A., GORIELY, A., HUMPHREY, J. D., & KUHL, E. (2019): Growth and remodelling of living tissues: perspectives, challenges and opportunities. – *Journal of The Royal Society Interface*, **16** (157): 20190233.
- ANDERSON, R. T., PACACCIO, D. J., YAKACKI, C. M., & CARPENTER, R. D. (2016): Finite element analysis of a pseudoelastic compression-generating intramedullary ankle arthrodesis nail. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **62** : 83–92.
- ANDRE, D., CHARLES, J., IORDANOFF, I., & NEAUPORT, J. (2014): The GranOO workbench, a new tool for developing discrete element simulations, and its application to tribological problems. – *Advances in Engineering Software*, **74** : 40–48.
- ANDRE, D., IORDANOFF, I., CHARLES, J., & NEAUPORT, J. (2012): Discrete element method to simulate continuous material by using the cohesive beam model. – *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, **213–216** : 113–125.
- ANDRIANOV, I. V., AWREJCEWICZ, J., & DISKOVSKY, A. A. (2006): Homogenization of Quasi-Periodic Structures. – *Journal of Vibration and Acoustics*, **128** (4): 532–534.
- ARABNEJAD, S., BURNETT JOHNSTON, R., PURA, J. A., SINGH, B., TANZER, M., & PASINI, D. (2016): High-strength porous biomaterials for bone replacement: A strategy to assess the interplay between cell morphology, mechanical properties, bone ingrowth and manufacturing constraints. – *Acta Biomaterialia*, **30** : 345–356.
- ASHBY, M. F. (2006): The properties of foams and lattices. – *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, **364** (1838): 15–30.
- ASHTON-MILLER, J. A., & DELANCEY, J. O. L. (2009): On the Biomechanics of Vaginal Birth and Common Sequelae. – *Annual Review of Biomedical Engineering*, **11** : 163–176.
- ATALA, A., & FORGACS, G. (2019): Three-Dimensional Bioprinting in Regenerative Medicine: Reality, Hype, and Future. – *STEM CELLS Translational Medicine*, **8** (8): 744–745.
- AUBERT, L., DUBUS, M., RAMMAL, H., BOUR, C., MONGARET, C., BOULAGNON-ROMBI, C., ... KERDJOUJ, H. (2017): Collagen-Based Medical Device as a Stem Cell Carrier for Regenerative Medicine. – *International Journal of Molecular Sciences*, **18** (10). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5666890/>
- AUTEFAGE, A., PALIERNE, S., CHARRON, C., & SWIDER, P. (2012): Effective mechanical properties of diaphyseal cortical bone in the canine femur. – *The Veterinary Journal*, **194** (2): 202–209.
- AYAD, M., KARATHANASOPOULOS, N., GANGHOFFER, J. F., & LAKISS, H. (2020): Higher-gradient and micro-inertia contributions on the mechanical response of composite beam structures. – *International Journal of Engineering Science*, **154** : 103318.

- AYAGARA, A. R., LANGLET, A., & HAMBLI, R. (2019): On dynamic behavior of bone: Experimental and numerical study of porcine ribs subjected to impact loads in dynamic three-point bending tests. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **98** : 336–347.
- BADER, C., & OXMAN, N. (2016): Recursive symmetries for geometrically complex and materially heterogeneous additive manufacturing. – *Computer-Aided Design*, **81** : 39–47.
- BAE, I.-S., BAK, K.-H., CHUN, H.-J., RYU, J. I., PARK, S.-J., & LEE, S.-J. (2020): Biomechanical analysis of a newly developed interspinous process device conjunction with interbody cage based on a finite element model. – *PLOS ONE*, **15** (12): e0243771.
- BAHRAMINASAB, M. (2020): Challenges on optimization of 3D-printed bone scaffolds. – *BioMedical Engineering OnLine*, **19** (1): 69.
- BAINO, F., FIUME, E., BARBERI, J., KARGOZAR, S., MARCHI, J., MASSERA, J., & VERNE, E. (2019): Processing methods for making porous bioactive glass-based scaffolds—A state-of-the-art review. – *International Journal of Applied Ceramic Technology*, **16** (5): 1762–1796.
- BALZANI, D., BRINKHUES, S., & HOLZAPFEL, G. A. (2012): Constitutive framework for the modeling of damage in collagenous soft tissues with application to arterial walls. – *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, **213–216** : 139–151.
- BARBAS, A., BONNET, A.-S., LIPINSKI, P., PESCI, R., & DUBOIS, G. (2012): Development and mechanical characterization of porous titanium bone substitutes. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **9** (Supplement C): 34–44.
- BARKAOUI, A., CHAMEKH, A., MERZOUKI, T., HAMBLI, R., & MKADDEM, A. (2014): Multiscale approach including microfibril scale to assess elastic constants of cortical bone based on neural network computation and homogenization method. – *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, **30** (3): 318–338.
- BARZEGARI, M., MEI, D., LAMAKA, S. V., & GERIS, L. (2021): Computational modeling of degradation process of biodegradable magnesium biomaterials. – *Corrosion Science*, **190** : 109674.
- BAYRAKTAR, H. H., MORGAN, E. F., NIEBUR, G. L., MORRIS, G. E., WONG, E. K., & KEAVENY, T. M. (2004): Comparison of the elastic and yield properties of human femoral trabecular and cortical bone tissue. – *Journal of Biomechanics*, **37** (1): 27–35.
- BECHARD, F., GERONIMI, J., VIEILLE, P., LETOUZEY, V., & DE TAYRAC, R. (2018): Are we performing episiotomies correctly? A study to evaluate French technique in a high-risk maternity unit. – *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, **47** (7): 331–338.
- BELANGER, K., DINIS, T. M., TAOURIRT, S., VIDAL, G., KAPLAN, D. L., & EGLES, C. (2016): Recent Strategies in Tissue Engineering for Guided Peripheral Nerve Regeneration. – *Macromolecular Bioscience*, **16** (4): 472–481.
- BELINHA, J. (2014): *Meshless Methods in Biomechanics: Bone Tissue Remodelling Analysis*. (Springer International Publishing). Retrieved from <https://www.springer.com/gp/book/9783319063997>
- BELYTSCHKO, T., LIU, W. K., MORAN, B., & ELKHODARY, K. I. (2014): *Nonlinear Finite Elements for Continua and Structures, 2nd Edition* / Wiley (Wiley). Retrieved from <https://www.wiley.com/en-fr/Nonlinear+Finite+Elements+for+Continua+and+Structures%2C+2nd+Edition-p-9781118632703>
- BEN KACEM, E. (2017): *Résultats comparatifs de ligamentoplasties du ligament croisé antérieur par les techniques Tape Locking Screw (TLS®) versus Droit Interne Demi Tendineux (DIDT): Etude rétrospective à propos de 79 cas à 5 ans de recul moyen*. Université de Picardie Jules Verne.
- BENEMERITO, I., GRIFFITHS, W., ALLSOPP, J., FURNASS, W., BHATTACHARYA, P., LI, X., ... NARRACOTT, A. (2021): Delivering computationally-intensive digital patient applications to the clinic: An exemplar solution to predict femoral bone strength from CT data. – *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **208** : 106200.
- BENEMERITO, IVAN, MODENESE, L., MONTEFIORI, E., MAZZA, C., VICECONTI, M., LACROIX, D., & GUO, L. (2020): An extended discrete element method for the estimation of contact pressure at the ankle joint during stance phase. – *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, **234** (5): 507–516.
- BERNER, A., WOODRUFF, M. A., LAM, C. X. F., ARAFAT, M. T., SAIFZADEH, S., STECK, R., ... HUTMACHER, D. W. (2014): Effects of scaffold architecture on cranial bone healing. – *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **43** (4): 506–513.
- BEYNNON, B. D., & AMIS, A. A. (1998): In vitro testing protocols for the cruciate ligaments and ligament reconstructions. – *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy: Official Journal of the ESSKA*, **6 Suppl 1** : S70-76.
- BEYNNON, BRUCE D, & FLEMING, B. C. (1998): Anterior cruciate ligament strain in-vivo: A review of previous work. – *Journal of Biomechanics*, **31** (6): 519–525.
- BI, F., SHI, Z., LIU, A., GUO, P., & YAN, S. (2015): Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in a Rabbit Model Using Silk-Collagen Scaffold and Comparison with Autograft. – *PLOS ONE*, **10** (5): e0125900.
- BICER, E. K., LUSTIG, S., SERVIEN, E., SELMI, T. A. S., & NEYRET, P. (2010): Current knowledge in the anatomy of the human anterior cruciate ligament. – *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy: Official Journal of the ESSKA*, **18** (8): 1075–1084.
- BIRCHER, K., ZÜNDEL, M., PENSALFINI, M., EHRET, A. E., & MAZZA, E. (2019): Tear resistance of soft collagenous tissues. – *Nature Communications*, **10** (1): 792.

- BLAKE, C. A., BOUDRIEU, R. J., TORRANCE, B. S., TACVORIAN, E. K., CABASSU, J. B., GAUDETTE, G. R., & KOWALESKI, M. P. (2011): Single cycle to failure in bending of three standard and five locking plates and plate constructs. – *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology: V.C.O.T.*, **24** (6): 408–417.
- BLOKHUIS, T. J., TERMAAT, M. F., DEN BOER, F. C., PATKA, P., BAKKER, F. C., & HAARMAN, H. J. T. M. (2000): Properties of Calcium Phosphate Ceramics in Relation to Their In Vivo Behavior. – *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **48** (1): 179.
- BLOTTNER, D., HUANG, Y., TRAUTMANN, G., & SUN, L. (2019): The fascia: Continuum linking bone and myofascial bag for global and local body movement control on Earth and in Space. A scoping review. – *REACH*, **14–15** : 100030.
- BOBBERT, F. S. L., JANBAZ, S., VAN MANEN, T., LI, Y., & ZADPOOR, A. A. (2020): Russian doll deployable meta-implants: Fusion of kirigami, origami, and multi-stability. – *Materials & Design*, **191** : 108624.
- BOBBERT, F. S. L., JANBAZ, S., & ZADPOOR, A. A. (2018): Towards deployable meta-implants. – *Journal of Materials Chemistry B*, **6** (21): 3449–3455.
- BOHNER, M., LOOSLI, Y., BAROUD, G., & LACROIX, D. (2011): Commentary: Deciphering the link between architecture and biological response of a bone graft substitute. – *Acta Biomaterialia*, **7** (2): 478–484.
- BONTOUX, D., COUTURIER, D., MENKES, C.-J., ALLILAIRE, MM. J.-F., DUBOUSSET, J., BONTOUX, D., ... ROUËSSE, J. (2013): Thérapies complémentaires — acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi — leur place parmi les ressources de soins. – *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, **197** (3): 717–757.
- BOSCHETTI, F., RAIMONDI, M. T., MIGLIAVACCA, F., & DUBINI, G. (2006): Prediction of the micro-fluid dynamic environment imposed to three-dimensional engineered cell systems in bioreactors. – *Journal of Biomechanics*, **39** (3): 418–425.
- BOSKEY, ADELE L., & IMBERT, L. (2017): Bone quality changes associated with aging and disease: a review. – *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1410** (1): 93–106.
- BOSKEY, A.L., & COLEMAN, R. (2010): Aging and Bone. – *Journal of Dental Research*, **89** (12): 1333–1348.
- BOURGUIGNON, D., & CANI, M.-P. (2000): Controlling Anisotropy in Mass-Spring Systems. – In: N. MAGNENAT-THALMANN, D. THALMANN, & B. ARNALDI (eds.), *Computer Animation and Simulation 2000* (pp. 113–123). Vienna (Springer Vienna). Retrieved from http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-6344-3_9
- BOUSQUET, D., COURAUD, G., & COLLET, M. (2018): *Les actes sexistes durant le suivi gynécologique et obstétrical*. Haut conseil à l'égalité entre les hommes et les femmes.
- BOUXSEIN, M. L., BOYD, S. K., CHRISTIANSEN, B. A., GULDBERG, R. E., JEPSEN, K. J., & MÜLLER, R. (2010): Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. – *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, **25** (7): 1468–1486.
- BOYS, A. J., MCCORRY, M. C., RODEO, S., BONASSAR, L. J., & ESTROFF, L. A. (2017): Next generation tissue engineering of orthopedic soft tissue-to-bone interfaces. – *MRS Communications*, **7** (3): 289–308.
- BOZZINI, C., BOZZINI, C. E., & ALIPPI, R. M. (2012): Biomechanical properties of femoral shafts and bone tissue in protein-malnourished rats from weaning to adulthood. – *Comparative Clinical Pathology*, **21** (6): 1159–1165.
- BRANDT, J. S., ROSEN, T., RAALTE, H. V., KURTENOS, V., & EGOROV, V. (2020): Characterization of Perineum Elasticity and Pubic Bone-Perineal Critical Distance with a Novel Tactile Probe: Results of an Intraobserver Reproducibility Study. – *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, **10** (4): 493–503.
- BREULS, R. G. M., SENGERS, B. G., OOMENS, C. W. J., BOUTEN, C. V. C., & BAAIJENS, F. P. T. (2002): Predicting Local Cell Deformations in Engineered Tissue Constructs: A Multilevel Finite Element Approach. – *Journal of Biomechanical Engineering*, **124** (2): 198–207.
- BRIEU, M., CHANTEREAU, P., GILLIBERT, J., DE LANDSHEERE, L., LECOMTE, P., & COSSON, M. (2016): A nonlinear-elastic constitutive model for soft connective tissue based on a histologic description: Application to female pelvic soft tissue. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **58** : 65–74.
- BRODT, M. D., ELLIS, C. B., & SILVA, M. J. (1999): Growing C57Bl/6 Mice Increase Whole Bone Mechanical Properties by Increasing Geometric and Material Properties. – *Journal of Bone and Mineral Research*, **14** (12): 2159–2166.
- BUCKI, M., LOBOS, C., & PAYAN, Y. (2010): A fast and robust patient specific Finite Element mesh registration technique: application to 60 clinical cases. – *Medical Image Analysis*, **14** (3): 303–317.
- BUDYN, É., & HOC, T. (2007): Multiple scale modeling for cortical bone fracture in tension using X-FEM. – *European Journal of Computational Mechanics*, **16** (2): 213–236.
- BUDYN, E., HOC, T., & JONVAUX, J. (2008): Fracture strength assessment and aging signs detection in human cortical bone using an X-FEM multiple scale approach. – *Computational Mechanics*, **42** (4): 579–591.
- BULJAC, A., JAILIN, C., MENDOZA, A., NEGGERS, J., TAILLANDIER-THOMAS, T., BOUTERF, A., ... ROUX, S. (2018): Digital Volume Correlation: Review of Progress and Challenges. – *Experimental Mechanics*, **58** (5): 661–708.
- BUTLER, D., GOLDSTEIN, S., & GUILAK, F. (2000): Functional tissue engineering: the role of biomechanics. – *Journal of Biomechanical Engineering*, **122** (6): 570–575.
- BUTLER, D. L., JUNCOSA-MELVIN, N., BOIVIN, G. P., GALLOWAY, M. T., SHEARN, J. T., GOOCH, C., & AWAD, H. (2008): Functional tissue engineering for tendon repair: A multidisciplinary strategy using mesenchymal stem cells, bioscaffolds, and mechanical stimulation. – *Journal of Orthopaedic Research*, **26** (1): 1–9.

- BUTTIN, R., ZARA, F., SHARIAT, B., REDARCE, T., & GRANGE, G. (2013): Biomechanical simulation of the fetal descent without imposed theoretical trajectory. – *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **111** (2): 389–401.
- CACHO, F., ELBISCHGER, P. J., RODRIGUEZ, J. F., DOBLARE, M., & HOLZAPFEL, G. A. (2007): A constitutive model for fibrous tissues considering collagen fiber crimp. – *International Journal of Non-Linear Mechanics*, **42** (2): 391–402.
- CALIARI, S. R., RAMIREZ, M. A., & HARLEY, B. A. C. (2011): The development of collagen-GAG scaffold-membrane composites for tendon tissue engineering. – *Biomaterials*, **32** (34): 8990–8998.
- CALKA, M., PERRIER, P., OHAYON, J., GRIVOT-BOICHON, C., ROCHETTE, M., & PAYAN, Y. (2021): Machine-Learning based model order reduction of a biomechanical model of the human tongue. – *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **198** : 105786.
- CAMOMILLA, V., DUMAS, R., & CAPPOZZO, A. (2017): Human movement analysis: The soft tissue artefact issue. – *Journal of Biomechanics*, **62** : 1–4.
- CAMPBELL, K. R., WEN, B., SHELTON, E. M., SWADER, R., COX, B. L., ELICEIRI, K., & CAMPAGNOLA, P. J. (2017): 3D second harmonic generation imaging tomography by multi-view excitation. – *Optica*, **4** (10): 1171–1179.
- CANCELA, M. L., LAIZE, V., CONCEIÇÃO, N., KEMPF, H., & MURSHED, M. (2021): Keutel Syndrome, a Review of 50 Years of Literature. – *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9** . Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8117146/>
- CARLIER, A., GERIS, L., GASTEL, N. VAN, CARMELIET, G., & OOSTERWYCK, H. V. (2015): Oxygen as a critical determinant of bone fracture healing—A multiscale model. – *Journal of Theoretical Biology*, **365** : 247–264.
- CARLIER, A., VASILEVICH, A., MARECHAL, M., DE BOER, J., & GERIS, L. (2018): In silico clinical trials for pediatric orphan diseases. – *Scientific Reports*, **8** (1): 2465.
- CARLIER, AURELIE, VAN GASTEL, N., GERIS, L., CARMELIET, G., & VAN OOSTERWYCK, H. (2014): Size Does Matter: An Integrative In Vivo-In Silico Approach for the Treatment of Critical Size Bone Defects. – *PLoS Comput Biol*, **10** (11): e1003888.
- CARO-BRETELLE, A. S., GOUNTSOP, P. N., IENNY, P., LEGER, R., CORN, S., BAZIN, I., & BRETELLE, F. (2015): Effect of sample preservation on stress softening and permanent set of porcine skin. – *Journal of Biomechanics*, **48** (12): 3135–3141.
- CARTER, D. R., & CALER, W. E. (1985): A cumulative damage model for bone fracture. – *Journal of Orthopaedic Research*, **3** (1): 84–90.
- CASADO, M., SIEJAS, R., PEREZ-BELLMUNT, A., NAVARRO, R., RAGAZZI, P., & ALVAREZ, P. (2019): Epidemiology of Primary Anterior Cruciate Ligament Ruptures in Men and Women. – *International Journal of Sports and Exercise Medicine*, **5** (1). Retrieved from <https://www.clinmedjournals.org/articles/ijsem/international-journal-of-sports-and-exercise-medicine-ijsem-5-114.php?jid=ijsem>
- CASTRO, A. P. G., PIRES, T., SANTOS, J. E., GOUVEIA, B. P., & FERNANDES, P. R. (2019): Permeability versus Design in TPMS Scaffolds. – *Materials (Basel, Switzerland)*, **12** (8).
- CAUDWELL-HALL, J., KAMISAN ATAN, I., GUZMAN ROJAS, R., LANGER, S., SHEK, K. L., & DIETZ, H. P. (2018): Atraumatic Normal Vaginal Delivery: How many women get what they want? – *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937818306094>
- CERRITELLI, F., PIZZOLORUSSO, G., RENZETTI, C., COZZOLINO, V., D'ORAZIO, M., LUPACCHINI, M., ... BARLAFANTE, G. (2015): A Multicenter, Randomized, Controlled Trial of Osteopathic Manipulative Treatment on Preterms. – *PLoS ONE*, **10** (5): e0127370.
- CHAGNON, G., OHAYON, J., MARTIEL, J.-L., & FAVIER, D. (2017): Chapter 1 - Hyperelasticity Modeling for Incompressible Passive Biological Tissues. – In: Y. PAYAN & J. OHAYON (eds.), *Biomechanics of Living Organs* (Vol. 1, pp. 3–30). Oxford (Academic Press). Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128040096000018>
- CHAN, K. S., LIANG, W., FRANCIS, W. L., & NICOLELLA, D. P. (2010): A multiscale modeling approach to scaffold design and property prediction. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **3** (8): 584–593.
- CHANDRA, S. S., DOWLING, J. A., ENGSTROM, C., XIA, Y., PAPROKI, A., NEUBERT, A., ... FRIPP, J. (2018): A lightweight rapid application development framework for biomedical image analysis. – *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **164** : 193–205.
- CHANG, W. G., & NIKLASON, L. E. (2017): A short discourse on vascular tissue engineering. – *Npj Regenerative Medicine*, **2** (1): 1–8.
- CHAO, P., CONRAD, B. P., LEWIS, D. D., HORODYSKI, M., & POZZI, A. (2013): Effect of plate working length on plate stiffness and cyclic fatigue life in a cadaveric femoral fracture gap model stabilized with a 12-hole 2.4 mm locking compression plate. – *BMC Veterinary Research*, **9** : 125.
- CHAUDHRY, H., SCHLEIP, R., JI, Z., BUKIET, B., MANEY, M., & FINDLEY, T. (2008): Three-Dimensional Mathematical Model for Deformation of Human Fasciae in Manual Therapy. – *Journal of Osteopathic Medicine*, **108** (8): 379–390.
- CHAUVELOT, J., LAURENT, C., LE COZ, G., JEHL, J.-P., TRAN, N., SZCZETYNSKA, M., ... PARIETTI-WINKLER, C. (2020): Morphological validation of a novel bi-material 3D-printed model of temporal bone for middle ear surgery education. – *Annals of Translational Medicine*, **8** (6). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7186742/>

- CHEIKHO, K., LAURENT, C., & GANGHOFFER, J. F. (2021): An advanced method to design graded cylindrical scaffolds with versatile effective cross-sectional mechanical properties. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **104887**.
- CHEN, C. S. (2008): Mechanotransduction – a field pulling together? – *Journal of Cell Science*, **121** (20): 3285–3292.
- CHEN, G., ATEN, Q. T., ZIRBEL, S., JENSEN, B. D., & HOWELL, L. L. (2009): A Tristable Mechanism Configuration Employing Orthogonal Compliant Mechanisms. – *Journal of Mechanisms and Robotics*, **2** (1). Retrieved from <https://doi.org/10.1115/1.4000529>
- CHEN, S., CHEN, J., ZHANG, X., LI, Z.-Y., & LI, J. (2020): Kirigami/origami: unfolding the new regime of advanced 3D microfabrication/nanofabrication with “folding”. – *Light: Science & Applications*, **9** (1): 75.
- CHEN, T., MUELLER, J., & SHEA, K. (2017): Integrated Design and Simulation of Tunable, Multi-State Structures Fabricated Monolithically with Multi-Material 3D Printing. – *Scientific Reports*, **7** (1): 45671.
- CHEN, Y., ZHOU, S., & LI, Q. (2011): Microstructure design of biodegradable scaffold and its effect on tissue regeneration. – *Biomaterials*, **32** (22): 5003–5014.
- CHENG, A., SCHWARTZ, Z., KAHN, A., LI, X., SHAO, Z., SUN, M., ... CHEN, H. (2019): Advances in Porous Scaffold Design for Bone and Cartilage Tissue Engineering and Regeneration. – *Tissue Engineering. Part B, Reviews*, **25** (1): 14–29.
- CHENG, V. W. T., & SCREEN, H. R. C. (2007): The micro-structural strain response of tendon. – *Journal of Materials Science*, **42** (21): 8957–8965.
- CHERNAK, L. A., & THELEN, D. G. (2012): Tendon motion and strain patterns evaluated with two-dimensional ultrasound elastography. – *Journal of Biomechanics*, **45** (15): 2618–2623.
- CHEUNG, H.-Y., LAU, K.-T., LU, T.-P., & HUI, D. (2007): A critical review on polymer-based bio-engineered materials for scaffold development. – *Composites Part B: Engineering*, **38** (3): 291–300.
- CLAY, J.-C., RUBOD, C., BRIEU, M., BOUKERROU, M., FASEL, J., & COSSON, M. (2010): Biomechanical properties of prolapsed or non-prolapsed vaginal tissue: impact on genital prolapse surgery. – *International Urogynecology Journal*, **21** (12): 1535–1538.
- COIRIER, J., & NADOT-MARTIN, C. (2013): *Mécanique des milieux continus - 4e édition: Cours et exercices corrigés* (4e édition). 512 pp.; (Dunod).
- COOPER, J. A., LU, H. H., KO, F. K., FREEMAN, J. W., & LAURENCIN, C. T. (2005): Fiber-based tissue-engineered scaffold for ligament replacement: design considerations and in vitro evaluation. – *Biomaterials*, **26** (13): 1523–1532.
- CORE, A., KOPP, J.-B., GIRARDOT, J., & VIOT, P. (2018): Dynamic energy release rate evaluation of rapid crack propagation in discrete element analysis. – *International Journal of Fracture*, **214** (1): 17–28.
- COSSON, M., RUBOD, C., VALLET, A., WITZ, J.-F., & BRIEU, M. (2011): Modélisation biomécanique des mobilités des organes pelviens : vers une médecine personnalisée – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. – *Bulletins de l'Académie Nationale de Médecine*, **195** (8): 1869–1883.
- COSTA, R. R., & MANO, J. F. (2014): Polyelectrolyte multilayered assemblies in biomedical technologies. – *Chemical Society Reviews*, **43** (10): 3453–3479.
- COUTEAU, B., PAYAN, Y., & LAVALLEE, S. (2000): The mesh-matching algorithm: an automatic 3D mesh generator for finite element structures. – *Journal of Biomechanics*, **33** (8): 1005–1009.
- COWIN, S.C. (2001): *Bone mechanics handbook* (CRC Press). (Taylor & Francis).
- COWIN, STEPHEN C. (1985): The relationship between the elasticity tensor and the fabric tensor. – *Mechanics of Materials*, **4** (2): 137–147.
- COWIN, STEPHEN C. (1999): Bone poroelasticity. – *Journal of Biomechanics*, **32** (3): 217–238.
- CRESPO, J., LATORRE, M., & MONTANS, F. J. (2017): WYPIWYG hyperelasticity for isotropic, compressible materials. – *Computational Mechanics*, **59** (1): 73–92.
- CROFTS, J. F., ATTILAKOS, G., READ, M., SIBANDA, T., & DRAYCOTT, T. J. (2005): Shoulder dystocia training using a new birth training mannequin. – *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **112** (7): 997–999.
- CUNDALL, P. A., & STRACK, O. D. L. (1979): A discrete numerical model for granular assemblies. – *Géotechnique*, **29** (1): 47–65.
- CURNIER, A., HE, Q.-C., & ZYSSET, P. (1994): Conewise linear elastic materials. – *Journal of Elasticity*, **37** (1): 1–38.
- D’OTREPPE, V., BOMAN, R., & PONTHOT, J.-P. (2012): Generating smooth surface meshes from multi-region medical images. – *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, **28** (6–7): 642–660.
- DAPAAH, D., BADAOU, R., BAHMANI, A., MONTESANO, J., & WILLETT, T. (2020): Modelling the micro-damage process zone during cortical bone fracture. – *Engineering Fracture Mechanics*, **224** : 106811.
- DARGEL, J., GOTTER, M., MADER, K., PENNIG, D., KOEBKE, J., & SCHMIDT-WIETHOFF, R. (2007): Biomechanics of the anterior cruciate ligament and implications for surgical reconstruction. – *Strategies in Trauma and Limb Reconstruction*, **2** (1): 1–12.
- DAVIS, F. M., LUO, Y., AVRIL, S., DUPREY, A., & LU, J. (2016): Local mechanical properties of human ascending thoracic aneurysms. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **61** : 235–249.

- DEEPTHI, S., NIVEDHITHA SUNDARAM, M., DEEPTI KADAVAN, J., & JAYAKUMAR, R. (2016): Layered chitosan-collagen hydrogel/aligned PLLA nanofiber construct for flexor tendon regeneration. – *Carbohydrate Polymers*, **153** : 492–500.
- DELAEY, J., DUBRUEL, P., & VLIERBERGHE, S. V. (2020): Shape-Memory Polymers for Biomedical Applications. – *Advanced Functional Materials*, **30** (44): 1909047.
- DELLA CORTE, A., GIORGIO, I., & SCERRATO, D. (2020): A review of recent developments in mathematical modeling of bone remodeling. – *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, **234** (3): 273–281.
- DENG, F., LIU, L., LI, Z., & LIU, J. (2021): 3D printed Ti6Al4V bone scaffolds with different pore structure effects on bone ingrowth. – *Journal of Biological Engineering*, **15** (1): 4.
- DESHPANDE, V. S., ASHBY, M. F., & FLECK, N. A. (2001): Foam topology: bending versus stretching dominated architectures. – *Acta Materialia*, **49** (6): 1035–1040.
- DI, S., LIU, X., LIU, D., GONG, T., LU, L., & ZHOU, S. (2016a): A multifunctional porous scaffold with capacities of minimally invasive implantation, self-fitting and drug delivery. – *Materials Today Chemistry*, **1–2** : 52–62.
- DI, S., LIU, X., LIU, D., GONG, T., LU, L., & ZHOU, S. (2016b): A multifunctional porous scaffold with capacities of minimally invasive implantation, self-fitting and drug delivery. – *Materials Today Chemistry*, **1–2** : 52–62.
- DIALLO, M. N., MAYEUR, O., LECOMTE-GROSBRAS, P., PATROUX, L., WITZ, J. F., LESAFFRE, F., ... BRIEU, M. (2021): Simulation of the mobility of the pelvic system: influence of fascia between organs. – *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, **0** (0): 1–15.
- DIAS, M. R., FERNANDES, P. R., GUEDES, J. M., & HOLLISTER, S. J. (2012): Permeability analysis of scaffolds for bone tissue engineering. – *Journal of Biomechanics*, **45** (6): 938–944.
- DIDIER, P., PIOTROWSKI, B., LE COZ, G., JOSEPH, D., BRAVETTI, P., & LAHEURTE, P. (2020): Finite Element Analysis of the Stress Field in Peri-Implant Bone: A Parametric Study of Influencing Parameters and Their Interactions for Multi-Objective Optimization. – *Applied Sciences*, **10** (17): 5973.
- DISCHER, D. E., JANMEY, P., & WANG, Y. (2005): Tissue Cells Feel and Respond to the Stiffness of Their Substrate. – *Science*, **310** (5751): 1139–1143.
- DONATE, R., MONZON, M., & ALEMAN-DOMINGUEZ, M. E. (2020): Additive manufacturing of PLA-based scaffolds intended for bone regeneration and strategies to improve their biological properties. – *E-Polymers*, **20** (1): 571–599.
- DORMER, N. H., BERKLAND, C. J., & DETAMORE, M. S. (2010): Emerging Techniques in Stratified Designs and Continuous Gradients for Tissue Engineering of Interfaces. – *Annals of Biomedical Engineering*, **38** (6): 2121–2141.
- DRENCKHAN, W., WEAIRE, D., & COX, S. J. (2004): The demonstration of conformal maps with two-dimensional foams. – *European Journal of Physics*, **25** (3): 429.
- DUPREY, A., TRABELSI, O., VOLA, M., FAVRE, J.-P., & AVRIL, S. (2016): Biaxial rupture properties of ascending thoracic aortic aneurysms. – *Acta Biomaterialia*, **42** : 273–285.
- DUPUIS, O., MOREAU, R., PHAM, M. T., & REDARCE, T. (2009): Assessment of forceps blade orientations during their placement using an instrumented childbirth simulator. – *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **116** (2): 327–333.
- DURAN, D., KAYA, E., PEKEDIS, M., ŞENTÜRK, U., ERKEK, M., & YILDIZ, H. (2011): Applications of numerical methods in biomechanics. – *Journal of Biomechanics*, **44** : 15.
- DURO-ROYO, J., ZOLOTOVSKY, K., MOGAS-SOLDEVILA, L., VARSHNEY, S., OXMAN, N., BOYCE, M. C., & ORTIZ, C. (2015): MetaMesh: A hierarchical computational model for design and fabrication of biomimetic armored surfaces. – *Computer-Aided Design*, **60** : 14–27.
- DURVILLE, D. (2012): Contact-friction modeling within elastic beam assemblies: an application to knot tightening. – *Computational Mechanics*, **49** (6): 687–707.
- DURVILLE, D., BAYDOUN, I., MOUSTACAS, H., PERIE, G., & WIELHORSKI, Y. (2018): Determining the initial configuration and characterizing the mechanical properties of 3D angle-interlock fabrics using finite element simulation. – *International Journal of Solids and Structures*, **154** : 97–103.
- DUTHON, V. B., BAREA, C., ABRASSART, S., FASEL, J. H., FRITSCHY, D., & MENETREY, J. (2005): Anatomy of the anterior cruciate ligament. – *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, **14** (3): 204–213.
- EGAN, P. F., SHEA, K. A., & FERGUSON, S. J. (2018): Simulated tissue growth for 3D printed scaffolds. – *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, **17** (5): 1481–1495.
- EGGERSMANN, R., KIRCHDOERFER, T., REESE, S., STAINIER, L., & ORTIZ, M. (2019): Model-Free Data-Driven inelasticity. – *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, **350** : 81–99.
- ELOMAA, L., TEIXEIRA, S., HAKALA, R., KORHONEN, H., GRIJPMMA, D. W., & SEPPÄLÄ, J. V. (2011): Preparation of poly(ϵ -caprolactone)-based tissue engineering scaffolds by stereolithography. – *Acta Biomaterialia*, **7** (11): 3850–3856.
- EMBER, K. J. I., HOEVE, M. A., MCAUGHTRIE, S. L., BERGHOLT, M. S., DWYER, B. J., STEVENS, M. M., ... CAMPBELL, C. J. (2017): Raman spectroscopy and regenerative medicine: a review. – *Npj Regenerative Medicine*, **2** (1): 1–10.

- ENGLER, A. J., SEN, S., SWEENEY, H. L., & DISCHER, D. E. (2006): Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. – *Cell*, **126** (4): 677–689.
- FABER, H., SOEST, A. J. VAN, & KISTEMAKER, D. A. (2018): Inverse dynamics of mechanical multibody systems: An improved algorithm that ensures consistency between kinematics and external forces. – *PLOS ONE*, **13** (9): e0204575.
- FALLAND-CHEUNG, L., SCHOLZE, M., LOZANO, P. F., ONDRUSCHKA, B., TONG, D. C., BRUNTON, P. A., ... HAMMER, N. (2018): Mechanical properties of the human scalp in tension. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **84** : 188–197.
- FAN, H., LIU, H., TOH, S. L., & GOH, J. C. H. (2009): Anterior cruciate ligament regeneration using mesenchymal stem cells and silk scaffold in large animal model. – *Biomaterials*, **30** (28): 4967–4977.
- FAN, H., LIU, H., WONG, E. J. W., TOH, S. L., & GOH, J. C. H. (2008): In vivo study of anterior cruciate ligament regeneration using mesenchymal stem cells and silk scaffold. – *Biomaterials*, **29** (23): 3324–3337.
- FAN, Y.-B., LI, P., ZENG, L., & HUANG, X.-J. (2008): Effects of mechanical load on the degradation of poly(D,L-lactic acid) foam. – *Polymer Degradation and Stability*, **93** (3): 677–683.
- FEERICK, E. M., LIU, X. (CHERYL), & MCGARRY, P. (2013): Anisotropic mode-dependent damage of cortical bone using the extended finite element method (XFEM). – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **20** : 77–89.
- FERGUSON, V. L., AYERS, R. A., BATEMAN, T. A., & SIMSKE, S. J. (2003): Bone development and age-related bone loss in male C57BL/6J mice. – *Bone*, **33** (3): 387–398.
- FINDLEY, T., CHAUDHRY, H., STECCO, A., & ROMAN, M. (2012): Fascia research – A narrative review. – *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, **16** (1): 67–75.
- FONG, C. (2019): Analytical Methods for Squaring the Disc. – ArXiv:1509.06344 [Math]. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1509.06344>
- FREEMAN, J. W., WOODS, M. D., & LAURENCIN, C. T. (2007): Tissue Engineering of the Anterior Cruciate Ligament Using a Braid-Twist Scaffold Design. – *Journal of Biomechanics*, **40** (9): 2029–2036.
- FROST, H. M. (1992): Perspectives: bone's mechanical usage windows. – *Bone and Mineral*, **19** (3): 257–271.
- FUNG, D. T., WANG, V. M., ANDARAWIS-PURI, N., BASTA-PLJAKIC, J., LI, Y., LAUDIER, D. M., ... FLATOW, E. L. (2010): Early response to tendon fatigue damage accumulation in a novel in vivo model. – *Journal of Biomechanics*, **43** (2): 274–279.
- FUNG, D. T., WANG, V. M., LAUDIER, D. M., SHINE, J. H., BASTA-PLJAKIC, J., JEPSEN, K. J., ... FLATOW, E. L. (2009): Subrupture tendon fatigue damage. – *Journal of Orthopaedic Research*, **27** (2): 264–273.
- FUNG, Y. C. (1981): *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*. New York (Springer-Verlag). Retrieved from <https://www.springer.com/gp/book/9781475717525>
- GACHON, B., FRITEL, X., PIERRE, F., & NORDEZ, A. (2020): In vivo assessment of the elastic properties of women's pelvic floor during pregnancy using shear wave elastography: design and protocol of the ELASTOPELV study. – *BMC Musculoskeletal Disorders*, **21** (1): 305.
- GACHON, B., NORDEZ, A., PIERRE, F., & FRITEL, X. (2019): Tissue biomechanical behavior should be considered in the risk assessment of perineal trauma at childbirth. – *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **300** (6): 1821–1826.
- GANGHOFFER, J. F., LAURENT, C., MAURICE, G., RAHOUADI, R., & WANG, X. (2016): Nonlinear viscous behavior of the tendon's fascicles from the homogenization of viscoelastic collagen fibers. – *European Journal of Mechanics - A/Solids*, **59** : 265–279.
- GANGHOFFER, J. F., & REDA, H. (2021): A variational approach of homogenization of heterogeneous materials towards second gradient continua. – *Mechanics of Materials*, **158** : 103743.
- GANS, I., RETZKY, J. S., JONES, L. C., & TANAKA, M. J. (2018): Epidemiology of Recurrent Anterior Cruciate Ligament Injuries in National Collegiate Athletic Association Sports: The Injury Surveillance Program, 2004-2014. – *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, **6** (6): 2325967118777823.
- GARCIA, D., ZYSSET, P. K., CHARLEBOIS, M., & CURNIER, A. (2009): A three-dimensional elastic plastic damage constitutive law for bone tissue. – *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, **8** (2): 149–165.
- GASTALDI, D., SASSI, V., PETRINI, L., VEDANI, M., TRASATTI, S., & MIGLIAVACCA, F. (2011): Continuum damage model for bioresorbable magnesium alloy devices — Application to coronary stents. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **4** (3): 352–365.
- GATELLIER, M.-A., DIT GAUTIER, E. J., MAYEUR, O., BRIEU, M., COSSON, M., & RUBOD, C. (2020): Complete 3 dimensional reconstruction of parturient pelvic floor. – *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, **49** (1): 101635.
- GE, Z., GOH, J. C. H., & LEE, E. H. (2005): Selection of cell source for ligament tissue engineering. – *Cell Transplantation*, **14** (8): 573–583.
- GERIS, L., LAMBRECHTS, T., CARLIER, A., & PAPANTONIOU, I. (2018): The future is digital: In silico tissue engineering. – *Current Opinion in Biomedical Engineering*, **6** : 92–98.
- GHASSEMI, T., SHAHROODI, A., EBRAHIMZADEH, M. H., MOUSAVIAN, A., MOVAFFAGH, J., & MORADI, A. (2018): Current Concepts in Scaffolding for Bone Tissue Engineering. – *Archives of Bone and Joint Surgery*, **6** (2): 90–99.

- GIANNITELLI, S. M., ACCOTO, D., TROMBETTA, M., & RAINER, A. (2014): Current trends in the design of scaffolds for computer-aided tissue engineering. – *Acta Biomaterialia*, **10** (2): 580–594.
- GIBSON, L. J. (2005): Biomechanics of cellular solids. – *Journal of Biomechanics*, **38** (3): 377–399.
- GIRARDOT, J., & DAU, F. (2016): A mesoscopic model using the discrete element method for impacts on dry fabrics. – *Matériaux & Techniques*, **104** (4): 408.
- GLAESER, G., & NACHTIGALL, W. (2019): *The Evolution and Function of Biological Macrostructures*. Berlin Heidelberg (Springer-Verlag). Retrieved from <http://www.springer.com/gp/book/9783662592908>
- GODA, I., ASSIDI, M., BELOUETTAR, S., & GANGHOFFER, J. F. (2012): A micropolar anisotropic constitutive model of cancellous bone from discrete homogenization. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **16** : 87–108.
- GODA, I., ASSIDI, M., & GANGHOFFER, J. F. (2013): A 3D elastic micropolar model of vertebral trabecular bone from lattice homogenization of the bone microstructure. – *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, **13** (1): 53–83.
- GODA, IBRAHIM, & GANGHOFFER, J.-F. (2015): Identification of couple-stress moduli of vertebral trabecular bone based on the 3D internal architectures. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **51** : 99–118.
- GODA, IBRAHIM, & GANGHOFFER, J.-F. (2016): Construction of first and second order grade anisotropic continuum media for 3D porous and textile composite structures. – *Composite Structures*, **141** : 292–327.
- GOH, J. T. W. (2002): Biomechanical Properties of Prolapsed Vaginal Tissue in Pre- and Postmenopausal Women. – *International Urogynecology Journal*, **13** (2): 76–79.
- GOLDMANN, W. H. (2012): Mechanotransduction in cells. – *Cell Biology International*, **36** (6): 567–570.
- GOLEC, K., PALIERNE, J.-F., ZARA, F., NICOLLE, S., & DAMIAND, G. (2020): Hybrid 3D mass-spring system for simulation of isotropic materials with any Poisson's ratio. – *The Visual Computer*, **36** (4): 809–825.
- GOLEC, KAROLINA (2018): *Hybrid 3D Mass Spring System for Soft Tissue Simulation*. Université Claude Bernard Lyon 1.
- GOORDYAL, D., ANDERSON, J., ALAZMANI, A., & CULMER, P. (2021): An engineering perspective of vacuum assisted delivery devices in obstetrics: A review. – *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H-Journal of Engineering in Medicine*, **235** (1): 3–16.
- GOULAM HOUSSEN, Y., GUSACHENKO, I., SCHANNE-KLEIN, M.-C., & ALLAIN, J.-M. (2011): Monitoring micrometer-scale collagen organization in rat-tail tendon upon mechanical strain using second harmonic microscopy. – *Journal of Biomechanics*, **44** (11): 2047–2052.
- GRAMFORT, A., LUESSI, M., LARSON, E., ENGEMANN, D. A., STROHMEIER, D., BRODBECK, C., ... HÄMÄLÄINEN, M. (2013): MEG and EEG data analysis with MNE-Python. – *Frontiers in Neuroscience*, **7** . Retrieved from <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2013.00267/full>
- GRAY, C. F., REDPATH, T. W., BAINTON, R., & SMITH, F. W. (2001): Magnetic resonance imaging assessment of a sinus lift operation using reoxidised cellulose (SurgicelR) as graft material. – *Clinical Oral Implants Research*, **12** (5): 526–530.
- GREDIAC, M., PIERRON, F., AVRIL, S., & TOUSSAINT, E. (2006): The virtual fields method for extracting constitutive parameters from full-field measurements: A review. – *Strain*, **42** (4): 233–253.
- GRYTZ, R., & MESCHKE, G. (2009): Constitutive modeling of crimped collagen fibrils in soft tissues. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **2** (5): 522–533.
- GUILAK, F., BUTLER, D. L., GOLDSTEIN, S. A., & BAAIJENS, F. P. T. (2014): Biomechanics and mechanobiology in functional tissue engineering. – *Journal of Biomechanics*, **47** (9): 1933–1940.
- GUIMBERTEAU, J. C., DELAGE, J. P., MCGROUTHER, D. A., & WONG, J. K. F. (2010): The microvacuolar system: how connective tissue sliding works. – *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, **35** (8): 614–622.
- GUIMBERTEAU, J.-C. (2012): Approche endoscopique des aponévroses. Continuité fibrillaire dans les fascia et aponévroses. – *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, **57** (5): 465–466.
- GUIMBERTEAU, J.-C., DELAGE, J.-P., & WONG, J. (2010): The role and mechanical behavior of the connective tissue in tendon sliding. – *Chirurgie de La Main*, **29** (3): 155–166.
- GUO, C.-L., HARRIS, N. C., WIJERATNE, S. S., FREY, E. W., & KIANG, C.-H. (2013): Multiscale mechanobiology: mechanics at the molecular, cellular, and tissue levels. – *Cell & Bioscience*, **3** (1): 25.
- GUPTA, H. S., SETO, J., KRAUSS, S., BOESECKE, P., & SCREEN, H. R. C. (2010): In situ multi-level analysis of viscoelastic deformation mechanisms in tendon collagen. – *Journal of Structural Biology*, **169** (2): 183–191.
- GUYOT, Y., PAPANTONIOU, I., CHAI, Y. C., VAN BAELE, S., SCHROOTEN, J., & GERIS, L. (2014): A computational model for cell/ECM growth on 3D surfaces using the level set method: a bone tissue engineering case study. – *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, **13** (6): 1361–1371.
- GUYOT, Y., PAPANTONIOU, I., LUYTEN, F. P., & GERIS, L. (2016): Coupling curvature-dependent and shear stress-stimulated neotissue growth in dynamic bioreactor cultures: a 3D computational model of a complete scaffold. – *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, **15** (1): 169–180.
- HA, C. S., LAKES, R. S., & PLESHA, M. E. (2018): Design, fabrication, and analysis of lattice exhibiting energy absorption via snap-through behavior. – *Materials & Design*, **141** : 426–437.

- HADI, M. F., & BAROCAS, V. H. (2013): Microscale fiber network alignment affects macroscale failure behavior in simulated collagen tissue analogs. – *Journal of Biomechanical Engineering*, **135** (2): 021026.
- HAMBLI, R. (2011): Apparent damage accumulation in cancellous bone using neural networks. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **4** (6): 868–878.
- HAMBLI, R. (2013): A quasi-brittle continuum damage finite element model of the human proximal femur based on element deletion. – *Medical & Biological Engineering & Computing*, **51** (1–2): 219–231.
- HAMBLI, R., & ALLAOUI, S. (2013): A robust 3D finite element simulation of human proximal femur progressive fracture under stance load with experimental validation. – *Annals of Biomedical Engineering*, **41** (12): 2515–2527.
- HAMBLI, R., BETTAMER, A., & ALLAOUI, S. (2012): Finite element prediction of proximal femur fracture pattern based on orthotropic behaviour law coupled to quasi-brittle damage. – *Medical Engineering & Physics*, **34** (2): 202–210.
- HAMBLI, R., FRIKHA, S., TOUMI, H., & TAVARES, J. M. R. S. (2016): Finite element prediction of fatigue damage growth in cancellous bone. – *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, **19** (5): 563–570.
- HAMBLI, R., & THURNER, P. J. (2013a): Finite element prediction with experimental validation of damage distribution in single trabeculae during three-point bending tests. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **27** : 94–106.
- HAMBLI, R., & THURNER, P. J. (2013b): Finite element prediction with experimental validation of damage distribution in single trabeculae during three-point bending tests. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **27** : 94–106.
- HAMEDZADEH, A., GASSER, T. C., & FEDERICO, S. (2018): On the constitutive modelling of recruitment and damage of collagen fibres in soft biological tissues. – *European Journal of Mechanics - A/Solids*, **72** : 483–496.
- HARDY, A., CASABIANCA, L., ANDRIEU, K., BAVEREL, L., & NOAILLES, T. (2017): Complications following harvesting of patellar tendon or hamstring tendon grafts for anterior cruciate ligament reconstruction: Systematic review of literature. – *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, **103** (8, Supplement): S245–S248.
- HARLEY, B. A., LYNN, A. K., WISSNER-GROSS, Z., BONFIELD, W., YANNAS, I. V., & GIBSON, L. J. (2010a): Design of a multiphase osteochondral scaffold. II. Fabrication of a mineralized collagen–glycosaminoglycan scaffold. – *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **92A** (3): 1066–1077.
- HARLEY, B. A., LYNN, A. K., WISSNER-GROSS, Z., BONFIELD, W., YANNAS, I. V., & GIBSON, L. J. (2010b): Design of a multiphase osteochondral scaffold III: Fabrication of layered scaffolds with continuous interfaces. – *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **92A** (3): 1078–1093.
- HARRIS, E., LIU, Y., CUNNIFFE, G., MORRISSEY, D., CARROLL, S., MULHALL, K., & KELLY, D. J. (2017): Biofabrication of soft tissue templates for engineering the bone–ligament interface. – *Biotechnology and Bioengineering*, **114** (10): 2400–2411.
- HASSAN, M. H., OMAR, A. M., DASKALAKIS, E., HOU, Y., HUANG, B., STRASHNOV, I., ... BARTOLO, P. (2020): The Potential of Polyethylene Terephthalate Glycol as Biomaterial for Bone Tissue Engineering. – *Polymers*, **12** (12): 3045.
- HATZE, H. (1974): Letter: The meaning of the term 'biomechanics'. – *Journal of Biomechanics*, **7** (2): 189–190.
- HAWKINS, D., LUM, C., GAYDOS, D., & DUNNING, R. (2009): Dynamic creep and pre-conditioning of the Achilles tendon in-vivo. – *Journal of Biomechanics*, **42** (16): 2813–2817.
- HAYMAN, L. A., SHUKLA, V., LY, C., & TABER, K. H. (2003): Clinical and imaging anatomy of the scalp. – *Journal of Computer Assisted Tomography*, **27** (3): 454–459.
- HE, J., JIANG, N., QIN, T., ZHANG, W., LIU, Z., LIU, Y., & LI, D. (2017): Microfiber-reinforced nanofibrous scaffolds with structural and material gradients to mimic ligament-to-bone interface. – *Journal of Materials Chemistry B*, **5** (43): 8579–8590.
- HEINEN, S. G. H., GASHI, K., VAN DEN HEUVEL, D. A. F., DE VRIES, J. P. P. M., VAN DE VOSSE, F. N., DELHAAS, T., & HUBERTS, W. (2019): A Metamodeling Approach for Instant Severity Assessment and Uncertainty Quantification of Iliac Artery Stenoses. – *Journal of Biomechanical Engineering*, **142** (1). Retrieved from <https://doi.org/10.1115/1.4044502>
- HELGASON, B., PERILLI, E., SCHILEO, E., TADDEI, F., BRYNJOLFSSON, S., & VICECONTI, M. (2008): Mathematical relationships between bone density and mechanical properties: A literature review. – *Clinical Biomechanics*, **23** (2): 135–146.
- HESS, J. L., & SMITH, A. M. O. (1967): Calculation of potential flow about arbitrary bodies. – *Progress in Aerospace Sciences*, **8** : 1–138.
- HEVERAN, C. M., SCHURMAN, C. A., ACEVEDO, C., LIVINGSTON, E. W., HOWE, D., SCHAIBLE, E. G., ... FERGUSON, V. L. (2019): Chronic kidney disease and aging differentially diminish bone material and microarchitecture in C57Bl/6 mice. – *Bone*, **127** : 91–103.
- HEWETT, T. E., MYER, G. D., FORD, K. R., PATERNO, M. V., & QUATMAN, C. E. (2016): Mechanisms, prediction, and prevention of ACL injuries: Cut risk with three sharpened and validated tools. – *Journal of Orthopaedic Research*, **34** (11): 1843–1855.
- HILD, F., & ROUX, S. (2006): Digital Image Correlation: from Displacement Measurement to Identification of Elastic Properties – a Review. – *Strain*, **42** (2): 69–80.
- HILANEN-VAINIO, M. P., ORAVA, P. A., & SEPPÄLÄ, J. V. (1997): Properties of epsilon-caprolactone/DL-lactide (epsilon-CL/DL-LA) copolymers with a minor epsilon-CL content. – *Journal of Biomedical Materials Research*, **34** (1): 39–46.

- HOFFMEISTER, B. K., SMITH, S. R., HANDLEY, S. M., & RHO, J. Y. (2000): Anisotropy of Young's modulus of human tibial cortical bone. – *Medical and Biological Engineering and Computing*, **38** (3): 333–338.
- HOLLISTER, S. J. (2009): Scaffold design and manufacturing: from concept to clinic. – *Advanced Materials* (Deerfield Beach, Fla.), **21** (32–33): 3330–3342.
- HOLZAPFEL, G. A. (2000): *Nonlinear Solid Mechanics: A Continuum Approach for Engineering* (Wiley).
- HOLZAPFEL, G. A., & FERIDOONNEZHAD, B. (2017): Chapter 5 - Modeling of Damage in Soft Biological Tissues. – In: Y. PAYAN & J. OHAYON (eds.), *Biomechanics of Living Organs* (pp. 101–123). Oxford (Academic Press). Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128040096000055>
- HOLZAPFEL, G. A., GASSER, T. C., & OGDEN, R. W. (2000): A New Constitutive Framework for Arterial Wall Mechanics and a Comparative Study of Material Models. – *Journal of Elasticity and the Physical Science of Solids*, **61** (1): 1–48.
- HOLZAPFEL, G. A., GASSER, T. C., & OGDEN, R. W. (2004): Comparison of a Multi-Layer Structural Model for Arterial Walls With a Fung-Type Model, and Issues of Material Stability. – *Journal of Biomechanical Engineering*, **126** (2): 264–275.
- HOLZAPFEL, G. A., SOMMER, G., GASSER, C. T., & REGITNIG, P. (2005): Determination of layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with nonatherosclerotic intimal thickening and related constitutive modeling. – *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, **289** (5): H2048-2058.
- HOSSEINI, H. S., PAHR, D. H., & ZYSSET, P. K. (2012): Modeling and experimental validation of trabecular bone damage, softening and densification under large compressive strains. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **15** : 93–102.
- HUMPHREY, J., DUFRESNE, E., & SCHWARTZ, M. (2014): Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. – *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, **15** (12): 802–812.
- HUSSEIN, A. I., BARBONE, P. E., & MORGAN, E. F. (2012): Digital Volume Correlation for Study of the Mechanics of Whole Bones. – *Procedia IUTAM*, **4** : 116–125.
- INGBER, D. E. (2006): Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. – *The FASEB Journal*, **20** (7): 811–827.
- IONOV, L. (2015): Polymeric Actuators. – *Langmuir*, **31** (18): 5015–5024.
- ISAKSSON, H. (2012): Recent advances in mechanobiological modeling of bone regeneration. – *Mechanics Research Communications*, **42** : 22–31.
- ISAKSSON, H., VAN DONKELAAR, C. C., HUISKES, R., & ITO, K. (2006): Corroboration of mechanoregulatory algorithms for tissue differentiation during fracture healing: comparison with in vivo results. – *Journal of Orthopaedic Research*, **24** (5): 898–907.
- ISAKSSON, H., WILSON, W., VAN DONKELAAR, C. C., HUISKES, R., & ITO, K. (2006): Comparison of biophysical stimuli for mechano-regulation of tissue differentiation during fracture healing. – *Journal of Biomechanics*, **39** (8): 1507–1516.
- ISHIDA, S., NOJIMA, T., & HAGIWARA, I. (2014): Mathematical Approach to Model Foldable Conical Structures Using Conformal Mapping. – *Journal of Mechanical Design*, **136** (9). Retrieved from <https://doi.org/10.1115/1.4027848>
- ISHIDA, S., NOJIMA, T., & HAGIWARA, I. (2015): Design of Deployable Membranes Using Conformal Mapping. – *Journal of Mechanical Design*, **137** (6). Retrieved from <https://doi.org/10.1115/1.4030296>
- IWASAKI, Y., KAZAMA, J. J., YAMATO, H., MATSUGAKI, A., NAKANO, T., & FUKAGAWA, M. (2015): Altered material properties are responsible for bone fragility in rats with chronic kidney injury. – *Bone*, **81** : 247–254.
- JACKSON, L., & PACCHIANA, P. D. (2004): Common complications of fracture repair. – *Clinical Techniques in Small Animal Practice*.
- JACOB, F. (1977): Evolution and tinkering. – *Science*, **196** (4295): 1161–1166.
- JAKUS, A. E., GEISENDORFER, N. R., LEWIS, P. L., & SHAH, R. N. (2018): 3D-printing porosity: A new approach to creating elevated porosity materials and structures. – *Acta Biomaterialia*, **72** : 94–109.
- JANMEY, P. A., WINER, J. P., MURRAY, M. E., & WEN, Q. (2009): The hard life of soft cells. – *Cell Motility and the Cytoskeleton*, **66** (8): 597–605.
- JEAN, A., & ENGELMAYR, G. C. (2010): Finite element analysis of an accordion-like honeycomb scaffold for cardiac tissue engineering. – *Journal of Biomechanics*, **43** (15): 3035–3043.
- JEANDITGAUTIER, E., MAYEUR, O., BRIEU, M., LAMBLIN, G., RUBOD, C., & COSSON, M. (2016): Mobility and stress analysis of different surgical simulations during a sacral colpopexy, using a finite element model of the pelvic system. – *International Urogynecology Journal*, **27** (6): 951–957.
- JEONG, D., YUN, A., & KIM, J. (2012): Mathematical model and numerical simulation of the cell growth in scaffolds. – *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, **11** (5): 677–688.
- JEONG, S. I., KIM, B.-S., KANG, S. W., KWON, J. H., LEE, Y. M., KIM, S. H., & KIM, Y. H. (2004): In vivo biocompatibility and degradation behavior of elastic poly(L-lactide-co-epsilon-caprolactone) scaffolds. – *Biomaterials*, **25** (28): 5939–5946.
- JEUNECHAMPS, P.-P., & PONTHOT, J.-P. (2013): An efficient 3D implicit approach for the thermomechanical simulation of elastic-viscoplastic materials submitted to high strain rate and damage. – *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, **94** (10): 920–960.

- JIANG, H., QIAN, X., CARROLI, G., & GARNER, P. (2017): Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth. – Cochrane Database of Systematic Reviews, (2). Retrieved from <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000081.pub3/full>
- JIANG, M., LAWSON, Z. T., EREL, V., PERVERE, S., NAN, T., ROBBINS, A. B., ... MORENO, M. R. (2020): Clamping soft biologic tissues for uniaxial tensile testing: A brief survey of current methods and development of a novel clamping mechanism. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **103** : 103503.
- JIANG, X., AUSTIN, P. F., NIEDERHOFF, R. A., MANSON, S. R., RIEHM, J. J., COOK, B. L., ... WEINTRAUB, S. J. (2009): Mechanoregulation of Proliferation. – *Molecular and Cellular Biology*, **29** (18): 5104–5114.
- JIANG, Z., WITZ, J.-F., LECOMTE-GROSBAS, P., DEQUIDT, J., COTIN, S., RUBOD, C., ... BRIEU, M. (2017): Multiorgan motion tracking in dynamic magnetic resonance imaging for evaluation of pelvic system mobility and shear strain. – *Strain*, **53** (2): e12224.
- JIANG, ZHIFAN, MAYEUR, O., WITZ, J.-F., LECOMTE-GROSBAS, P., DEQUIDT, J., COSSON, M., ... BRIEU, M. (2019): Virtual image correlation of magnetic resonance images for 3D geometric modelling of pelvic organs. – *Strain*, **55** (3): e12305.
- JONES, A. C., ARNS, C. H., HUTMACHER, D. W., MILTHORPE, B. K., SHEPPARD, A. P., & KNACKSTEDT, M. A. (2009): The correlation of pore morphology, interconnectivity and physical properties of 3D ceramic scaffolds with bone ingrowth. – *Biomaterials*, **30** (7): 1440–1451.
- JONES, R. S., NAWANA, N. S., PEARCY, M. J., LEARMONTH, D. J. A., BICKERSTAFF, D. R., COSTI, J. J., & PATERSON, R. S. (1995): Mechanical properties of the human anterior cruciate ligament. – *Clinical Biomechanics*, **10** (7): 339–344.
- JØRGENSEN, P. H., BAK, B., & ANDREASSEN, T. T. (1991): Mechanical properties and biochemical composition of rat cortical femur and tibia after long-term treatment with biosynthetic human growth hormone. – *Bone*, **12** (5): 353–359.
- JUNGMANN, R., SZABO, M. E., SCHITTER, G., YUE-SING TANG, R., VASHISHTH, D., HANSMA, P. K., & THURNER, P. J. (2011): Local strain and damage mapping in single trabeculae during three-point bending tests. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **4** (4): 523–534.
- KAHN, C. J. F., DUMAS, D., ARAB-TEHRANY, E., MARIE, V., TRAN, N., WANG, X., & CLEYMAND, F. (2013): Structural and mechanical multi-scale characterization of white New-Zealand rabbit Achilles tendon. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **26** : 81–89.
- KAHN, C. J. F., VAQUETTE, C., RAHOUADJ, R., & WANG, X. (2008): A novel bioreactor for ligament tissue engineering. – *Bio-Medical Materials and Engineering*, **18** (4–5): 283–287.
- KAHN, C. J. F., WANG, X., & RAHOUADJ, R. (2010): Nonlinear Model for Viscoelastic Behavior of Achilles Tendon. – *Journal of Biomechanical Engineering*, **132** (111002). Retrieved from <https://doi.org/10.1115/1.4002552>
- KAIPATUR, N. R., MURSHED, M., & MCKEE, M. D. (2008): Matrix Gla Protein Inhibition of Tooth Mineralization. – *Journal of Dental Research*, **87** (9): 839–844.
- KANG, H., LIN, C.-Y., & HOLLISTER, S. J. (2010): Topology optimization of three dimensional tissue engineering scaffold architectures for prescribed bulk modulus and diffusivity. – *Structural and Multidisciplinary Optimization*, **42** (4): 633–644.
- KARATHANASOPOULOS, N., DOS REIS, F., REDA, H., & GANGHOFFER, J.-F. (2018): Computing the effective bulk and normal to shear properties of common two-dimensional architected materials. – *Computational Materials Science*, **154** : 284–294.
- KARMANI, S., & EMBER, T. (2004): The anterior cruciate ligament—II. – *Current Orthopaedics*, **18** (1): 49–57.
- KAUL, H., CUI, Z., & VENTIKOS, Y. (2013): A Multi-Paradigm Modeling Framework to Simulate Dynamic Reciprocity in a Bioreactor. – *PLOS ONE*, **8** (3): e59671.
- KEAVENY, T. M., WACHTEL, E. F., FORD, C. M., & HAYES, W. C. (1994): Differences between the tensile and compressive strengths of bovine tibial trabecular bone depend on modulus. – *Journal of Biomechanics*, **27** (9): 1137–1146.
- KENNEDY, J. C., HAWKINS, R. J., WILLIS, R. B., & DANYLCHUCK, K. D. (1976): Tension studies of human knee ligaments. Yield point, ultimate failure, and disruption of the cruciate and tibial collateral ligaments. – *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, **58** (3): 350–355.
- KIM, S.-H., LEE, H. R., YU, S. J., HAN, M.-E., LEE, D. Y., KIM, S. Y., ... HWANG, N. S. (2015): Hydrogel-laden paper scaffold system for origami-based tissue engineering. – *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112** (50): 15426–15431.
- KIRCHDOERFER, T., & ORTIZ, M. (2016): Data-driven computational mechanics. – *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, **304** : 81–101.
- KIRILOVA, M., STOYTICHEV, S., PASHKOULEVA, D., & KAVARDZHNIKOV, V. (2011): Experimental study of the mechanical properties of human abdominal fascia. – *Medical Engineering & Physics*, **33** (1): 1–6.
- KIROLLES, S., HAIKAL, F. A., SAADEH, F. A., ABUL-HASSAN, H., & EL-BAKAURY, A. R. (1992): Facial layers of the scalp. A study of 48 cadaveric dissections. – *Surgical and Radiologic Anatomy*, **14** (4): 331–333.
- KLINGLER, W., VELDERS, M., HOPPE, K., PEDRO, M., & SCHLEIP, R. (2014): Clinical Relevance of Fascial Tissue and Dysfunctions. – *Current Pain and Headache Reports*, **18** (8): 439.

- KOH, Y.-G., LEE, J.-A., KIM, Y. S., LEE, H. Y., KIM, H. J., & KANG, K.-T. (2019): Optimal mechanical properties of a scaffold for cartilage regeneration using finite element analysis. – *Journal of Tissue Engineering*, **10** : 2041731419832133.
- KOLKEN, H. M. A., JANBAZ, S., LEEFLANG, S. M. A., LIETAERT, K., WEINANS, H. H., & ZADPOOR, A. A. (2018): Rationally designed meta-implants: a combination of auxetic and conventional meta-biomaterials. – *Materials Horizons*, **5** (1): 28–35.
- KOLKEN, H. M. A., LIETAERT, K., VAN DER SLOTEN, T., POURAN, B., MEYNEN, A., VAN LOOCK, G., ... ZADPOOR, A. A. (2020): Mechanical performance of auxetic meta-biomaterials. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **104** : 103658.
- KONDO, E., MERICAN, A. M., YASUDA, K., & AMIS, A. A. (2011): Biomechanical comparison of anatomic double-bundle, anatomic single-bundle, and nonanatomic single-bundle anterior cruciate ligament reconstructions. – *The American Journal of Sports Medicine*, **39** (2): 279–288.
- KONGSGAARD, M., NIELSEN, C. H., HEGNSVAD, S., AAGAARD, P., & MAGNUSSON, S. P. (2011): Mechanical properties of the human Achilles tendon, in vivo. – *Clinical Biomechanics*, **26** (7): 772–777.
- KORNAK, U. (2011): Animal models with pathological mineralization phenotypes. – *Joint Bone Spine*, **78** (6): 561–567.
- KOT, M., & NAGAHASHI, H. (2017): Mass spring models with adjustable Poisson's ratio. – *Visual Computer*, **33** (3): 283–291.
- KOT, M., NAGAHASHI, H., & SZYMCAK, P. (2015): Elastic moduli of simple mass spring models. – *Visual Computer*, **31** (10): 1339–1350.
- KRAFFT, C., & POPP, J. (2015): The many facets of Raman spectroscopy for biomedical analysis. – *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **407** (3). Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428454/>
- KROFTA, L., HAVELKOVA, L., URBANKOVA, I., KRČMAR, M., HYNČIK, L., & FEYEREISL, J. (2017): Finite element model focused on stress distribution in the levator ani muscle during vaginal delivery. – *International Urogynecology Journal*, **28** (2): 275–284.
- KROON, M., & HOLZAPFEL, G. A. (2008): A new constitutive model for multi-layered collagenous tissues. – *Journal of Biomechanics*, **41** (12): 2766–2771.
- KUMAR, K., MOGHA, I. V., AITHAL, H. P., KINJAVDEKAR, P., AMARPAL, SINGH, G. R., ... KUSHWAHA, R. B. (2007): Occurrence and pattern of long bone fractures in growing dogs with normal and osteopenic bones. – *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*, **54** (9): 484–490.
- KURIBAYASHI, K., TSUCHIYA, K., YOU, Z., TOMUS, D., UMEMOTO, M., ITO, T., & SASAKI, M. (2006): Self-deployable origami stent grafts as a biomedical application of Ni-rich TiNi shape memory alloy foil. – *Materials Science and Engineering: A*, **419** (1): 131–137.
- LACROIX, D., & PRENDERGAST, P. J. (2002): A mechano-regulation model for tissue differentiation during fracture healing: analysis of gap size and loading. – *Journal of Biomechanics*, **35** (9): 1163–1171.
- LACROIX, DAMIEN, PLANELL, J. A., & PRENDERGAST, P. J. (2009): Computer-aided design and finite-element modelling of biomaterial scaffolds for bone tissue engineering. – *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, **367** (1895): 1993–2009.
- LAKE, S. P., MILLER, K. S., ELLIOTT, D. M., & SOSLOWSKY, L. J. (2010): Tensile properties and fiber alignment of human supraspinatus tendon in the transverse direction demonstrate inhomogeneity, nonlinearity, and regional isotropy. – *Journal of Biomechanics*, **43** (4): 727–732.
- LAMOTHE, J. M., HEPPLE, R. T., & ZERNICKE, R. F. (2003): Selected contribution: Bone adaptation with aging and long-term caloric restriction in Fischer 344 x Brown-Norway F1-hybrid rats. – *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, **95** (4): 1739–1745.
- LANGE, N., HÜTTER, G., & KIEFER, B. (2021): An efficient monolithic solution scheme for FE2 problems. – *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, **382** : 113886.
- LANGFORD, T., MOHAMMED, A., ESSA, K., ELSHAER, A., & HASSANIN, H. (2021): 4D Printing of Origami Structures for Minimally Invasive Surgeries Using Functional Scaffold. – *Applied Sciences*, **11** (1): 332.
- LAROSE, A. E., DAKIW-PIACESKI, A., BARBIER, M. A., LAROCHE, D., GAUVIN, R., CARUSO, M., ... GERMAIN, L. (2020): Peel Test to Assess the Adhesion Strength of the Dermal–Epidermal Junction in Tissue-Engineered Skin. – *Tissue Engineering Part C: Methods*, **26** (3): 180–189.
- LATORRE, M. (2020): Modeling biological growth and remodeling: Contrasting methods, contrasting needs. – *Current Opinion in Biomedical Engineering*, **15** : 26–31.
- LATORRE, M., & MONTANS, F. J. (2013): Extension of the Sussman–Bathe spline-based hyperelastic model to incompressible transversely isotropic materials. – *Computers & Structures*, **122** : 13–26.
- LATORRE, M., & MONTANS, F. J. (2014): What-You-Prescribe-Is-What-You-Get orthotropic hyperelasticity. – *Computational Mechanics*, **53** (6): 1279–1298.
- LATORRE, M., & MONTANS, F. J. (2020): Experimental data reduction for hyperelasticity. – *Computers & Structures*, **232** : 105919.
- LAURENT, C., BÖHME, B., MENGONI, M., D'OTREPPE, V., BALLIGAND, M., & PONTHOT, J.-P. (2016a): Prediction of the mechanical response of canine humerus to three-point bending using subject-specific finite element modelling. – *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, **230** (7): 639–649.

- LAURENT, C., BÖHME, B., MENGONI, M., D'OTREPPE, V., BALLIGAND, M., & PONTHOT, J.-P. (2016b): Prediction of the mechanical response of canine humerus to three-point bending using subject-specific finite element modelling. – Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, Journal of Engineering in Medicine, **230** (7): 639–649.
- LAURENT, C., BÖHME, B., VERWAERDE, J., PAPELEUX, L., PONTHOT, J.-P., & BALLIGAND, M. (2020): Effect of orthopedic implants on canine long bone compression stiffness: a combined experimental and computational approach. – Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine, **234** (3): 255–264.
- LAURENT, C., DURVILLE, D., MAINARD, D., GANGHOFFER, J.-F., & RAHOUADI, R. (2012): A multilayer braided scaffold for Anterior Cruciate Ligament: Mechanical modeling at the fiber scale. – Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, **12** : 184–196.
- LAURENT, C., DURVILLE, D., VAQUETTE, C., RAHOUADI, R., & GANGHOFFER, J.-F. (2013): Computer-Aided Tissue Engineering: Application to the Case of Anterior Cruciate Ligament Repair. – In: P. LECCA (ed.), *Biomechanics of Cells and Tissues: Experiments, Models and Simulations* (pp. 1–44). Dordrecht (Springer Netherlands). Retrieved from https://doi.org/10.1007/978-94-007-5890-2_1
- LAURENT, C., GANGHOFFER, J.-F., BABIN, J., SIX, J.-L., WANG, X., & RAHOUADI, R. (2011): Morphological characterization of a novel scaffold for anterior cruciate ligament tissue engineering. – Journal of Biomechanical Engineering, **133** (6): 065001.
- LAURENT, C., GANGHOFFER, J.-F., & RAHOUADI, R. (2017): An Attempt to Predict the Preferential Cellular Orientation in Any Complex Mechanical Environment. – Bioengineering, **4** (1). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5590443/>
- LAURENT, C., JOLIVET, E., HODEL, J., DECO, P., & SKALLI, W. (2011): New method for 3D reconstruction of the human cranial vault from CT-scan data. – Medical Engineering & Physics, **33** (10): 1270–1275.
- LAURENT, C., LATIL, P., DURVILLE, D., RAHOUADI, R., GEINDREAU, C., ORGEAS, L., & GANGHOFFER, J.-F. (2014): Mechanical behaviour of a fibrous scaffold for ligament tissue engineering: finite elements analysis vs. X-ray tomography imaging. – Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, **40** : 222–233.
- LAURENT, C., LIU, X., DE ISLA, N., WANG, X., & RAHOUADI, R. (2018): Defining a scaffold for ligament tissue engineering: What has been done, and what still needs to be done. – Journal of Cellular Immunotherapy, **4** (1): 4–9.
- LAURENT, C., VAQUETTE, C., LIU, X., SCHMITT, J.-F., & RAHOUADI, R. (2018): Suitability of a PLCL fibrous scaffold for soft tissue engineering applications: A combined biological and mechanical characterisation. – Journal of Biomaterials Applications, **32** (9): 1276–1288.
- LAURENT, C., VAQUETTE, C., MARTIN, C., GUEDON, E., WU, X., DELCONTE, A., ... WANG, X. (2014): Towards a Tissue-Engineered Ligament: Design and Preliminary Evaluation of a Dedicated Multi-Chamber Tension-Torsion Bioreactor. – Processes, **2** (1): 167–179.
- LAUZERAL, N., BORZACCHIELLO, D., KUGLER, M., GEORGE, D., REMOND, Y., HOSTETTLER, A., & CHINESTA, F. (2019a): A model order reduction approach to create patient-specific mechanical models of human liver in computational medicine applications. – Computer Methods and Programs in Biomedicine, **170** : 95–106.
- LAUZERAL, N., BORZACCHIELLO, D., KUGLER, M., GEORGE, D., REMOND, Y., HOSTETTLER, A., & CHINESTA, F. (2019b): Shape parametrization of bio-mechanical finite element models based on medical images. – Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering: Imaging & Visualization, **7** (5–6): 480–489.
- LAZAR, M., & ANASTASSIADIS, C. (2008): Is incompressible elasticity a conformal field theory? – Comptes Rendus Mécanique, **336** (1): 163–169.
- LE, D. T., & MARIGO, J.-J. (2018): Second order homogenization of quasi-periodic structures. – Vietnam Journal of Mechanics, **40** (4): 325–348.
- LEAR, W., BLATTNER, C. M., MUSTOE, T. A., & KRUCZ, J. J. (2019): In vivo stress relaxation of human scalp. – Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, **97** : 85–89.
- LEBEE, A. (2015): From Folds to Structures, a Review. – International Journal of Space Structures, **30** (2): 55–74.
- LEE, H. G., PARK, J., YOON, S., LEE, C., & KIM, J. (2019): Mathematical Model and Numerical Simulation for Tissue Growth on Bioscaffolds. – Applied Sciences, **9** (19): 4058.
- LEE, S.-J., KANG, H.-W., PARK, J. K., RHIE, J.-W., HAHN, S. K., & CHO, D.-W. (2007): Application of microstereolithography in the development of three-dimensional cartilage regeneration scaffolds. – Biomedical Microdevices, **10** (2): 233–241.
- LEI, L., SONG, Y., & CHEN, R. (2007): Biomechanical properties of prolapsed vaginal tissue in pre- and postmenopausal women. – International Urogynecology Journal, **18** (6): 603–607.
- LEMAITRE, J., & CHABOCHE, J.-L. (1985): *Mécanique des matériaux solides* (Dunod). Retrieved from <https://www.eyrolles.com/Sciences/Livre/mecanique-des-materiaux-solides-9782100516230/>
- LENTHE, G. H. VAN, MALEFIJ, M. C. DE W., & HUISKES, R. (1997): Stress Shielding After Total Knee Replacement May Cause Bone Resorption in the Distal Femur. – Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume, **79-B** (1): 117–122.
- LEONG, K. F., CHUA, C. K., SUDARMADJI, N., & YEONG, W. Y. (2008): Engineering functionally graded tissue engineering scaffolds. – Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, **1** (2): 140–152.

- LEPAGE, J., COSSON, M., MAYEUR, O., BRIEU, M., & RUBOD, C. (2016): Pedagogical childbirth simulators: utility in obstetrics. – *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **197** : 41–47.
- LEROUX-BERGER, M., QUEGUINER, I., MACIEL, T. T., HO, A., RELAX, F., & KEMPF, H. (2011): Pathologic calcification of adult vascular smooth muscle cells differs on their crest or mesodermal embryonic origin. – *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, **26** (7): 1543–1553.
- LESMAN, A., BLINDER, Y., & LEVENBERG, S. (2010): Modeling of flow-induced shear stress applied on 3D cellular scaffolds: Implications for vascular tissue engineering. – *Biotechnology and Bioengineering*, **105** (3): 645–654.
- LI, G., DEFRAPE, L. E., RUBASH, H. E., & GILL, T. J. (2005): In vivo kinematics of the ACL during weight-bearing knee flexion. – *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, **23** (2): 340–344.
- LI, H., FAN, J., SUN, L., LIU, X., CHENG, P., & FAN, H. (2016): Functional regeneration of ligament-bone interface using a triphasic silk-based graft. – *Biomaterials*, **106** : 180–192.
- LI, JIAFANG, & LIU, Z. (2018): Focused-ion-beam-based nano-kirigami: from art to photonics. – *Nanophotonics*, **7** (10): 1637–1650.
- LI, JINGHUI, ZHANG, L., LV, S., LI, S., WANG, N., & ZHANG, Z. (2011): Fabrication of individual scaffolds based on a patient-specific alveolar bone defect model. – *Journal of Biotechnology*, **151** (1): 87–93.
- LI, JUNCHAO, ZHAO, Z., YAN, R., & YANG, Y. (2020): Mechanical properties of graded scaffolds developed by curve interference coupled with selective laser sintering. – *Materials Science and Engineering: C*, **116** : 111181.
- LIAO, B., XIA, R. F., LI, W., LU, D., & JIN, Z. M. (2021): 3D-Printed Ti6Al4V Scaffolds with Graded Triply Periodic Minimal Surface Structure for Bone Tissue Engineering. – *Journal of Materials Engineering and Performance*, **30** (7): 4993–5004.
- LIAO, B., XIA, R. F., LI, W., LU, D., & JIN, Z. M. (n.d.): 3D-Printed Ti6Al4V Scaffolds with Graded Triply Periodic Minimal Surface Structure for Bone Tissue Engineering. – *Journal of Materials Engineering and Performance*. Retrieved from <http://gateway.webofknowledge.com/gateway/Gateway.cgi?GWVersion=2&SrcAuth=DynamicDOIArticle&SrcApp=WOS&KeyAID=10.1007%2Fs11665-021-05580-z&DestApp=DOI&SrcAppSID=D12DBagHsMWxMFKALgf&SrcJTitle=JOURNAL+OF+MATERIALS+ENGINEERING+AND+PERFORMANCE&DestDOIRegistrantName=Springer-Verlag>
- LICCIARDONE, J. C., BUCHANAN, S., HENSEL, K. L., KING, H. H., FULDA, K. G., & STOLL, S. T. (2010): Osteopathic manipulative treatment of back pain and related symptoms during pregnancy: a randomized controlled trial. – *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **202** (1): 43.e1-43.e8.
- LIMMAHAKHUN, S., OLOYEDE, A., SITTHISERIPRATIP, K., XIAO, Y., & YAN, C. (2017): Stiffness and strength tailoring of cobalt chromium graded cellular structures for stress-shielding reduction. – *Materials & Design*, **114** : 633–641.
- LIN, C. Y., KIKUCHI, N., & HOLLISTER, S. J. (2004): A novel method for biomaterial scaffold internal architecture design to match bone elastic properties with desired porosity. – *Journal of Biomechanics*, **37** (5): 623–636.
- LINN, R. V., & OLIVEIRA, B. F. (2017): An analytical and numerical framework for evaluating axial compression of finite dimensional metallic foams by generalization of buckling effects. – *Mechanics of Advanced Materials and Structures*, **24** (16): 1343–1352.
- LIPINSKI, P., BARBAS, A., & BONNET, A.-S. (2013): Fatigue behavior of thin-walled grade 2 titanium samples processed by selective laser melting. Application to life prediction of porous titanium implants. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **28** : 274–290.
- LIU, F., MAO, Z., ZHANG, P., ZHANG, D. Z., JIANG, J., & MA, Z. (2018): Functionally graded porous scaffolds in multiple patterns: New design method, physical and mechanical properties. – *Materials & Design*, **160** : 849–860.
- LIU, H., AHLINDER, A., YASSIN, M. A., FINNE-WISTRAND, A., & GASSER, T. C. (2020): Computational and experimental characterization of 3D-printed PCL structures toward the design of soft biological tissue scaffolds. – *Materials & Design*, **188** : 108488.
- LIU, S., HU, B., ZHANG, Y., LI, W., & SONG, J. (2016): Minimally Invasive Surgery Combined with Regenerative Biomaterials in Treating Intra-Bony Defects: A Meta-Analysis. – *PLOS ONE*, **11** (1): e0147001.
- LIU TSANG, V., & BHATIA, S. N. (2004): Three-dimensional tissue fabrication. – *Advanced Drug Delivery Reviews*, **56** (11): 1635–1647.
- LIU, X., BALDIT, A., DE BROSSES, E., VELARD, F., CAUCHOIS, G., CHEN, Y., ... LAURENT, C. (2020): Characterization of Bone Marrow and Wharton's Jelly Mesenchymal Stromal Cells Response on Multilayer Braided Silk and Silk/PLCL Scaffolds for Ligament Tissue Engineering. – *Polymers*, **12** (9): 2163.
- LIU, X., LAURENT, C., DU, Q., TARGA, L., CAUCHOIS, G., CHEN, Y., ... DE ISLA, N. (2018): Mesenchymal stem cell interacted with PLCL braided scaffold coated with poly-L-lysine/hyaluronic acid for ligament tissue engineering. – *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, **106** (12): 3042–3052.
- LIU, Y. J., MUKHERJEE, S., NISHIMURA, N., SCHANZ, M., YE, W., SUTRADHAR, A., ... SAEZ, A. (2012): Recent Advances and Emerging Applications of the Boundary Element Method. – *Applied Mechanics Reviews*, **64** (3). Retrieved from <https://doi.org/10.1115/1.4005491>
- LIU, Y., LIU, W., & SU, X. (2013): Precise method to control elastic waves by conformal mapping. – *Theoretical and Applied Mechanics Letters*, **3** (2): 021012.

- LIVERANI, E., ROGATI, G., PAGANI, S., BROGINI, S., FORTUNATO, A., & CARAVAGGI, P. (2021): Mechanical interaction between additive-manufactured metal lattice structures and bone in compression: implications for stress shielding of orthopaedic implants. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **121** : 104608.
- LOGG, A., MARDAL, K.-A., & WELLS, G. (2012): *Automated Solution of Differential Equations by the Finite Element Method* (Vol. 84). Berlin, Heidelberg (Springer Berlin Heidelberg). Retrieved from <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-23099-8>
- LUBOZ, V., PROMAYON, E., CHAGNON, G., ALONSO, T., FAVIER, D., BARTHOD, C., & PAYAN, Y. (2012): Validation of a Light Aspiration Device for In Vivo Soft Tissue Characterization (LASTIC). – In: Y. PAYAN (ed.), *Soft Tissue Biomechanical Modeling for Computer Assisted Surgery* (pp. 243–256). Berlin, Heidelberg (Springer). Retrieved from https://doi.org/10.1007/8415_2012_123
- LUO, G., D'SOUZA, R., HOGUE, D., & KARSENTY, G. (1995): The matrix Gla protein gene is a marker of the chondrogenesis cell lineage during mouse development. – *Journal of Bone and Mineral Research*, **10** (2): 325–334.
- LUO, G., DUCY, P., MCKEE, M. D., PINERO, G. J., LOYER, E., BEHRINGER, R. R., & KARSENTY, G. (1997): Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. – *Nature*, **386** (6620): 78.
- LUQUE-SERON, J. A., & MEDINA-PORQUERES, I. (2016): Anterior Cruciate Ligament Strain In Vivo. – *Sports Health*, **8** (5): 451–455.
- LYNN, A. K., BEST, S. M., CAMERON, R. E., HARLEY, B. A., YANNAS, I. V., GIBSON, L. J., & BONFIELD, W. (2010): Design of a multiphase osteochondral scaffold. I. Control of chemical composition. – *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **92A** (3): 1057–1065.
- MA, D., WANG, Y., & DAI, W. (2018): Silk fibroin-based biomaterials for musculoskeletal tissue engineering. – *Materials Science and Engineering: C*, **89** : 456–469.
- MA, J., SMETANA, M. J., KOSTROMINOVA, T. Y., WOJTYLS, E. M., LARKIN, L. M., & ARRUDA, E. M. (2012): Three-Dimensional Engineered Bone–Ligament–Bone Constructs for Anterior Cruciate Ligament Replacement. – *Tissue Engineering. Part A*, **18** (1–2): 103–116.
- MA, P. X. (2004): Scaffolds for tissue fabrication. – *Materials Today*, **7** (5): 30–40.
- MAAS, S. A., ELLIS, B. J., ATESHIAN, G. A., & WEISS, J. A. (2012): FEBio: Finite Elements for Biomechanics. – *Journal of Biomechanical Engineering*, **134** (1): 011005.
- MACERI, F., MARINO, M., & VAIRO, G. (2010): A unified multiscale mechanical model for soft collagenous tissues with regular fiber arrangement. – *Journal of Biomechanics*, **43** (2): 355–363.
- MACERI, F., MARINO, M., & VAIRO, G. (2011): An insight on multiscale tendon modeling in muscle–tendon integrated behavior. – *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, **11** (3–4): 505–517.
- MACINTOSH, J. E., BOGDUK, N., & GRACOVETSKY, S. (1987): The biomechanics of the thoracolumbar fascia. – *Clinical Biomechanics*, **2** (2): 78–83.
- MÄRDIAN, S., SCHASER, K.-D., DUDA, G. N., & HEYLAND, M. (2015): Working length of locking plates determines interfragmentary movement in distal femur fractures under physiological loading. – *Clinical Biomechanics*, **30** (4): 391–396.
- MARIEB, E. N., & HOEHN, K. N. (2007): *Human Anatomy & Physiology, 11th Edition* (Ninth Edition). Retrieved from <https://www.pearson.com/content/one-dot-com/one-dot-com/us/en/higher-education/program.html>
- MARINO, M. (2018): Constitutive Modeling of Soft Tissues. .
- MARINO, M., & WRIGGERS, P. (2017): Finite strain response of crimped fibers under uniaxial traction: An analytical approach applied to collagen. – *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, **98** : 429–453.
- MARTELLI, M., CARDINALI, L., BARLAFANTE, G., PIZZOLORUSSO, G., RENZETTI, C., & CERRITELLI, F. (2014): Do placebo effects associated with sham osteopathic procedure occur in newborns? Results of a randomized controlled trial. – *Complementary Therapies in Medicine*, **22** (2): 197–202.
- MARULANDA, J., GAO, C., ROMAN, H., HENDERSON, J. E., & MURSHED, M. (2013): Prevention of arterial calcification corrects the low bone mass phenotype in MGP-deficient mice. – *Bone*, **57** (2): 499–508.
- MAYEUR, O., WITZ, J.-F., LECOMTE, P., BRIEU, M., COSSON, M., & MILLER, K. (2016): Influence of Geometry and Mechanical Properties on the Accuracy of Patient-Specific Simulation of Women Pelvic Floor. – *Annals of Biomedical Engineering*, **44** (1): 202–212.
- MEHRAN, M., LAMBRECHTS, T., MARECHAL, M., LUYTEN, F. P., PAPANTONIOU, I., & GERIS, L. (2020): Predicting in vitro human mesenchymal stromal cell expansion based on individual donor characteristics using machine learning. – *Cytotherapy*, **22** (2): 82–90.
- MEHRAN, MOHAMMAD, & GERIS, L. (2020): Optimizing neotissue growth inside perfusion bioreactors with respect to culture and labor cost: a multi-objective optimization study using evolutionary algorithms. – *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, **23** (7): 285–294.
- MEHRAN, MOHAMMAD, LAMBRECHTS, T., PAPANTONIOU, I., & GERIS, L. (2020): Computational Modeling of Human Mesenchymal Stromal Cell Proliferation and Extra-Cellular Matrix Production in 3D Porous Scaffolds in a Perfusion Bioreactor: The Effect of Growth Factors. – *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **8** : 376.

- MELCHELS, F. P. W., BARRADAS, A. M. C., VAN BLITTERSWIJK, C. A., DE BOER, J., FEIJEN, J., & GRIJPMMA, D. W. (2010): Effects of the architecture of tissue engineering scaffolds on cell seeding and culturing. – *Acta Biomaterialia*, **6** (11): 4208–4217.
- MELCHELS, F. P. W., FEIJEN, J., & GRIJPMMA, D. W. (2010): A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering. – *Biomaterials*, **31** (24): 6121–6130.
- MELHEM, E., ASSI, A., EL RACHKIDI, R., & GHANEM, I. (2016): EOS® biplanar X-ray imaging: concept, developments, benefits, and limitations. – *Journal of Children's Orthopaedics*, **10** (1): 1–14.
- MENG, L., SHI, J., YANG, C., GAO, T., HOU, Y., SONG, L., ... ZHANG, W. (2020): An emerging class of hyperbolic lattice exhibiting tunable elastic properties and impact absorption through chiral twisting. – *Extreme Mechanics Letters*, **40** : 100869.
- MENGGONI, M., & PONTHOT, J. P. (2010): Isotropic continuum damage/repair model for alveolar bone remodeling. – *Journal of Computational and Applied Mathematics*, **234** (7): 2036–2045.
- MENGGONI, M., & PONTHOT, J. P. (2015): An enhanced version of a bone-remodelling model based on the continuum damage mechanics theory. – *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, **18** (12): 1367–1376.
- MILAN, J.-L., PLANELL, J. A., & LACROIX, D. (2009): Computational modelling of the mechanical environment of osteogenesis within a polylactic acid–calcium phosphate glass scaffold. – *Biomaterials*, **30** (25): 4219–4226.
- MILLER, C. W., SUMNER-SMITH, G., SHERIDAN, C., & PENNOCK, P. W. (1998): Using the Unger system to classify 386 long bone fractures in dogs. – *Journal of Small Animal Practice*, **39** (8): 390–393.
- MILLS, M. V. (2021): The use of osteopathic manipulative treatment in the newborn nursery and its effect on health in the first six months of life: A retrospective observational case-control study. – *Complementary Therapies in Clinical Practice*, **43** : 101357.
- MIRZAALI, M. J., SCHWIEDRZIK, J. J., THAIWICHAI, S., BEST, J. P., MICHLER, J., ZYSSET, P. K., & WOLFRAM, U. (2016): Mechanical properties of cortical bone and their relationships with age, gender, composition and microindentation properties in the elderly. – *Bone*, **93** : 196–211.
- MOESEN, M., CARDOSO, L., & COWIN, S. C. (2012): A symmetry invariant formulation of the relationship between the elasticity tensor and the fabric tensor. – *Mechanics of Materials*, **54** : 70–83.
- MOGHADDAM, A. S., KHONAKDAR, H. A., ARJMAND, M., JAFARI, S. H., BAGHER, Z., MOGHADDAM, Z. S., ... SHOJAEI, S. (2021): Review of Bioprinting in Regenerative Medicine: Naturally Derived Bioinks and Stem Cells. – *ACS Applied Bio Materials*, **4** (5): 4049–4070.
- MOHAMMED, D., VERSAEVEL, M., BRUYERE, C., ALAIMO, L., LUCIANO, M., VERCRUYSE, E., ... GABRIELE, S. (2019): Innovative Tools for Mechanobiology: Unraveling Outside-In and Inside-Out Mechanotransduction. – *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **7** : 162.
- MONTES DE OCA, H., & WARD, I. M. (2006): Structure and mechanical properties of PGA crystals and fibres. – *Polymer*, **47** (20): 7070–7077.
- MONTGOMERY, M., AHADIAN, S., DAVENPORT HUYER, L., LO RITO, M., CIVITARESE, R. A., VANDERLAAN, R. D., ... RADISIC, M. (2017): Flexible shape-memory scaffold for minimally invasive delivery of functional tissues. – *Nature Materials*, **16** (10): 1038–1046.
- MORAITI, C. O., STERGIU, N., VASILADIS, H. S., MOTSI, E., & GEORGIOULIS, A. (2010): Anterior cruciate ligament reconstruction results in alterations in gait variability. – *Gait & Posture*, **32** (2): 169–175.
- MOYA-JIMENEZ, L. C., SANCHEZ-FERRER, M. L., ADOAMNEI, E., & MENDIOLA, J. (2019): New approach to the evaluation of perineal measurements to predict the likelihood of the need for an episiotomy. – *International Urogynecology Journal*, **30** (5): 815–821.
- MUMTAZ, H., DALLAS, M., BEGONIA, M., LARA-CASTILLO, N., SCOTT, J. M., JOHNSON, M. L., & GANESH, T. (2020): Age-related and sex-specific effects on architectural properties and biomechanical response of the C57BL/6N mouse femur, tibia and ulna. – *Bone Reports*, **12** : 100266.
- MUNROE, P. B., OLGUNTURK, R. O., FRYNS, J.-P., MALDERGEM, L. V., ZIEREISEN, F., YUKSEL, B., ... CHUNG, E. (1999): Mutations in the gene encoding the human matrix Gla protein cause Keutel syndrome. – *Nature Genetics*, **21** (1): 142–144.
- MURAHATA, R. I., TAYLOR, M. G., DAMIA, J., & GROVE, G. L. (2008): Preliminary studies on the relationship among peel force, quantitative measures of skin damage and subjective discomfort. – *Skin Research and Technology*, **14** (4): 478–483.
- MURSHED, M., SCHINKE, T., MCKEE, M. D., & KARSENTY, G. (2004): Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. – *The Journal of Cell Biology*, **165** (5): 625–630.
- MUSUAMBA, F. T., SKOTTHEIM RUSTEN, I., LESAGE, R., RUSSO, G., BURSI, R., EMILI, L., ... GERIS, L. (2021): Scientific and regulatory evaluation of mechanistic in silico drug and disease models in drug development: Building model credibility. – *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*.
- MUTH-SENG, C., ROUX, A., LAPORTE, S., & GRAS, L.-L. (2018): Fascia lata numerical model with discrete element method: relationship between micro and macroscale for tensile tests until rupture. – *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, **22** (4): 851–852.

- NASELLO, G., VAUTRIN, A., PITOCCHI, J., WESSELING, M., KUIPER, J. H., PEREZ, M. Á., & GARCIA-AZNAAR, J. M. (2021): Mechano-driven regeneration predicts response variations in large animal model based on scaffold implantation site and individual mechano-sensitivity. – *Bone*, **144** : 115769.
- NASSIRI, M., MACDONALD, B., & O'BYRNE, J. M. (2013): Computational modelling of long bone fractures fixed with locking plates – How can the risk of implant failure be reduced? – *Journal of Orthopaedics*, **10** (1): 29–37.
- NEFF, P., & JEONG, J. (2009): A new paradigm: the linear isotropic Cosserat model with conformally invariant curvature energy. – *ZAMM - Journal of Applied Mathematics and Mechanics / Zeitschrift Für Angewandte Mathematik Und Mechanik*, **89** (2): 107–122.
- NG, T. P., R. KOLOOR, S. S., DIJUANSJAH, J. R. P., & ABDUL KADIR, M. R. (2017): Assessment of compressive failure process of cortical bone materials using damage-based model. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **66** : 1–11.
- NGO, T. D., KASHANI, A., IMBALZANO, G., NGUYEN, K. T. Q., & HUI, D. (2018): Additive manufacturing (3D printing): A review of materials, methods, applications and challenges. – *Composites Part B: Engineering*, **143** : 172–196.
- NIROOMANDI, S., ALFARO, I., CUETO, E., & CHINESTA, F. (2012): Accounting for large deformations in real-time simulations of soft tissues based on reduced-order models. – *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **105** (1): 1–12.
- NIROOMANDI, S., ALFARO, I., GONZALEZ, D., CUETO, E., & CHINESTA, F. (2012): Real-time simulation of surgery by reduced-order modeling and X-FEM techniques. – *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, **28** (5): 574–588.
- NIROOMANDI, S., GONZALEZ, D., ALFARO, I., BORDEU, F., LEYGUE, A., CUETO, E., & CHINESTA, F. (2013): Real-time simulation of biological soft tissues: a PGD approach. – *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, **29** (5): 586–600.
- NITSCHKE, J. F., BUTLER, T. R., SHEW, A. W., JIN, S., & BROST, B. C. (2018): Optimizing the amount of simulation training used to teach vaginal delivery skills to medical students. – *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **140** (1): 123–127.
- NOBAKHTI, S., & SHEFELBINE, S. J. (2018): On the Relation of Bone Mineral Density and the Elastic Modulus in Healthy and Pathologic Bone. – *Current Osteoporosis Reports*, **16** (4): 404–410.
- NOWICKI, M. A., CASTRO, N. J., PLESNIAK, M. W., & ZHANG, L. G. (2016): 3D printing of novel osteochondral scaffolds with graded microstructure. – *Nanotechnology*, **27** (41): 414001.
- O'BRIEN, T. D., REEVES, N. D., BALTOPOULOS, V., JONES, D. A., & MAGANARIS, C. N. (2010): Mechanical properties of the patellar tendon in adults and children. – *Journal of Biomechanics*, **43** (6): 1190–1195.
- ÖCHSNER, A., & WAQAR, A. (eds.) (2010): *Biomechanics of Hard Tissues: Modeling, Testing, and Materials* (Wiley).
- OFFEDDU, G. S., ASHWORTH, J. C., CAMERON, R. E., & OYEN, M. L. (2016): Structural determinants of hydration, mechanics and fluid flow in freeze-dried collagen scaffolds. – *Acta Biomaterialia*, **41** : 193–203.
- OH, J.-K., SAHU, D., AHN, Y.-H., LEE, S.-J., TSUTSUMI, S., HWANG, J.-H., ... OH, C.-W. (2010): Effect of fracture gap on stability of compression plate fixation: a finite element study. – *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, **28** (4): 462–467.
- OH, S. H., PARK, I. K., KIM, J. M., & LEE, J. H. (2007): In vitro and in vivo characteristics of PCL scaffolds with pore size gradient fabricated by a centrifugation method. – *Biomaterials*, **28** (9): 1664–1671.
- OHAYON, J., AMBROSI, D., & MARTIEL, J.-L. (2017): Chapter 2 - Hyperelastic Models for Contractile Tissues: Application to Cardiovascular Mechanics. – In: Y. PAYAN & J. OHAYON (eds.), *Biomechanics of Living Organs* (Vol. 1, pp. 31–58). Oxford (Academic Press). Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012804009600002X>
- OKADA, J., WASHIO, T., & HISADA, T. (2010): Study of efficient homogenization algorithms for nonlinear problems. – *Computational Mechanics*, **46** (2): 247–258.
- OKLEY, S., MAUPRIVEZ, C., PRADA, P., DUBUS, M., VELARD, F., RAHOUADI, R., ... BALDIT, A. (2020): Haemostatic sponges as an alternative to granular bone substitute for sinus lifts. – *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, **23** (sup1): S206–S208.
- OLIVARES, A. L., MARSAL, È., PLANELL, J. A., & LACROIX, D. (2009): Finite element study of scaffold architecture design and culture conditions for tissue engineering. – *Biomaterials*, **30** (30): 6142–6149.
- OLIVEIRA, D. A., PARENTE, M. P. L., CALVO, B., MASCARENHAS, T., & JORGE, R. M. N. (2016): A biomechanical analysis on the impact of episiotomy during childbirth. – *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, **15** (6): 1523–1534.
- OLIVEIRA, D. A., PARENTE, M. P. L., CALVO, B., MASCARENHAS, T., & JORGE, R. M. N. (2017): The management of episiotomy technique and its effect on pelvic floor muscles during a malposition childbirth. – *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, **20** (11): 1249–1259.
- OLIVEIRA, D., POUÇA, M. V., FERREIRA, J., & MASCARENHAS, T. (2019): Episiotomy: the biomechanical impact of multiple small incisions during a normal vaginal delivery. – *Interface Focus*, **9** (5): 20190027.
- ORSI, A. D., CHAKRAVARTHY, S., CANAVAN, P. K., PEÑA, E., GOEBEL, R., VAZIRI, A., & NAYEB-HASHEMI, H. (2016): The effects of knee joint kinematics on anterior cruciate ligament injury and articular cartilage damage. – *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, **19** (5): 493–506.

- OSTERHOFF, G., MORGAN, E. F., SHEFELBINE, S. J., KARIM, L., MCNAMARA, L. M., & AUGAT, P. (2016): Bone mechanical properties and changes with osteoporosis. – *Injury*, **47** : S11–S20.
- OSTROSABLIN, N. I. (2006): Affine transformations of the equations of the linear theory of elasticity. – *Journal of Applied Mechanics and Technical Physics*, **47** (4): 564–572.
- PAGAN, A., AZNAR-CERVANTES, S. D., PEREZ-RIGUEIRO, J., MESEGUER-OLMO, L., & CENIS, J. L. (2019): Potential use of silkworm gut fiber braids as scaffolds for tendon and ligament tissue engineering. – *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*, **107** (7): 2209–2215.
- PAHR, D. H., & REISINGER, A. G. (2020): A Review on Recent Advances in the Constitutive Modeling of Bone Tissue. – *Current Osteoporosis Reports*, **18** (6): 696–704.
- PALANCA, M., TOZZI, G., & CRISTOFOLINI, L. (2016): The use of digital image correlation in the biomechanical area: a review. – *International Biomechanics*, **3** (1): 1–21.
- PALMIERI-SMITH, R. M., MACK, C. D., BROPHY, R. H., OWENS, B. D., HERZOG, M. M., BEYNNON, B. D., ... WOJTYLS, E. M. (2021): Epidemiology of Anterior Cruciate Ligament Tears in the National Football League. – *The American Journal of Sports Medicine*, **49** (7): 1786–1793.
- PAN, B., QIAN, K., XIE, H., & ASUNDI, A. (2009): Two-dimensional digital image correlation for in-plane displacement and strain measurement: a review. – *Measurement Science and Technology*, **20** (6): 062001.
- PARIS, M., GÖTZ, A., HETRICH, I., BIDAN, C. M., DUNLOP, J. W. C., RAZI, H., ... CIPITRIA, A. (2017): Scaffold curvature-mediated novel biomineralization process originates a continuous soft tissue-to-bone interface. – *Acta Biomaterialia*, **60** (Supplement C): 64–80.
- PARK, J. H., HONG, J. M., JU, Y. M., JUNG, J. W., KANG, H.-W., LEE, S. J., ... CHO, D.-W. (2015): A novel tissue-engineered trachea with a mechanical behavior similar to native trachea. – *Biomaterials*, **62** : 106–115.
- PARK, J. J., WON, P., & Ko, S. H. (2019): A Review on Hierarchical Origami and Kirigami Structure for Engineering Applications. – *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing-Green Technology*, **6** (1): 147–161.
- PARK, S., KIM, G., JEON, Y. C., KOH, Y., & KIM, W. (2009): 3D polycaprolactone scaffolds with controlled pore structure using a rapid prototyping system. – *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, **20** (1): 229–234.
- PASCOLETTI, G., ALDIERI, A., TERZINI, M., BHATTACHARYA, P., CALI, M., & ZANETTI, E. M. (2021): Stochastic PCA-Based Bone Models from Inverse Transform Sampling: Proof of Concept for Mandibles and Proximal Femurs. – *Applied Sciences*, **11** (11): 5204.
- PATTON, D. M., BIGELOW, E. M. R., SCHLECHT, S. H., KOHN, D. H., BREDBENNER, T. L., & JEPSEN, K. J. (2019): The Relationship between Whole Bone Stiffness and Strength is Age and Sex Dependent. – *Journal of Biomechanics*, **83** : 125–133.
- PAULY, H. M., SATHY, B. N., OLVERA, D., MCCARTHY, H. O., KELLY, D. J., POPAT, K. C., ... HAUT DONAHUE, T. L. (2017): Hierarchically Structured Electrospun Scaffolds with Chemically Conjugated Growth Factor for Ligament Tissue Engineering. – *Tissue Engineering. Part A*, **23** (15–16): 823–836.
- PAWLYN, M. (2019): *Biomimétisme et architecture*. 232 pp. Retrieved from <https://livre.fnac.com/a12125550/Michael-Pawlyn-Biomimetisme-et-architecture>
- PAYAN, Y., & OHAYON, J. (2017): *Biomechanics of Living Organs - 1st Edition* (Academic Press). Retrieved from <https://www.elsevier.com/books/biomechanics-of-living-organs/payan/978-0-12-804009-6>
- PEARSON, S. J., BURGESS, K., & ONAMBELE, G. N. L. (2007): Creep and the in vivo assessment of human patellar tendon mechanical properties. – *Clinical Biomechanics*, **22** (6): 712–717.
- PELLICER-VALERO, O. J., RUPEREZ, M. J., MARTINEZ-SANCHIS, S., & MARTIN-GUERRERO, J. D. (2020): Real-time biomechanical modeling of the liver using Machine Learning models trained on Finite Element Method simulations. – *Expert Systems with Applications*, **143** : 113083.
- PEÑA, E. (2011): Damage functions of the internal variables for soft biological fibred tissues. – *Mechanics Research Communications*, **38** (8): 610–615.
- PERIER-METZ, C., DUDA, G. N., & CHECA, S. (2020): Mechano-Biological Computer Model of Scaffold-Supported Bone Regeneration: Effect of Bone Graft and Scaffold Structure on Large Bone Defect Tissue Patterning. – *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **8** : 1245.
- PHELLAN, R., HACHEM, B., CLIN, J., MAC-THIONG, J.-M., & DUONG, L. (2021): Real-time biomechanics using the finite element method and machine learning: Review and perspective. – *Medical Physics*, **48** (1): 7–18.
- PIOLETTI, D. P., RAKOTOMANANA, L. R., BENVENUTI, J.-F., & LEYVRAZ, P.-F. (1998): Viscoelastic constitutive law in large deformations: application to human knee ligaments and tendons. – *Journal of Biomechanics*, **31** (8): 753–757.
- PITTAR, N., WINTER, T., FALLAND-CHEUNG, L., TONG, D., & WADDELL, J. N. (2018): Scalp simulation – A novel approach to site-specific biomechanical modeling of the skin. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **77** : 308–313.
- PLACE, E. S., EVANS, N. D., & STEVENS, M. M. (2009): Complexity in biomaterials for tissue engineering. – *Nature Materials*, **8** (6): 457–470.

- PLAWESKI, S., GRIMALDI, M., COURVOISIER, A., & WIMSEY, S. (2011): Intraoperative comparisons of knee kinematics of double-bundle versus single-bundle anterior cruciate ligament reconstruction. – *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy: Official Journal of the ESSKA*, **19** (8): 1277–1286.
- POH, P. S. P., VALAINIS, D., BHATTACHARYA, K., VAN GRIENSVEN, M., & DONDL, P. (2019): Optimization of Bone Scaffold Porosity Distributions. – *Scientific Reports*, **9** (1): 9170.
- POTLURI, P., RAWAL, A., RIVALDI, M., & PORAT, I. (2003): Geometrical modelling and control of a triaxial braiding machine for producing 3D preforms. – *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing*, **34** (6): 481–492.
- PRENDERGAST, P. J., HUISKES, R., & SØBALLE, K. (1997): Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces. – *Journal of Biomechanics*, **30** (6): 539–548.
- PROT, M., CLOETE, T. J., SALETTI, D., & LAPORTE, S. (2016): The behavior of cancellous bone from quasi-static to dynamic strain rates with emphasis on the intermediate regime. – *Journal of Biomechanics*, **49** (7): 1050–1057.
- QU, H., FU, H., HAN, Z., & SUN, Y. (2019): Biomaterials for bone tissue engineering scaffolds: a review. – *RSC Advances*, **9** (45): 26252–26262.
- RAEBER, G. P., LUTOLF, M. P., & HUBBELL, J. A. (2007): Part II: Fibroblasts preferentially migrate in the direction of principal strain. – *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, **7** (3): 215–225.
- RAHOUADI, R., GANGHOFFER, J.-F., & CUNAT, C. (2003a): A thermodynamic approach with internal variables using Lagrange formalism. Part I: General framework. – *Mechanics Research Communications*, **30** (2): 109–117.
- RAHOUADI, R., GANGHOFFER, J.-F., & CUNAT, C. (2003b): A thermodynamic approach with internal variables using Lagrange formalism. Part II. Continuous symmetries in the case of the time–temperature equivalence. – *Mechanics Research Communications*, **30** (2): 119–123.
- RAJU, K., TAY, T.-E., & TAN, V. B. C. (2021): A review of the FE2 method for composites. – *Multiscale and Multidisciplinary Modeling, Experiments and Design*, **4** (1): 1–24.
- RAMIREZ, J. M., LEFEBVRE, M., BÖHME, B., LAURENT, C., & BALLIGAND, M. (2015): Preactivation of the quadriceps muscle could limit cranial tibial translation in a cranial cruciate ligament deficient canine stifle. – *Research in Veterinary Science*, **98** : 115–120.
- RAO, S. S. (2010): *The Finite Element Method in Engineering* (5th edition). 726 pp.; Amsterdam (Butterworth-Heinemann Ltd).
- RASPANTI, M., CONGIU, T., & GUIZZARDI, S. (2002): Structural Aspects of the Extracellular Matrix of the Tendon : An Atomic Force and Scanning Electron Microscopy Study. – *Archives of Histology and Cytology*, **65** (1): 37–43.
- REISINGER, A. G., FRANK, M., THURNER, P. J., & PAHR, D. H. (2020): A two-layer elasto-visco-plastic rheological model for the material parameter identification of bone tissue. – *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, **19** (6): 2149–2162.
- REMACHE, D., SEMAAN, M., ROSSI, J. M., PITHIOUX, M., & MILAN, J. L. (2020): Application of the Johnson-Cook plasticity model in the finite element simulations of the nanoindentation of the cortical bone. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **101** : 103426.
- RHO, J. Y., HOBATHO, M. C., & ASHMAN, R. B. (1995): Relations of mechanical properties to density and CT numbers in human bone. – *Medical Engineering & Physics*, **17** (5): 347–355.
- RIEGER, R., AUREGAN, J. C., & HOC, T. (2018): Micro-finite-element method to assess elastic properties of trabecular bone at micro- and macroscopic level. – *Morphologie*, **102** (336): 12–20.
- RIETHMULLER, D., RAMANAH, R., MAILLET, R., & SCHAAL, J.-P. (2009): Ventouses : description, mécanique, indications et contre-indications. – *La Revue Sage-Femme*, **8** (2): 117–129.
- RINCON-KOHLI, L., & ZYSSET, P. K. (2009): Multi-axial mechanical properties of human trabecular bone. – *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, **8** (3): 195–208.
- ROBERT, T., LEBORGNE, P., BEURIER, G., & DUMAS, R. (2017): Estimation of body segment inertia parameters from 3D body scanner images: a semi-automatic method dedicated to human movement analysis applications. – *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, **20** (sup1): S177–S178.
- RODRIGUEZ, J. F., ALASTRUE, V., & DOBLARE, M. (2008): Finite element implementation of a stochastic three dimensional finite-strain damage model for fibrous soft tissue. – *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, **197** (9): 946–958.
- RODRIGUEZ, J. F., CACHO, F., BEA, J. A., & DOBLARE, M. (2006): A stochastic-structurally based three dimensional finite-strain damage model for fibrous soft tissue. – *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, **54** (4): 864–886.
- RODRIGUEZ-FLOREZ, N., CARRIERO, A., & SHEFELBINE, S. J. (2017): The use of XFEM to assess the influence of intra-cortical porosity on crack propagation. – *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, **20** (4): 385–392.
- ROMERO, X., LATORRE, M., & MONTANS, F. J. (2017): Determination of the WYPiWYG strain energy density of skin through finite element analysis of the experiments on circular specimens. – *Finite Elements in Analysis and Design*, **134** : 1–15.
- ROUX, A., LAPORTE, S., LECOMPTE, J., GRAS, L.-L., & IORDANOFF, I. (2016): Influence of muscle-tendon complex geometrical parameters on modeling passive stretch behavior with the Discrete Element Method. – *Journal of Biomechanics*, **49** (2): 252–258.

- ROUX, ANTHONY, LECOMPTÉ, J., IORDANOFF, I., & LAPORTE, S. (2021): Modeling of muscular activation of the muscle-tendon complex using discrete element method. – *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 1–12.
- RUBOD, C., BOUKERROU, M., BRIEU, M., JEAN-CHARLES, C., DUBOIS, P., & COSSON, M. (2008): Biomechanical properties of vaginal tissue: preliminary results. – *International Urogynecology Journal*, **19** (6): 811–816.
- RUDY, H. L., WAKE, N., YEE, J., GARFEIN, E. S., & TEPPER, O. M. (2020): Three-Dimensional Facial Scanning at the Fingertips of Patients and Surgeons: Accuracy and Precision Testing of iPhone X Three-Dimensional Scanner. – *Plastic and Reconstructive Surgery*, **146** (6): 1407–1417.
- RÜEGG, J., SCHUMACHER, R., WEBER, F. E., & WILD, M. DE (2017): Mechanical anisotropy of titanium scaffolds. – *Current Directions in Biomedical Engineering*, **3** (2): 607–611.
- RUIZ-ZAPATA, A. M., FEOLA, A. J., HEESAKKERS, J., DE GRAAF, P., BLAGANJE, M., & SIEVERT, K.-D. (2018): Biomechanical Properties of the Pelvic Floor and its Relation to Pelvic Floor Disorders. – *European Urology Supplements*, **17** (3): 80–90.
- RUSPI, M. L., PALANCA, M., FALDINI, C., & CRISTOFOLINI, L. (2018): Full-field in vitro investigation of hard and soft tissue strain in the spine by means of Digital Image Correlation. – *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, **7** (4): 538–545.
- RYNKEVIC, R., MARTINS, P., HYMPANOVA, L., ALMEIDA, H., FERNANDES, A. A., & DEPREST, J. (2017): Biomechanical and morphological properties of the multiparous ovine vagina and effect of subsequent pregnancy. – *Journal of Biomechanics*, **57**: 94–102.
- SABET, F. A., RAEISI NAJAFI, A., HAMED, E., & JASIUK, I. (2016): Modelling of bone fracture and strength at different length scales: a review. – *Interface Focus*, **6** (1): 20150055.
- SAITO, K., FUENTE, R. P. LA, ARIMOTO, K., SEONG, Y. AH, AONUMA, H., NIYAMA, R., & YOU, Z. (2020): Earwig fan designing: Biomimetic and evolutionary biology applications. – *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **117** (30): 17622–17626.
- SALENÇON, J. (2005): *Mécanique des milieux continus. Tome 1 : Concepts généraux* (Les éditions de l'école polytechnique). Retrieved from <https://www.decitre.fr/livres/mecanique-des-milieux-continus-9782730212458.html>
- SAMUELSSON, E. C., ARNE VICTOR, F. T., TIBBLIN, G., & SVÄRDSUDD, K. F. (1999): Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. – *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **180** (2): 299–305.
- SANDERS, T. L., MARADIT KREMERS, H., BRYAN, A. J., LARSON, D. R., DAHM, D. L., LEVY, B. A., ... KRYCH, A. J. (2016): Incidence of Anterior Cruciate Ligament Tears and Reconstruction: A 21-Year Population-Based Study. – *The American Journal of Sports Medicine*, **44** (6): 1502–1507.
- SANDINO, C., PLANELL, J. A., & LACROIX, D. (2008): A finite element study of mechanical stimuli in scaffolds for bone tissue engineering. – *Journal of Biomechanics*, **41** (5): 1005–1014.
- SANDOZ, B., VAJDA, E., ALONZO, F., BRUYERE, K., & BERMOND, F. (2011): The mechanics of the in vivo infant and toddler trunk during respiratory physiotherapy. – *Clinical Biomechanics*, **26** (6): 535–542.
- SANTOS, J., PIRES, T., GOUVEIA, B. P., CASTRO, A. P. G., & FERNANDES, P. R. (2020): On the permeability of TPMS scaffolds. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **110**: 103932.
- SANZ-HERRERA, J. A., GARCIA-AZNAR, J. M., & DOBLARE, M. (2009): On scaffold designing for bone regeneration: A computational multiscale approach. – *Acta Biomaterialia*, **5** (1): 219–229.
- SANZ-HERRERA, J. A., REINA-ROMO, E., & BOCCACCINI, A. R. (2018): In silico design of magnesium implants: Macroscopic modeling. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **79**: 181–188.
- SCHÉPULL, T., KVIST, J., ANDERSSON, C., & ASPENBERG, P. (2007): Mechanical properties during healing of Achilles tendon ruptures to predict final outcome: A pilot Roentgen stereophotogrammetric analysis in 10 patients. – *BMC Musculoskeletal Disorders*, **8**: 116.
- SCHIAVONE, P., BOUDOU, T., OHAYON, J., & PAYAN, Y. (2007): In-vivo measurement of the human soft tissues constitutive laws. Applications to Computer Aided Surgery. – ArXiv:0708.4229 [Physics]. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/0708.4229>
- SCHIAVONE, P., BOUDOU, T., PROMAYON, E., PERRIER, P., & PAYAN, Y. (2008): A light sterilizable pipette device for the in vivo estimation of human soft tissues constitutive laws. – In: *2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 4298–4301).
- SCHIAVONE, P., CHASSAT, F., BOUDOU, T., PROMAYON, E., VALDIVIA, F., & PAYAN, Y. (2009): In vivo measurement of human brain elasticity using a light aspiration device. – *Medical Image Analysis*, **13** (4): 673–678.
- SCHLEIP, R., JÄGER, H., & KLINGLER, W. (2012): What is 'fascia'? A review of different nomenclatures. – *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, **16** (4): 496–502.
- SCHMIDT, T., BALZANI, D., & HOLZAPFEL, G. A. (2014): Statistical approach for a continuum description of damage evolution in soft collagenous tissues. – *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, **278**: 41–61.
- SCHRIEFER, J. L., ROBLING, A. G., WARDEN, S. J., FOURNIER, A. J., MASON, J. J., & TURNER, C. H. (2005): A comparison of mechanical properties derived from multiple skeletal sites in mice. – *Journal of Biomechanics*, **38** (3): 467–475.
- SCREEN, H. R. C., BADER, D. L., LEE, D. A., & SHELTON, J. C. (2004): Local Strain Measurement within Tendon. – *Strain*, **40** (4): 157–163.

- SEERY, G. E. (2002): Surgical Anatomy of the Scalp. – *Dermatologic Surgery*, **28** (7): 581–587.
- SENATOV, F. S., ZADOROZHNYI, M. YU., NIAZA, K. V., MEDVEDEV, V. V., KALOSHKIN, S. D., ANISIMOVA, N. Y., ... YANG, K.-C. (2017): Shape memory effect in 3D-printed scaffolds for self-fitting implants. – *European Polymer Journal*, **93** : 222–231.
- SHALCHY, F., LOVELL, C., & BHASKAR, A. (2020): Hierarchical porosity in additively manufactured bioengineering scaffolds: Fabrication & characterisation. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **110** : 103968.
- SHAN, S., KANG, S. H., RANEY, J. R., WANG, P., FANG, L., CANDIDO, F., ... BERTOLDI, K. (2015): Multistable Architected Materials for Trapping Elastic Strain Energy. – *Advanced Materials*, **27** (29): 4296–4301.
- SHEARER, T. (2015a): A new strain energy function for modelling ligaments and tendons whose fascicles have a helical arrangement of fibrils. – *Journal of Biomechanics*, **48** (12): 3017–3025.
- SHEARER, T. (2015b): A new strain energy function for the hyperelastic modelling of ligaments and tendons based on fascicle microstructure. – *Journal of Biomechanics*, **48** (2): 290–297.
- SHEARER, T., THORPE, C. T., & SCREEN, H. R. C. (2017): The relative compliance of energy-storing tendons may be due to the helical fibril arrangement of their fascicles. – *Journal of the Royal Society Interface*, **14** (133). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5582123/>
- SHEN, W., CHEN, X., HU, Y., YIN, Z., ZHU, T., HU, J., ... OUYANG, H.-W. (2014): Long-term effects of knitted silk–collagen sponge scaffold on anterior cruciate ligament reconstruction and osteoarthritis prevention. – *Biomaterials*, **35** (28): 8154–8163.
- SHEN, Z., ZHAO, M., BIAN, D., SHEN, D., ZHOU, X., LIU, J., ... ZHENG, Y. (2019): Predicting the degradation behavior of magnesium alloys with a diffusion-based theoretical model and in vitro corrosion testing. – *Journal of Materials Science & Technology*, **35** (7): 1393–1402.
- SHKARIN, R., SHKARIN, A., SHKARINA, S., CECILIA, A., SURMENEV, R. A., SURMENEVA, M. A., ... MIKUT, R. (2019): Quanfima: An open source Python package for automated fiber analysis of biomaterials. – *PLOS ONE*, **14** (4): e0215137.
- SHUI, H., SHI, Q., PUGNO, N. M., CHEN, Q., & LI, Z. (2019): Effect of mechanical stimulation on the degradation of poly(lactic acid) scaffolds with different designed structures. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **96** : 324–333.
- SIGAL, I. A., HARDISTY, M. R., & WHYNE, C. M. (2008): Mesh-morphing algorithms for specimen-specific finite element modeling. – *Journal of Biomechanics*, **41** (7): 1381–1389.
- SIGRIST, R. M. S., LIAU, J., KAFFAS, A. E., CHAMMAS, M. C., & WILLMANN, J. K. (2017): Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. – *Theranostics*, **7** (5): 1303–1329.
- SILVA, M. E. T., BRANDÃO, S., PARENTE, M. P. L., MASCARENHAS, T., & NATALJORGE, R. M. (2017): Biomechanical properties of the pelvic floor muscles of continent and incontinent women using an inverse finite element analysis. – *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, **20** (8): 842–852.
- SIMPSON, M. J., LANDMAN, K. A., & HUGHES, B. D. (2010): Cell invasion with proliferation mechanisms motivated by time-lapse data. – *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, **389** (18): 3779–3790.
- SINGH, S., BRAY, T. J. P., & HALL-CRAGGS, M. A. (2018): Quantifying bone structure, micro-architecture, and pathophysiology with MRI. – *Clinical Radiology*, **73** (3): 221–230.
- SMIT, T. H., HUYGHE, J. M., & COWIN, S. C. (2002): Estimation of the poroelastic parameters of cortical bone. – *Journal of Biomechanics*, **35** (6): 829–835.
- SOBRAL, J. M., CARIDADE, S. G., SOUSA, R. A., MANO, J. F., & REIS, R. L. (2011): Three-dimensional plotted scaffolds with controlled pore size gradients: Effect of scaffold geometry on mechanical performance and cell seeding efficiency. – *Acta Biomaterialia*, **7** (3): 1009–1018.
- SOLTANI, A., LAHTI, J., JÄRVELÄ, K., CURTZE, S., LAURIKKA, J., HOKKA, M., & KUOKKALA, V.-T. (2018): An Optical Method for the In-Vivo Characterization of the Biomechanical Response of the Right Ventricle. – *Scientific Reports*, **8** (1): 6831.
- SOMERVILLE, J. M., ASPDEN, R. M., ARMOUR, K. E., ARMOUR, K. J., & REID, D. M. (2004): Growth of C57Bl/6 Mice and the Material and Mechanical Properties of Cortical Bone from the Tibia. – *Calcified Tissue International*, **74** (5): 469–475.
- STARLY, B., LAU, W., BRADBURY, T., & SUN, W. (2006): Internal architecture design and freeform fabrication of tissue replacement structures. – *Computer-Aided Design*, **38** (2): 115–124.
- STOFFEL, K., DIETER, U., STACHOWIAK, G., GÄCHTER, A., & KUSTER, M. S. (2003): Biomechanical testing of the LCP--how can stability in locked internal fixators be controlled? – *Injury*, **34 Suppl 2** : B11-19.
- STRANG, W. G., & FIX, G. (1973): *An analysis of the finite element method*. xiv, 306 pp.; Englewood Cliffs, N.J (Prentice-Hall).
- SU, X., WANG, T., & GUO, S. (2021): Applications of 3D printed bone tissue engineering scaffolds in the stem cell field. – *Regenerative Therapy*, **16** : 63–72.
- SUBRAMANIAN, A., KRISHNAN, U. M., & SETHURAMAN, S. (2011): 14 - Skin tissue regeneration. – In: L. A. BOSWORTH & S. DOWNES (eds.), *Electrospinning for Tissue Regeneration* (pp. 298–316). (Woodhead Publishing). Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781845697419500148>

- SUCHÝ, T., ŠŮPOVA, M., BARTOS, M., SEDLACEK, R., PIOLA, M., SONCINI, M., ... KALBACOVA, M. H. (2018): Dry versus hydrated collagen scaffolds: are dry states representative of hydrated states? – *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **29** (2): 20.
- SULLIVAN, C. B., & KASZYNSKI, A. A. (2019): PyVista: 3D plotting and mesh analysis through a streamlined interface for the Visualization Toolkit (VTK). – *Journal of Open Source Software*, **4** (37): 1450.
- SUN, W., & LAL, P. (2002): Recent development on computer aided tissue engineering — a review. – *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **67** (2): 85–103.
- SWIFT, S. E. (2000): The distribution of pelvic organ support in a population of female subjects seen for routine gynecologic health care. – *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **183** (2): 277–285.
- SZABO, M. E., & THURNER, P. J. (2013): Anisotropy of bovine cortical bone tissue damage properties. – *Journal of Biomechanics*, **46** (1): 2–6.
- TABOR, Z. (2012): Equivalence of mean intercept length and gradient fabric tensors – 3d study. – *Medical Engineering & Physics*, **34** (5): 598–604.
- TALREJA, R., & SINGH, C. V. (2012): *Damage and Failure of Composite Materials*. Cambridge (Cambridge University Press). Retrieved from <https://www.cambridge.org/core/books/damage-and-failure-of-composite-materials/181DA4F27223B3A26C8F2D75FC99735B>
- TAN, B., TANG, Q., ZHONG, Y., WEI, Y., HE, L., WU, Y., ... LIAO, J. (2021): Biomaterial-based strategies for maxillofacial tumour therapy and bone defect regeneration. – *International Journal of Oral Science*, **13** (1): 1–16.
- TAN, V. B. C., RAJU, K., & LEE, H. P. (2020): Direct FE2 for concurrent multilevel modelling of heterogeneous structures. – *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, **360** : 112694.
- TAPPERT, L., BALDIT, A., NASCIMENTO, R. D., LIPINSKI, P., & RAHOUADI, R. (2018): Mechanical characterisation of the temporomandibular joint disc through local compression and traction. . Presented at the BSSM 13th International Conference on Advances in Experimental Mechanics. Retrieved from <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-02063154/document>
- TAYLOR, M., BRYAN, R., & GALLOWAY, F. (2013): Accounting for patient variability in finite element analysis of the intact and implanted hip and knee: A review. – *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, **29** (2): 273–292.
- TESTORI, T., WEINSTEIN, T., TASCHERI, S., & WALLACE, S. S. (2019): Risk factors in lateral window sinus elevation surgery. – *Periodontology 2000*, **81** (1): 91–123.
- TIKARROUCHINE, E., BENAARBA, A., CHATZIGEORGIOU, G., & MERAGHNI, F. (2021): Non-linear FE2 multiscale simulation of damage, micro and macroscopic strains in polyamide 66-woven composite structures: Analysis and experimental validation. – *Composite Structures*, **255** : 112926.
- TIKARROUCHINE, E., CHATZIGEORGIOU, G., PRAUD, F., PIOTROWSKI, B., CHEMISKY, Y., & MERAGHNI, F. (2018): Three-dimensional FE2 method for the simulation of non-linear, rate-dependent response of composite structures. – *Composite Structures*, **193** : 165–179.
- TOUTOUNGI, D. E., LU, T. W., LEARDINI, A., CATANI, F., & O'CONNOR, J. J. (2000): Cruciate ligament forces in the human knee during rehabilitation exercises. – *Clinical Biomechanics*, **15** (3): 176–187.
- TOZZI, P., BONGIORNO, D., & VITTURINI, C. (2011): Fascial release effects on patients with non-specific cervical or lumbar pain. – *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, **15** (4): 405–416.
- TRITZ, J., RAHOUADI, R., ISLA, N. DE, CHARIF, N., PINZANO, A., MAINARD, D., ... HUSELSTEIN, C. (2010): Designing a three-dimensional alginate hydrogel by spraying method for cartilage tissue engineering. – *Soft Matter*, **6** (20): 5165–5174.
- TUÑÓN-LE POULTEL, D., CANNATA-ANDIA, J. B., ROMAN-GARCIA, P., DIAZ-LOPEZ, J. B., COTO, E., GOMEZ, C., ... RODRIGUEZ, I. (2014): Association of matrix Gla protein gene functional polymorphisms with loss of bone mineral density and progression of aortic calcification. – *Osteoporosis International*, **25** (4): 1237–1246.
- TURNBULL, G., CLARKE, J., PICARD, F., RICHES, P., JIA, L., HAN, F., ... SHU, W. (2018): 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering. – *Bioactive Materials*, **3** (3): 278–314.
- TURNER, C.H., & BURR, D. B. (1993): Basic biomechanical measurements of bone: A tutorial. – *Bone*, **14** (4): 595–608.
- TURNER, CHARLES H. (1992): On Wolff's law of trabecular architecture. – *Journal of Biomechanics*, **25** (1): 1–9.
- VACANTI, C. A., & VACANTI, J. P. (2000): The science of tissue engineering. – *Orthopedic Clinics of North America*, **31** (3): 351–355.
- VAJGEL, A., CAMARGO, I. B., WILLMERSDORF, R. B., MELO, T. M. DE, FILHO, J. R. L., & VASCONCELLOS, R. J. DE H. (2013): Comparative Finite Element Analysis of the Biomechanical Stability of 2.0 Fixation Plates in Atrophic Mandibular Fractures. – *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **71** (2): 335–342.
- VAN MANEN, T., JANBAZ, S., JANSEN, K. M. B., & ZADPOOR, A. A. (2021): 4D printing of reconfigurable metamaterials and devices. – *Communications Materials*, **2** (1): 1–8.

- VAQUETTE, C., FROCHOT, C., RAHOUADI, R., & WANG, X. (2008): An innovative method to obtain porous PLLA scaffolds with highly spherical and interconnected pores. – *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **86B** (1): 9–17.
- VAQUETTE, C., KAHN, C., FROCHOT, C., NOUVEL, C., SIX, J.-L., DE ISLA, N., ... WANG, X. (2010): Aligned poly(L-lactic-co-ε-caprolactone) electrospun microfibers and knitted structure: A novel composite scaffold for ligament tissue engineering. – *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **94A** (4): 1270–1282.
- VASHISHTH, D. (2004): Rising crack-growth-resistance behavior in cortical bone:: implications for toughness measurements. – *Journal of Biomechanics*, **37** (6): 943–946.
- VENUGOPALA RAO, G., RUBOD, C., BRIEU, M., BHATNAGAR, N., & COSSON, M. (2010): Experiments and finite element modelling for the study of prolapse in the pelvic floor system. – *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, **13** (3): 349–357.
- VERHULP, E., VAN RIETBERGEN, B., & HUISKES, R. (2008): Load distribution in the healthy and osteoporotic human proximal femur during a fall to the side. – *Bone*, **42** (1): 30–35.
- VERONDA, D. R., & WESTMANN, R. A. (1970): Mechanical characterization of skin—Finite deformations. – *Journal of Biomechanics*, **3** (1): 111–124.
- VICECONTI, M., PAPPALARDO, F., RODRIGUEZ, B., HORNER, M., BISCHOFF, J., & MUSUAMBA TSHINANU, F. (2021): In silico trials: Verification, validation and uncertainty quantification of predictive models used in the regulatory evaluation of biomedical products. – *Methods*, **185** : 120–127.
- VIEGAS, C. S. B., RAFAEL, M. S., ENRIQUEZ, J. L., TEIXEIRA, A., VITORINO, R., LUIS, I. M., ... SIMES, D. C. (2015): Gla-Rich Protein Acts as a Calcification Inhibitor in the Human Cardiovascular System. – *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **35** (2): 399–408.
- VIEIRA, A. C., GUEDES, R. M., & MARQUES, A. T. (2009): Development of ligament tissue biodegradable devices: A review. – *Journal of Biomechanics*, **42** (15): 2421–2430.
- VIEIRA, ANDRE C., GUEDES, R. M., & TITA, V. (2014): Constitutive modeling of biodegradable polymers: Hydrolytic degradation and time-dependent behavior. – *International Journal of Solids and Structures*, **51** (5): 1164–1174.
- VILA POUÇA, M. C. P., FERREIRA, J. P. S., OLIVEIRA, D. A., PARENTE, M. P. L., MASCARENHAS, T., & NATAL JORGE, R. M. (2018): On the effect of labour durations using an anisotropic visco-hyperelastic-damage approach to simulate vaginal deliveries. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **88** : 120–126.
- VILAY, V., MARIATTI, M., AHMAD, Z., PASOMSOUK, K., & TODO, M. (2009): Characterization of the mechanical and thermal properties and morphological behavior of biodegradable poly(L-lactide)/poly(ε-caprolactone) and poly(L-lactide)/poly(butylene succinate-co-L-lactate) polymeric blends. – *Journal of Applied Polymer Science*, **114** (3): 1784–1792.
- VINING, K. H., & MOONEY, D. J. (2017): Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration. – *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **18** (12): 728–742.
- VOGEL, A., RAKOTOMANANA, L., & PIOLETTI, D. P. (2017): Chapter 3 - Viscohyperelastic Strain Energy Function. – In: Y. PAYAN & J. OHAYON (eds.), *Biomechanics of Living Organs* (Vol. 1, pp. 59–78). Oxford (Academic Press). Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128040096000031>
- VOLOKH, K. (2016): *Mechanics of Soft Materials*. (Springer Singapore). Retrieved from <https://www.springer.com/gp/book/9789811093968>
- VU, T. D., DURVILLE, D., & DAVIES, P. (2015): Finite element simulation of the mechanical behavior of synthetic braided ropes and validation on a tensile test. – *International Journal of Solids and Structures*, **58** : 106–116.
- VUNJAK-NOVAKOVIC, G., ALTMAN, G., HORAN, R., & KAPLAN, D. L. (2004): Tissue engineering of ligaments. – *Annual Review of Biomedical Engineering*, **6** : 131–156.
- WANG, C., HUANG, W., ZHOU, Y., HE, L., HE, Z., CHEN, Z., ... WANG, M. (2020a): 3D printing of bone tissue engineering scaffolds. – *Bioactive Materials*, **5** (1): 82–91.
- WANG, C., HUANG, W., ZHOU, Y., HE, L., HE, Z., CHEN, Z., ... WANG, M. (2020b): 3D printing of bone tissue engineering scaffolds. – *Bioactive Materials*, **5** (1): 82–91.
- WANG, J. H.-C., GOLDSCHMIDT-CLERMONT, P., WILLE, J., & YIN, F. C.-P. (2001): Specificity of endothelial cell reorientation in response to cyclic mechanical stretching. – *Journal of Biomechanics*, **34** (12): 1563–1572.
- WANG, L., QIU, Y., LV, H., SI, Y., LIU, L., ZHANG, Q., ... DING, B. (2019): 3D Superelastic Scaffolds Constructed from Flexible Inorganic Nanofibers with Self-Fitting Capability and Tailorable Gradient for Bone Regeneration. – *Advanced Functional Materials*, **29** (31): 1901407.
- WANG, S., ZHAO, Z., YANG, Y., MIKOS, A. G., QIU, Z., SONG, T., ... ZHANG, C. (2018): A high-strength mineralized collagen bone scaffold for large-sized cranial bone defect repair in sheep. – *Regenerative Biomaterials*, **5** (5): 283–292.
- WASYLECZKO, M., SIKORSKA, W., & CHWOJNOWSKI, A. (2020): Review of Synthetic and Hybrid Scaffolds in Cartilage Tissue Engineering. – *Membranes*, **10** (11): 348.

- WEBB, K., HITCHCOCK, R. W., SMEAL, R. M., LI, W., GRAY, S. D., & TRESKO, P. A. (2006): Cyclic strain increases fibroblast proliferation, matrix accumulation, and elastic modulus of fibroblast-seeded polyurethane constructs. – *Journal of Biomechanics*, **39** (6): 1136–1144.
- WERNER, B., OVESY, M., & ZYSSET, P. K. (2019): An explicit micro-FE approach to investigate the post-yield behaviour of trabecular bone under large deformations. – *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, **35** (5): e3188.
- WIELOCH, P., BUCHMANN, G., ROTH, W., & RICKERT, M. (2004): A cryo-jaw designed for in vitro tensile testing of the healing Achilles tendons in rats. – *Journal of Biomechanics*, **37** (11): 1719–1722.
- WILSON, J., BONNER, T. J., HEAD, M., FORDHAM, J., BREALEY, S., & RANGAN, A. (2009): Variation in bone mineral density by anatomical site in patients with proximal humeral fractures. – *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, **91** (6): 772–775.
- WINTERHALDER, M. J., & ZUMBUSCH, A. (2015): Beyond the borders — Biomedical applications of non-linear Raman microscopy. – *Advanced Drug Delivery Reviews*, **89** : 135–144.
- WIRTZ, D. C., SCHIFFERS, N., PANDORF, T., RADERMACHER, K., WEICHERT, D., & FORST, R. (2000): Critical evaluation of known bone material properties to realize anisotropic FE-simulation of the proximal femur. – *Journal of Biomechanics*, **33** (10): 1325–1330.
- WOLFRAM, U., GROSS, T., PAHR, D. H., SCHWIEDRZIK, J., WILKE, H.-J., & ZYSSET, P. K. (2012): Fabric-based Tsai–Wu yield criteria for vertebral trabecular bone in stress and strain space. – *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **15** : 218–228.
- WOLFRAM, U., WILKE, H.-J., & ZYSSET, P. K. (2010): Valid μ finite element models of vertebral trabecular bone can be obtained using tissue properties measured with nanoindentation under wet conditions. – *Journal of Biomechanics*, **43** (9): 1731–1737.
- WONG, W. S. Y., LI, M., NISBET, D. R., CRAIG, V. S. J., WANG, Z., & TRICOLI, A. (2016): Mimosa Origami: A nanostructure-enabled directional self-organization regime of materials. – *Science Advances*, **2** (6): e1600417.
- WOO, S. L., DEBSKI, R. E., WITHROW, J. D., & JANAUSHEK, M. A. (1999): Biomechanics of knee ligaments. – *The American Journal of Sports Medicine*, **27** (4): 533–543.
- WOO, S. L.-Y., ABRAMOWITZ, S. D., KILGER, R., & LIANG, R. (2006): Biomechanics of knee ligaments: injury, healing, and repair. – *Journal of Biomechanics*, **39** (1): 1–20.
- WREN, T. A. L., YERBY, S. A., BEAUPRE, G. S., & CARTER, D. R. (2001): Influence of bone mineral density, age, and strain rate on the failure mode of human Achilles tendons. – *Clinical Biomechanics*, **16** (6): 529–534.
- WU, T., MARTENS, H., HUNTER, P., & MITHRARATNE, K. (2014): Emulating facial biomechanics using multivariate partial least squares surrogate models. – *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, **30** (11): 1103–1120.
- WU, W., HU, W., QIAN, G., LIAO, H., XU, X., & BERTO, F. (2019): Mechanical design and multifunctional applications of chiral mechanical metamaterials: A review. – *Materials & Design*, **180** : 107950.
- XIN, X., LIU, L., LIU, Y., & LENG, J. (2020): 4D Printing Auxetic Metamaterials with Tunable, Programmable, and Reconfigurable Mechanical Properties. – *Advanced Functional Materials*, **30** (43): 2004226.
- XU, L., LU, Y., & LIU, Q. (2018): Integrating viscoelastic mass spring dampers into position-based dynamics to simulate soft tissue deformation in real time. – *Royal Society Open Science*, **5** (2): 171587.
- XU, R., BOUBY, C., ZAHROUNI, H., BEN ZINEB, T., HU, H., & POTIER-FERRY, M. (2018): 3D modeling of shape memory alloy fiber reinforced composites by multiscale finite element method. – *Composite Structures*, **200** : 408–419.
- XU, R., YANG, J., YAN, W., HUANG, Q., GIUNTA, G., BELOUETTAR, S., ... HU, H. (2020): Data-driven multiscale finite element method: From concurrence to separation. – *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, **363** : 112893.
- YAKACKI, C. M., SHANDAS, R., LANNING, C., RECH, B., ECKSTEIN, A., & GALL, K. (2007): Unconstrained recovery characterization of shape-memory polymer networks for cardiovascular applications. – *Biomaterials*, **28** (14): 2255–2263.
- YAMAMOTO, N., & NAKAMURA, S. (2017): Relationships between the tensile strength and diameter of collagen fibrils isolated from mouse tail tendons. – *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, **12** (3): 16-00511-16-00511.
- YANG, Q. D., COX, B. N., NALLA, R. K., & RITCHIE, R. O. (2006): Re-evaluating the toughness of human cortical bone. – *Bone*, **38** (6): 878–887.
- YANG, W., SHERMAN, V. R., GLUDOVATZ, B., SCHAIBLE, E., STEWART, P., RITCHIE, R. O., & MEYERS, M. A. (2015): On the tear resistance of skin. – *Nature Communications*, **6** (1): 6649.
- YANG, Z. X., SUN, J. Y., RAN, G. M., & HE, X. T. (2017): A New Solution to Föppl-Hencky Membrane Equation. – *Journal of Mechanics*, **33** (4): N7–N11.
- ZADPOOR, A. A. (2019): Mechanical performance of additively manufactured meta-biomaterials. – *Acta Biomaterialia*, **85** : 41–59.
- ZAHN, K., FREI, R., WUNDERLE, D., LINKE, B., SCHWIEGER, K., GUERGUEV, B., ... MATIS, U. (2008): Mechanical properties of 18 different AO bone plates and the clamp-rod internal fixation system tested on a gap model construct. – *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology: V.C.O.T.*, **21** (3): 185–194.

- ZENG, L., WEI, H., LIU, Y., ZHANG, W., PAN, Y., ZHANG, W., ... CHEN, Y. (2015): Titanium Elastic Nail (TEN) versus Reconstruction Plate Repair of Midshaft Clavicular Fractures: A Finite Element Study. – *PLOS ONE*, **10** (5): e0126131.
- ZERBATO, D., GALVAN, S., & FIORINI, P. (2007): Calibration of mass spring models for organ simulations. – In: *2007 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems* (pp. 370–375).
- ZHANG, J., ZHONG, Y., & GU, C. (2018): Deformable Models for Surgical Simulation: A Survey. – *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, **11** : 143–164.
- ZHAO, C. Q., LIU, W. G., XU, Z. Y., LI, J. G., HUANG, T. T., LU, Y. J., ... LIN, J. X. (2020): Chitosan ducts fabricated by extrusion-based 3D printing for soft-tissue engineering. – *Carbohydrate Polymers*, **236** : 116058.
- ZHAO, X., HU, D. A., WU, D., HE, F., WANG, H., HUANG, L., ... ATHIVIRAHAM, A. (2021): Applications of Biocompatible Scaffold Materials in Stem Cell-Based Cartilage Tissue Engineering. – *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **0** . Retrieved from <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2021.603444/full>
- ZHENG, S., LI, J., JING, X., & GONG, Z. (2020): Parameterized design and fabrication of porous bone scaffolds for the repair of cranial defects. – *Medical Engineering & Physics*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350453320300667>
- ZHOU, X., JIN, Y., & DU, J. (2020): Functionally Graded Scaffolds with Programmable Pore Size Distribution Based on Triply Periodic Minimal Surface Fabricated by Selective Laser Melting. – *Materials*, **13** (21): 5046.
- ZHU, L.-Y., LI, L., SHI, J.-P., LI, Z.-A., & YANG, J.-Q. (2018): Mechanical characterization of 3D printed multi-morphology porous Ti6Al4V scaffolds based on triply periodic minimal surface architectures. – *American Journal of Translational Research*, **10** (11): 3443–3454.
- ZIMMERMANN, E. A., SCHAIBLE, E., BALE, H., BARTH, H. D., TANG, S. Y., REICHERT, P., ... RITCHIE, R. O. (2011): Age-related changes in the plasticity and toughness of human cortical bone at multiple length scales. – *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108** (35): 14416–14421.
- ZYSSET, P. K. (2003): A review of morphology–elasticity relationships in human trabecular bone: theories and experiments. – *Journal of Biomechanics*, **36** (10): 1469–1485.

Annexes

Modalités d'imagerie en biomécanique

Dans la section 1.1.1.1 de la deuxième partie de ce mémoire, j'ai eu l'occasion de présenter de façon synthétique (Tableau 2) quelques-unes des modalités d'imagerie régulièrement mises à contribution en biomécanique. Par soucis de clarté, un descriptif succinct de ces techniques est donné ci-dessous :

- **L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM)** : elle consiste à reconstruire une image 2D ou un volume d'images 3D à partir de la mesure de la résonance magnétique nucléaire (RMN) de la matière. En raison de son caractère non invasif et de sa capacité à imager tous les types de tissus mous, elle est utilisée quotidiennement en clinique pour l'imagerie du système musculosquelettique ou l'imagerie cérébrale. Elle nécessite en revanche un champ magnétique puissant, et par conséquent elle est incompatible avec l'imagerie des matériaux susceptibles d'être aimantés. Elle commence également à être mise à contribution pour l'imagerie diagnostique de l'os (SINGH ET AL. 2018). L'équipe d'imagerie des milieux poreux du LEMTA à Nancy possède un imageur RMN à haute résolution, que j'ai eu l'occasion de mettre à contribution pour l'imagerie de l'os non-minéralisé (voir section 2.1 de la partie 2) ou encore de la microstructure du disque de l'articulation temporo-mandibulaire (TAPPERT ET AL. 2018).
- **La tomographie à rayons X (CT) et la micro-tomographie à rayons X (μ CT)** : appelé couramment *scanner* ou encore *CT-scan*, elle consiste à mesurer l'absorption des rayons X au travers d'un échantillon soumis à un faisceau de rayons, et permet de reconstituer des images 2D et 3D. Elle est a priori non-invasive, mais soumet tout de même la partie du corps imagée à des irradiations importantes, en fonction de la précision souhaitée et du volume d'acquisition. Elle est particulièrement utilisée en biomécanique pour la reconstruction 3D des tissus osseux, qui montre un fort contraste avec les tissus avoisinant en ce qui concerne leur absorption des rayons X. Elle permet également indirectement de pouvoir évaluer les propriétés élastiques du tissu osseux à partir de leur coefficient d'absorption (RHO ET AL. 1995). L'imagerie μ CT est la version haute-résolution de l'imagerie CT, et son utilisation pour quantifier la morphologie de l'os cortical et trabéculaire utilisation est devenue incontournable (BOUXSEIN ET AL. 2010). J'ai eu l'occasion par le passé (en collaboration avec le 3SR à Grenoble) d'utiliser l'imagerie μ CT pour acquérir des géométries de biosubstituts de ligaments soumis à un chargement (LAURENT, LATIL, ET AL. 2014) (section 3.1 de la partie 2), ou plus récemment d'utiliser les équipements du LEM3 pour imager des substituts composites (section 3.1 de la partie 2) ou des fémurs de souris (section 2.1 de la partie 2).
- **L'analyse de coupes histologiques** : si les deux modalités d'imagerie précédentes permettent de reconstruire en 3D différents types de tissus, elles ne renseignent pas sur leur composition exacte et permettent encore moins de visualiser leur population cellulaire. En biologie, ceci est traditionnellement réalisé par l'analyse de coupes histologiques qui consiste à observer par microscopie optique des sections de tissus préalablement fixés et colorés par des marqueurs. Ces analyses permettent de mettre en évidence la distribution de différents types cellulaires ou différents composants

(collagènes, vaisseaux sanguins, ...) : j'ai eu l'occasion de mettre à contribution cette technique d'analyse notamment pour évaluer le comportement de biosubstituts *in vitro* et *in vivo* (section 3.2 de la partie 2). Ce type de technique est nécessairement destructif et 2D, et les analyses qui en résultent sont plus souvent qualitatives que quantitatives.

- **La microscopie à force atomique (AFM)** : elle permet de visualiser la topographie de la surface d'un échantillon, en exploitant point par point l'interaction d'attraction ou de répulsion entre la pointe nanométrique de l'AFM et la surface de l'échantillon. L'analyse de la flexion du levier sur lequel est monté la pointe qui permet de reconstruire la topographie de l'échantillon. L'AFM peut également être utilisé comme un nano-indenteur, de façon à caractériser les propriétés mécaniques locales de la surface à partir de la flexion du levier. J'ai eu l'occasion de la mettre à profit, par l'intermédiaire d'une collaboration avec l'IJL à Nancy, pour caractériser la surface d'un substitut après un traitement de surface visant à le fonctionnaliser (section 3.2.5.1 de la partie 2).
- **La microscopie confocale à balayage laser** : en positionnant le plan focal à différentes profondeurs d'un tissu, elle permet des acquisitions dans le volume par opposition à la microscopie classique. Combinée à la technique de **fluorescence**, elle permet notamment d'imager dans le volume différents constituants des cellules ou de la matrice extracellulaire après un marquage préalable, en détectant la lumière émise par ces marqueurs fluorescents. J'ai eu l'occasion d'utiliser la plateforme IBISA "Imagerie Optique Cellulaire et Tissulaire" du laboratoire IMoPA à Nancy afin d'observer la colonisation cellulaire au sein de substituts de ligaments (section 3.2.4 de la partie 2).
- **La microscopie électronique à balayage (MEB)** : elle permet l'acquisition d'une image de la surface d'un échantillon en analysant son interaction avec un faisceau d'électrons. Pour les tissus biologiques, les échantillons doivent être au préalable fixés et déshydratés, puis métallisés en surface. Cette modalité d'imagerie est destructive, mais permet de fournir des images à très haute résolution, et notamment de mettre en exergue la morphologie des cellules présentes en surface d'un échantillon. J'ai eu l'occasion de mettre à contribution des collaborations avec l'Australie (Dr *Cédryck VAQUETTE*, QUT Brisbane) ou la Chine (Pr *Yun CHEN*, Université de Wuhan) pour caractériser la distribution des cellules au sein d'un substitut de ligament.
- **Le scanner 3D** : en opposition aux méthodes précédentes, le scanner 3D permet des acquisitions d'une surface à basse résolution (de l'ordre du mm) mais quasiment instantanées, et ne nécessite pas d'équipement onéreux. Dans la plupart des cas, le principe consiste à effectuer une mesure sans contact en comptant le temps nécessaire au trajet aller-retour de l'impulsion d'un faisceau laser. Depuis très récemment, cette modalité d'imagerie va même jusqu'à équiper certains téléphones portables, et leur utilisation en clinique a été validée (RUDY ET AL. 2020) ce qui place l'acquisition de géométries à portée de téléphone des praticiens hospitaliers.
- **L'imagerie par spectroscopie Raman** : elle est basée sur l'analyse de la modification par le milieu de la fréquence d'une lumière monochromatique incidente. Elle permet l'analyse de la composition d'un tissu, de la même façon que la microscopie par fluorescence, mais sans nécessiter l'addition de marqueurs. Depuis quelques années,

cette méthode permet de différencier de façon non invasive certains phénotypes cellulaires, et son caractère non invasif permet de suivre *in vivo* l'évolution de pathologies (KRAFFT & POPP 2015; WINTERHALDER & ZUMBUSCH 2015). De nouvelles méthodes (CARS et SRS) permettent des temps d'acquisition très courts et ouvrent de nouveaux horizons en médecine régénérative et en ingénierie tissulaire pour suivre l'évolution de la composition d'un tissu en cours de régénération (EMBER ET AL. 2017).

- **L'élastographie ultrasonore** : cette méthode d'imagerie repose sur la comparaison d'images avant et après une déformation imposée, de façon à reconstruire une carte de déformations et ainsi tenter d'évaluer la distribution des propriétés mécaniques des tissus déformés. La perturbation initiale peut être imposée manuellement par le praticien, ou être due à un mouvement du patient, ou encore imposée par la sonde de l'échographe en mesurant la vitesse de propagation d'une onde générée (SIGRIST ET AL. 2017). Dans ce dernier cas, elle peut être quantitative et donner accès à une valeur **du module de cisaillement** du milieu imagé. Elle est largement utilisée pour la détection d'hétérogénéités au sein d'un tissu comme des tumeurs ou des fibroses du foie. L'acquisition étant quasi-instantanée, elle permet notamment d'acquérir des images en cours de déformation, pour caractériser *in vivo* un tissu ou encore compléter un essai mécanique *in vitro* par de la corrélation d'images (CHERNAK & THELEN 2012).
- **La microscopie de seconde harmonique (SHG)** : le contraste dans les images produites en SHG est dû à l'hétérogénéité au sein de l'échantillon de sa capacité à générer des harmoniques à partir de la lumière incidente. Elle est particulièrement adaptée à l'imagerie de tissus très ordonnés, par exemple la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs tels que le tendon (GOULAM HOUSSEN ET AL. 2011; KAHN ET AL. 2013). En comparaison à l'imagerie par microscopie confocale, elle ne nécessite pas de marqueurs et elle est donc minimalement invasive. Bien qu'initialement limitée au 2D, des procédures permettant son extension au 3D ont été récemment proposées (CAMPBELL ET AL. 2017).

•