

Marie BLAUWART

Marie CUNY

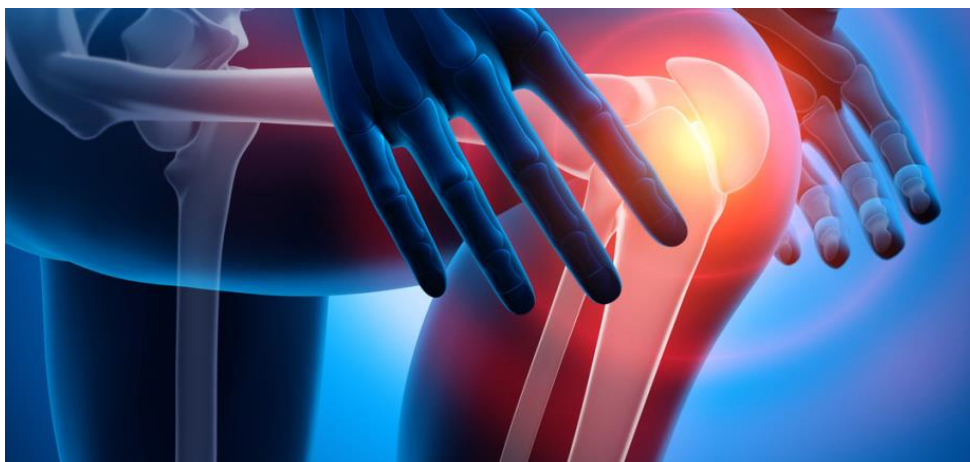
Gautier REVILLIOD

Référent : Jérémy SOULIE

Année scolaire 2017/2018

1AS2 IMAT, Promo 2020

BIOMATÉRIAUX POUR IMPLANTS LIGAMENTAIRES (ÉTUDE DU LIGAMENT CROISÉ ANTÉRIEUR)



Sommaire

REMERCIEMENTS	4
INTRODUCTION	5
I. DESCRIPTION ANATOMIQUE DU LIGAMENT CROISÉ ANTÉRIEUR.....	6
1. Anatomie et composition du ligament croisé antérieur (LCA) naturel chez l'homme :.....	6
a. Anatomie du ligament croisé antérieur naturel :.....	6
b. Composition du ligament croisé antérieur naturel :	7
2. Composition de l'enthèse ligamentaire naturelle chez l'homme	8
3. Fonctions et sollicitations mécaniques du LCA et de l'enthèse :	9
a. Fonctions et sollicitations mécaniques du ligament croisé antérieur :.....	9
b. Fonctions et sollicitations mécaniques de l'enthèse ligamentaire :	11
4. Risques de lésions et protocoles chirurgicaux mis en place :	11
a. Facteurs et risques de lésion du LCA :.....	11
b. Protocoles chirurgicaux mis en place, différentes sources de greffes :.....	12
5. Limites des pratiques actuelles :	14
6. Conclusion sur la première partie :	15
II. PROPOSITION DE MÉTHODES DE RECONSTRUCTION TISSULAIRE	16
1. L'ingénierie tissulaire au profit de l'élaboration d'un ligament croisé artificiel	16
a. Cahier des charges pour la matrice support :	16
b. Architecture :.....	17
c. Matériau Constitutif :	18
d. Choix de la composition du polymère :.....	18
e. Tressage des fibres de polymère :	19
f. Modélisation du caractère morphologique de la matrice :.....	20
g. Sélection de la matrice support adaptée au cahier des charges :.....	20
h. Mise en culture des cellules au sein de la matrice support :	21
i. Utilisation d'un bioréacteur :	24
j. Bilan sur la matrice solution proposée :.....	24
k. Limitations et travaux futurs :	25
l. Conclusion générale de cette étude issue de l'ingénierie tissulaire :	25
2. Fixation du ligament à l'os avec un revêtement	26
a. Introduction et mise en contexte :.....	26
b. Fabrication :.....	27
c. Conclusion de l'étude :	30
3. Utilisation de nouveaux matériaux pour renforcer la liaison os – ligament artificiel	31

a. Phosphate de calcium (CaP) : un matériau adapté :	31
b. Des essais prometteurs :	32
CONCLUSION	34
BIBLIOGRAPHIE.....	35
ANNEXES.....	36

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué au bon déroulement de notre projet.

Tout d'abord nous souhaitons remercier **Monsieur Jérémy SOULIE**, enseignant-chercheur à l'ENSIACET (Ecole Nationale Supérieure des Ingénieurs en Arts Chimiques et Technologiques) pour nous avoir suivi, écouté et guidé durant toute la durée du projet.

Ensuite nous souhaitons adresser nos remerciements à **Monsieur Marc JAFFE**, chirurgien orthopédiste à la clinique Ambroise Paré de Toulouse, pour le temps qu'il nous a consacré à répondre à nos questions ainsi que pour l'invitation à sa conférence sur le ligament croisé antérieur du 24 mars 2018.

INTRODUCTION

La rupture des ligaments croisés antérieurs est une blessure fréquente aussi bien chez les sportifs de haut niveau que chez les novices. Elle peut survenir lors de la pratique du football, rugby, ski, handball (les sports dit « à pivots ») et concerne aussi bien les hommes que les femmes (avec une légère majorité de femme pour des raisons morphologiques).

Cette blessure est la hantise des sportifs car elle est synonyme d'une période sans activité physique intense, de la perte partielle des capacités et également d'une opération qui peut laisser des séquelles.

En effet, afin de soigner cette rupture, une greffe de ligament est possible à partir des tissus du patient (autogreffe). Le chirurgien prélève un tendon sur une partie de la jambe du patient et la greffe au niveau du genou. Cette opération fragilise la zone dans laquelle le greffon est prélevé engendrant parfois une guérison partielle et donc une gêne durable dans le temps.

La science des matériaux pourrait apporter une alternative à cette autogreffe grâce aux ligaments artificiels.

A travers cette étude, nous détaillerons tout d'abord les caractéristiques du ligament croisé antérieur (LCA) afin d'en comprendre les subtilités et les impératifs auxquels devra répondre le ligament artificiel. Par la suite nous développerons la conception d'un tel ligament puis nous aborderons la fabrication d'un revêtement élastique permettant une meilleure fixation avec l'os avant de discuter d'une autre piste de recherche concernant le maintien du contact entre le ligament et le fémur ou le tibia.

I. DESCRIPTION ANATOMIQUE DU LIGAMENT CROISÉ ANTÉRIEUR

1. Anatomie et composition du ligament croisé antérieur (LCA) naturel chez l'homme :

La première étape dans l'élaboration d'une solution alternative à la greffe de ligament croisé antérieur actuellement proposée est de comprendre les fonctions de ce tissu. Dans quel environnement évolue-t-il ? Quelles sont les sollicitations auxquelles il est exposé ? Quelles sont ses propriétés mécaniques et biologiques ? Toutes ces questions devront être traitées afin d'établir un cahier des charges adapté à la création d'un nouveau ligament artificiel

a. Anatomie du ligament croisé antérieur naturel :

Le ligament croisé antérieur (LCA) est un élément majeur de l'articulation du genou, on peut le qualifier de pivot central. Il existe également un ligament croisé postérieur en arrière du LCA, ces deux ligaments sont croisés l'un par rapport à l'autre.

La littérature rapporte des dimensions du LCA qui ont tendance à varier notamment en fonction des patients et des protocoles de mesures qui sont utilisés. On note entre 7 et 12mm de diamètre et entre 22 et 41 mm en longueur (moyenne de 30 mm).

Le LCA est fixé sur le tibia et le fémur, plus on s'approche de l'os plus c'est minéralisé ; on considère que cette zone faite de fibrocartilage est une zone de transition. Ce changement abrupt de matériau s'appelle l'enthèse et sera détaillée plus précisément dans une partie suivante. (Voir Composition de l'enthèse ligamentaire naturelle chez l'homme)

Le LCA est composé de deux faisceaux distincts : le faisceau antéromédial et le faisceau postérolatéral, ces deux faisceaux s'enroulent ensemble lors de la flexion du genou et leur fonction varie selon le type de sollicitation et l'angle de flexion.

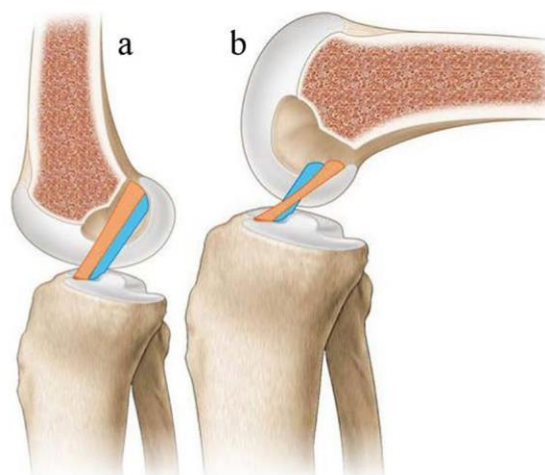


Figure 1 : Représentation schématique du LCA du genou droit composé des faisceaux antéromédial (orange) et postérolatéral (bleu) (a) en extension et (b) en flexion à 90° [Bicer2010].

De plus, le LCA joue un grand rôle dans la stabilité du genou, ses caractéristiques proprioceptives sont notamment dues à une forte innervation (près de 1% de sa section est

constituée de tissu neuronal ([Bicer2010])). Il est cependant faiblement vascularisé ce qui explique une faible cicatrisation spontanée lors d'une lésion.

b. Composition du ligament croisé antérieur naturel :

Rappelons qu'un tendon lie un muscle à un os alors que le ligament lie deux os entre eux. Le tissu ligamenteux se différencie du tissu tendineux notamment du point de vue de sa composition, il est donc important d'approfondir ce point en vue du cahier des charges à élaborer.

Le LCA est formé d'un réseau tridimensionnel de cellules appelées fibroblastes (20% du volume total), de collagènes (plus de 80% du poids), d'élastine, de glycoaminoglycanes (GAGs) et de protéoglycanes [Laurent2012]. C'est une structure tridimensionnelle complexe, on peut en effet décomposer la matrice extracellulaire en deux parties : la partie fibreuse et la partie fondamentale qui a la consistance d'un gel (eau + macromolécules).

- La partie fondamentale occupe l'espace entre les cellules et les fibres ce qui permet une bonne adhérence cellulaire et une bonne stabilité du squelette.
- La structure fibreuse est composée de différents types de collagènes dont les types I et III sont majoritaires. Le type I participe à la résistance du ligament et le type III lui procure son élasticité. Le collagène est d'ailleurs la protéine la plus abondante dans l'organisme humain.

Le ligament croisé, comme une grande majorité des tissus vivants, est hautement hiérarchisé. On peut noter six niveaux de hiérarchie allant de la molécule de collagène (nanomètre) au ligament (millimètre). Les fibroblastes sécrètent des molécules de collagène qui constituent le premier niveau de la hiérarchie, elles se présentent sous la forme de super-hélices. Ces dernières se regroupent entre elles pour former des fibrilles (dizaine de nanomètres) qui elles-mêmes constituent les fibres de collagène regroupées en différents faisceaux (échelle du micron) pour finalement constituer le ligament.

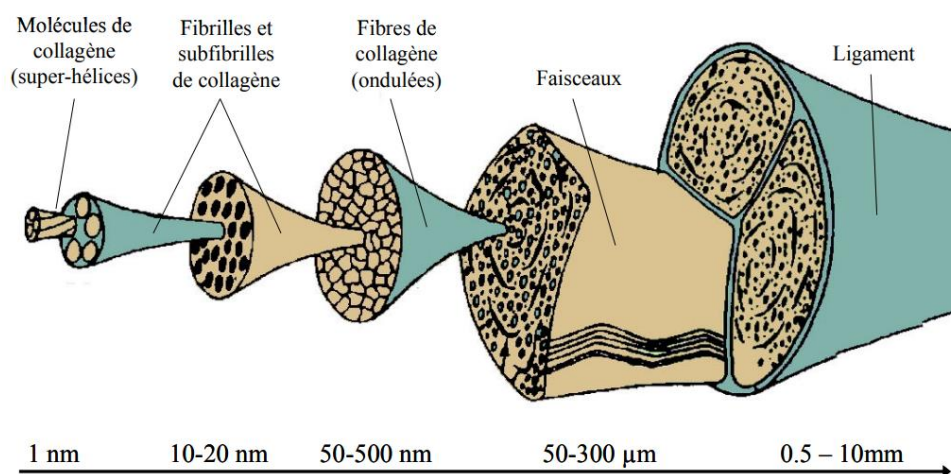


Figure 2 : Architecture multi-échelles du ligament, allant de la molécule de collagène à gauche jusqu'au ligament à droite.

La structure du ligament est très anisotrope car les fibres sont essentiellement orientées selon la direction longitudinale ce qui favorise les propriétés mécaniques en traction. De plus, le LCA a une structure que l'on peut qualifier d'hélicoïdale ce qui signifie que les sollicitations que subissent le LCA ne sont pas uniquement de la traction pure.

Grâce à cette brève présentation de la composition et de l'anatomie du LCA nous allons maintenant pouvoir analyser son rôle au sein de l'articulation ainsi que son comportement mécanique.

2. Composition de l'enthèse ligamentaire naturelle chez l'homme

Pour connaître le plus précisément possible le comportement du ligament croisé antérieur naturel chez l'homme, il est indispensable de s'intéresser également à son environnement. Ainsi, nous nous sommes intéressés à la façon dont le LCA est rattaché à l'os par l'enthèse ainsi que son rôle.

L'enthèse est la dénomination pour l'insertion ligamentaire ou tendineuse, c'est-à-dire le lieu qui correspond à la transition du ligament à l'os.

L'enthèse est un gradient brutal de minéralisation entre l'os et le ligament. Elle mesure moins de 1 mm d'épaisseur et peut se décomposer en 4 parties distinctes : le ligament, le fibrocartilage non calcifié*, le fibrocartilage calcifié, et enfin l'os. Elle est le lieu d'un changement de structure des tissus au niveau de la transition entre le tissu fibreux (ligament et fibrocartilage) et non fibreux (l'os).

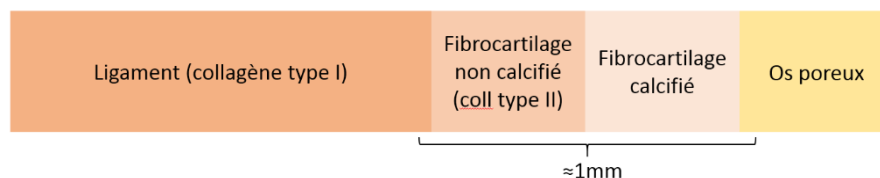


Figure 3 : Schéma simplifié de l'enthèse

L'os et le fibrocartilage sont des constituants porteurs. Ces tissus sont mécaniquement plus durs. La structure du cartilage est poreuse et peut capter les molécules d'eau.

Le tissu osseux, relié au ligament par l'enthèse, contient des fractions minérale et organique représentant respectivement 70% et 30% en masse de l'os déshydraté. La partie minéralisée est composée de cristaux d'hydroxyapatite* qui assure sa rigidité, alors que la partie organique est composée à 95% de collagène de type I. Aussi, l'os est un tissu vascularisé*.

Le cartilage articulaire est reconnaissable à l'alignement de ces cellules. Il est constitué d'une phase solide et d'une phase fluide dont les proportions varient en fonction de la pression imposée au cartilage. A l'échelle cellulaire, il est fibreux, avec des fibres orientées selon la même direction (c'est pourquoi on parle de fibrocartilage). Les cellules ont pour

fonction de synthétiser la substance fondamentale et les fibres, elles s'appellent fibrochondrocytes. [Damien Subit]

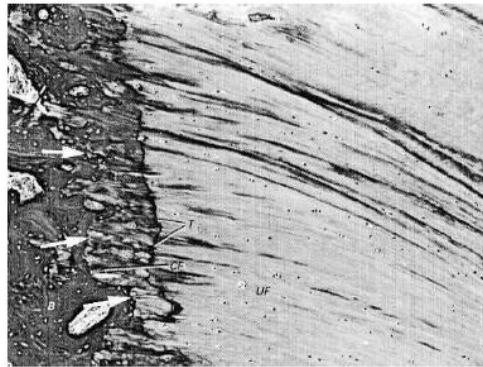


Fig. 4.1 - Coupe de l'insertion tibiale du tendon quadricipital chez l'homme [mo]($\times 80$), UF : fibrocartilage non calcifié (a), T : front de minéralisation (limite de calcification du fibrocartilage, délimite (b) et (c)), CF : fibrocartilage calcifié (c), B : os (d), les flèches indiquent la position de la ligne d'insertion ; Evans et al. [1990].

3. Fonctions et sollicitations mécaniques du LCA et de l'enthèse :

a. Fonctions et sollicitations mécaniques du ligament croisé antérieur :

De nombreux tests ont été effectués pour comprendre le comportement mécanique du LCA avec des protocoles différents. Certaines études ont été réalisées sur des genoux cadavériques mais cette technique présente malheureusement plusieurs inconvénients à savoir notamment la conservation des échantillons et les conditions des essais. Nous trouvons également dans la littérature des tests effectués sur des sujets sains et jeunes ou bien par imagerie 3D.

Ces séries de tests ont permis de conclure que le LCA et le LCP (Ligament Croisé Postérieur) se complètent pour assurer la stabilité du genou. Ils empêchent le mouvement de tiroir antéro-postérieur et l'hyperrotation du tibia par rapport au fémur. (Remarque : les propriétés du LCA autorisent un effet de tiroir antéro-postérieur de 3 à 5mm).

Le LCA est celui qui s'oppose le plus à la translation du tibia d'avant en arrière par rapport au fémur (surtout lorsque le genou est fléchi). Il permet également de limiter la rotation interne du tibia. Des efforts supérieurs à 150N au sein de LCA peuvent être provoqués par des sollicitations en hyperextension, en hyperrotation ou en hyperflexion, le LCA est donc indispensable pour divers types de sollicitations. De plus, le LCA assure une fonction proprioceptive non négligeable ; il permet un réflexe de contraction des muscles du genou lorsqu'il est déformé.

Ci-dessous un tableau récapitulatif des déformations du LCA mesurées en fonction du type d'exercice en sachant que les efforts maximaux calculés n'ont pas dépassé 400N :

Déformation mesurée	Type d'exercice
> 4%	- contraction des quadriceps à 15° (couple en extension de 30Nm) - squats (flexions sur jambe) avec cordes élastiques
3% - 4%	- flexion/extension active avec bottes de 45N - test de Lachman (charge antéro-postérieure de 150N) - squats (flexions sur jambe)
2% - 3%	- flexion/extension active - contractions simultanée des quadriceps et biceps fémoraux à 30° - contraction des quadriceps fémoraux à 30° (couple en extension de 30Nm)
< 2%	- bicyclette - flexion/extension passive - contraction des biceps fémoraux (couple en flexion de 10Nm) - contraction des quadriceps fémoraux (couple en extension de 30Nm) à plus de 60° - contractions simultanées des quadriceps et biceps fémoraux à plus de 60°

Figure 5 : Déformations dans le faisceau AM du LCA associés à différents types d'exercices de réhabilitation, mesurées par insertion d'une jauge de déformation (Laurent2012)

Le LCA est principalement sollicité en traction uni axiale. Sa réponse dépend de l'arrangement des fibres de collagènes (fibrilles), et également de la substance dans laquelle il réside. On observe que la courbe de réponse effort allongement n'est pas linéaire.

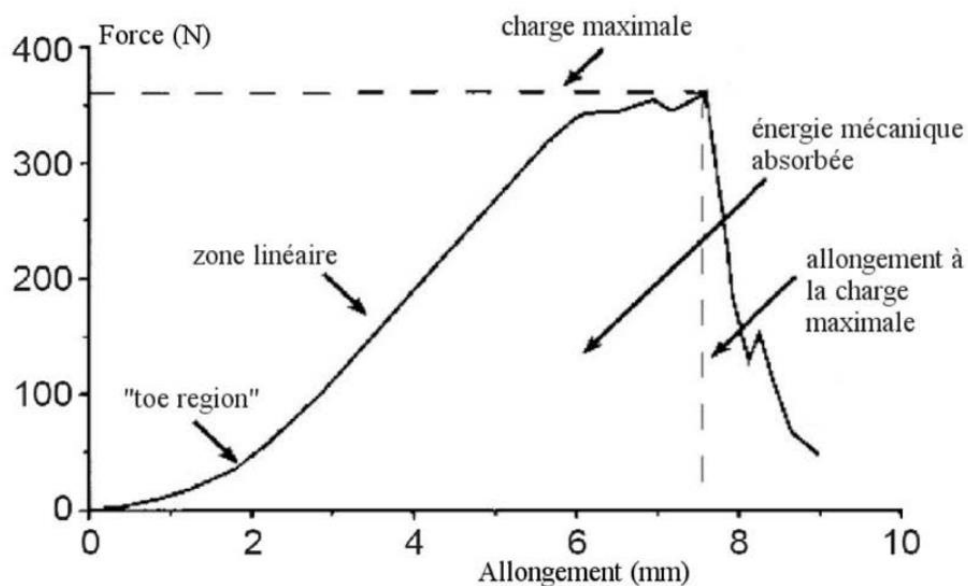


Figure 6 : Courbe de réponse typique du LCA en traction uni axiale [Karmani2003]

La première région « toe region » correspond aux premiers pourcentages de déformation, cette zone permet des mouvements normaux sans efforts importants et autorise donc une certaine laxité de l'articulation.

La deuxième partie est linéaire, elle correspond au recrutement et à l'élongation des fibres de collagène. C'est cette partie que l'on utilise pour mesurer la rigidité du ligament.

La dernière partie illustre la rupture des fibres de collagène.

Le LCA est un tissu viscoélastique ce qui lui permet d'ajuster sa longueur et son état de contraintes internes en fonction de la charge qu'il a subie précédemment et ainsi de le protéger d'une éventuelle rupture en fatigue. Des études ont démontré qu'une activité sportive (c'est-à-dire un chargement cyclique) augmente la rigidité du ligament et la laxité de l'articulation (laxité qui disparaît après un temps de repos). Travailler en effort constant crée des déformations croissantes.

b. Fonctions et sollicitations mécaniques de l'enthèse ligamentaire :

L'enthèse a pour rôle mécanique de réduire les contraintes transmises à l'os, et de transmettre un effort pour répartir la charge supportée par l'articulation. Elle suit les mouvements du genou.

Le fibrocartilage est anisotrope et viscoélastique. L'anisotropie est due à l'orientation des fibres de collagène et les effets visqueux sont le résultat du débit du fluide à l'intérieur du tissu. Son comportement mécanique est comparable à celui du ligament.

En ce qui concerne l'os, [Pithioux et al. 2004] a réalisé des tests de traction sur un os bovin afin de déterminer le comportement mécanique de l'os : des essais cycliques à vitesse lente et de relaxation ont montré que l'os compact ne plastifiait pas, ce qui justifie le choix d'un modèle élastique. D'autres essais de traction à rupture pour de petites vitesses de sollicitation (0.5, 5, 10 et 500 mm/min) et une vitesse plus élevée (1 m/s) ont montré que la rupture est fragile et brutale (pas de faciès de déformation plastique).

4. Risques de lésions et protocoles chirurgicaux mis en place :

a. Facteurs et risques de lésion du LCA :

Ces dernières décennies, le nombre de lésions du LCA a très nettement augmenté dû à la pratique grandissante de sports qui peuvent être traumatiques pour les articulations (basketball, handball, ski, football, tennis...). Le nombre croissant de femmes qui se sont mis au sport a également participé à cette augmentation. Par exemple, on estime à 20 000 par an en France le nombre de ruptures du LCA lors d'un accident de ski. 50% des traumatismes du genou correspondent à des ruptures du LCA.

Ces lésions peuvent être causées par différents types de mouvement :

- Hypertorsion du tibia (80% des ruptures du LCA)
- Hyperextension du genou (exemple tackle au football)
- Flexion accompagnée d'une translation postérieure
- Rotation de type valgus externe (notamment au ski)

La majeure partie des ruptures surviennent lors d'un changement de direction ou d'un arrêt brutal lorsque le pied est en contact avec le sol et le genou est pleine extension. Autrement dit, les sports à pivots sont très traumatiques surtout lorsque le poids de l'athlète se concentre brutalement sur une jambe.

Le LCA peut être partiellement rompu mais si la gaine synoviale qui enveloppe le ligament est lésée alors la cicatrisation spontanée n'est pas possible. Si la gaine est intacte, les fibroblastes vont migrer vers le site lésé et la cicatrisation sera rendue possible. Même si la rupture est légère, le risque de blessures dans les années qui arrivent est très élevé, et la fonctionnalité de l'articulation n'est jamais totalement retrouvée.

Dans la plupart des cas, le ligament est complètement rompu et l'acte chirurgical est inévitable pour reprendre toute activité sportive impliquant des pivots et changements de directions. Pour une personne non sportive l'opération n'est pas obligatoire mais peut entraîner une dégradation des tissus voisins à long terme. En effet, la stabilité n'étant plus assurée par le LCA, les autres structures du genou vont compenser et se fatiguer plus rapidement.

La chirurgie est suivie d'une longue période de rééducation (6 mois minimum pour les athlètes qui bénéficient d'un suivi quotidien). La réparation du LCA a un enjeu médical mais également économique. On a en effet estimé à 300 millions d'euros par an en France (interventions, rééducation et arrêts de travail) le coût des ruptures liées uniquement aux accidents de ski.

b. Protocoles chirurgicaux mis en place, différentes sources de greffes :

L'acte chirurgical est appelé ligamentoplastie. Plusieurs méthodes existent en fonction de l'ampleur de la lésion, de la morphologie du patient, de l'état du genou avant l'accident et des activités sportives du patient.

Le ligament de substitution est placé dans l'articulation grâce à de petits tunnels osseux au niveau du fémur et du tibia. Il est ensuite fixé selon différents protocoles : vis d'interférences, agrafes, systèmes transfixants ou endoboutons.

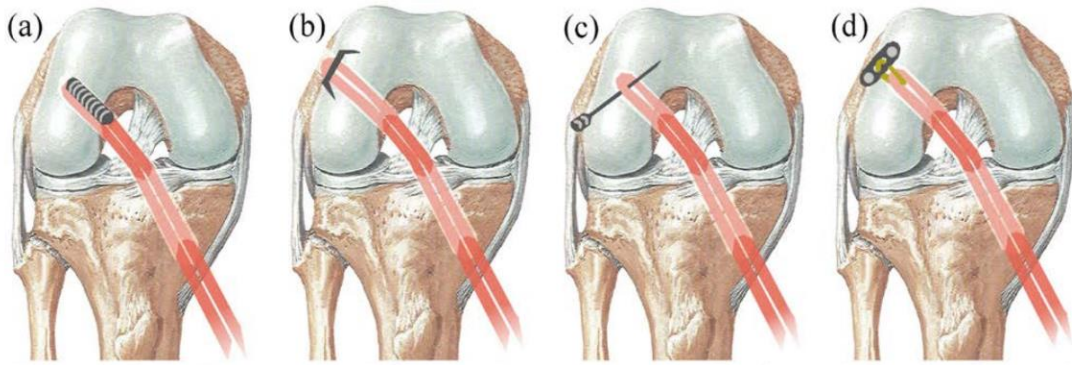


Figure 7 : (a) Fixation par l'insertion de vis d'interférence entre la greffe et le tunnel osseux (b) Agrafe fixant la greffe sur la paroi osseuse (c) Système transfixant venant s'insérer dans la boucle formée par la greffe (d) Système endobouton

La fixation de la greffe a un rôle primordial puisque le moindre écart a d'importantes conséquences sur la cinématique du genou après l'opération.

En ce qui concerne la greffe en elle-même, elle peut être de nature variée et provenir d'endroits différents :

Des prothèses synthétiques ont déjà été proposées dans les années 1980 car elles permettaient un retour rapide à l'activité. De nombreuses variétés ont été mises sur le marché utilisant du polytétrafluorethylène (Gore-Tex®), des fibres de carbone (Plastafil®) ou encore des polyesters (Dacron®). L'utilisation des ligaments artificiels a cependant été stoppée en quasi-totalité car ils pouvaient se rompre et s'allonger par fatigue, par fluage et par abrasion avec les angles des tunnels osseux créant des débris et provoquant des pathologies dégénératives. Un programme de suivi de 855 prothèses synthétiques pendant 15 ans a montré qu'entre 40% et 78% d'entre elles avaient rompu [Vunjak-Novakovic2004].

Face aux prothèses synthétiques non adaptées, les interventions chirurgicales actuelles de réparation se basent sur une auto-greffe. Il en existe principalement trois types : le tendon de la patte d'oie (tendon des muscles ischiojambiers Droit Interne et Demi-Tendineux, DIDT), le tendon rotulien (intervention nommée Kenneth Jones), et plus rarement le fascia lata (face externe de la cuisse).

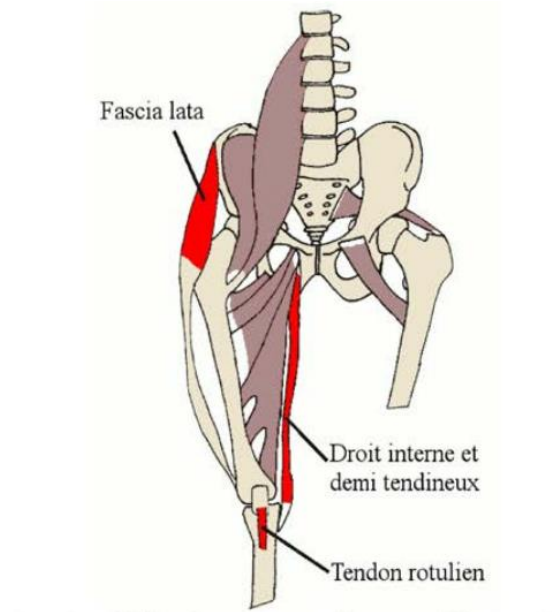


Figure 8 : Représentation des sources d'autogreffes les plus utilisées [Laurent2012]

5. Limites des pratiques actuelles :

Les méthodes de reconstruction actuelles par autogreffe semblent offrir des résultats satisfaisants à court terme. Cependant ces protocoles ne sont pas optimaux concernant les propriétés mécaniques du ligament reconstruit et la restauration de la cinématique du genou.

Il a été démontré, du point de vue de la cinématique, que pendant la marche, les mouvements du genou opéré sont plus proches du genou avec rupture du LCA non traité que ceux du genou sain. On note également une perte de la fonction proprioceptive et par conséquent du comportement neuromusculaire de l'articulation. Ceci explique donc une apparition de dégénération du cartilage et d'arthrose. Des études sur le long terme montrent que moins de 50% des personnes opérées du LCA reviennent à leur niveau d'activité et 90 % présentent des dégénérescences sept ans après l'opération.

Soulignons néanmoins que les propriétés des différentes sources d'autogreffes utilisées sont proches voir supérieures à celles du LCA natif : (résistance à la rupture du tendon rotulien de diamètre 13 mm : 2977 Newtons, ischiojambiers : 4 brins : 4590 N, LCA natif : Jeune : 1730N, Âgé : 730 N). Cependant ces autogreffes s'affaiblissent après l'implantation à cause des cellules qui se nécrosent (environ 2 mois après l'intervention), ceci est dû au fait que le liquide synovial qui alimente la greffe en nutriments n'arrive pas à atteindre l'intérieur du tissu.

La période de fixation biologique de la greffe et de ligamentisation retarde donc l'activité sportive à plusieurs mois.

Une des limites majeures concerne la morbidité sur la zone de prélèvement (plus pour le tendon rotulien que les ischiojambiers). En effet, des douleurs apparaissent au niveau du

site donneur se traduisant pas des tendinites. Les muscles sont également atrophiés après l'opération à cause d'une immobilisation prolongée de la jambe, les capacités physiques sont donc longues et difficiles à récupérer.

Le problème de disponibilité des greffons se pose également pour les re-ruptures et les « re-re-ruptures ».

6. Conclusion sur la première partie :

Nous avons décrit précédemment les limites des moyens actuels de reconstruction. Ces limitations concernent notamment l'appauvrissement de la tenue mécanique de la greffe à cause de nécroses post-opératoires. Nous avons également vu que des douleurs pouvaient survenir au niveau des sites donneurs. Le principe d'ingénierie tissulaire semble offrir des perspectives intéressantes dans la résolution de ces problèmes.

En effet, le biosubstitut permettrait de palier aux problèmes de perte de tenue mécanique. Les soucis d'immunocompatibilité seraient contournés grâce à des cellules provenant du patient, et les douleurs au niveau des sites donneurs n'existeraient plus.

Le principe de l'ingénierie tissulaire suscite de plus en plus d'intérêt à l'échelle mondiale pour les avantages considérables qu'il présente pour la reconstruction du LCA.

II. PROPOSITION DE MÉTHODES DE RECONSTRUCTION TISSULAIRE

1. L'ingénierie tissulaire au profit de l'élaboration d'un ligament croisé artificiel

Nous allons maintenant présenter une étude réalisée par Monsieur Laurent en 2012 en partenariat avec l'université de Lorraine.

Le schéma de reconstruction qu'il propose se présente ainsi : rupture du LCA du patient, prélèvement de cellules sur la crête iliaque (bord supérieur de l'os du bassin), mise en culture des cellules, ensemencement des cellules au niveau de la matrice, culture en bioréacteur des cellules et de la matrice pendant quelques semaines pour assurer une bonne adhésion des cellules et un début de formation du tissu, greffe dans le genou du patient, régénération tissulaire pendant la période de rééducation puis processus de dégradation de la matrice.

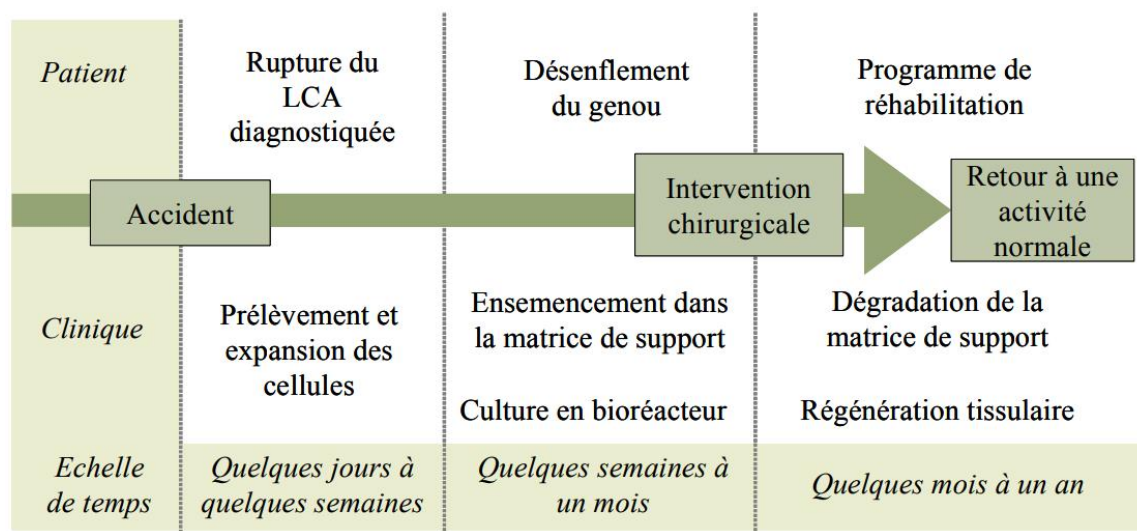


Figure 9 : Représentation schématique des différentes étapes de la réparation du LCA par ingénierie tissulaire [Laurent2012]

a. Cahier des charges pour la matrice support :

Dans cette partie nous allons exposer les principales caractéristiques que doit présenter la matrice de reconstruction du LCA. La matrice qui a été choisie par l'équipe de Monsieur Laurent est issue d'un compromis car la liste des propriétés que doit posséder le nouveau ligament est très exhaustive (et même loin d'être établie en totalité à ce jour).

Voici un tableau récapitulatif du cahier des charges :

Biologie, biochimie	Biodégradabilité (>1 an), biocompatibilité
Biomécanique	Déformation d'entrée en plasticité >4% Rigidité 120-250 N/mm Caractère convexe de la réponse en traction
Morphologie	Taille de pores >200-250 μm Gradient des tailles des pores
Clinique	Adaptée au protocole opératoire habituel Fabrication et stockage Dimensions, ancrage

Figure 10 : Synthèse des principaux critères retenus pour la proposition d'une matrice appropriée à l'ingénierie tissulaire [Laurent 2012]

Concernant les critères biomécaniques il est important de noter que la rigidité du LCA est très importante car elle permet de restreindre le déplacement entre le fémur et le tibia. Une matrice trop peu rigide créerait de l'instabilité dans le genou.

La matrice doit également être très poreuse pour permettre aux cellules de migrer, d'être alimentées et de proliférer. Les pores doivent être suffisamment larges pour permettre la vascularisation du néo-tissu (200-250 micromètres). La surface doit être bien évidemment suffisante pour l'adhésion des cellules.

b. Architecture :

Les architectures fibreuses semblent être les plus adaptées à l'élaboration de tissus anisotropes devant subir des sollicitations importantes et notamment en traction. Les structures réalisées à partir de tressage 3D permettent de respecter les contraintes mécaniques et morphologiques (réseau de pores approprié au cahier des charges).

La structure sera basée sur un tressage circulaire multicouche pour plusieurs raisons :

- Très anisotrope et rigide suivant la direction longitudinale
- Réseau de pores entre les couches adaptables en fonction des différentes fibres et couches
- Peut être élaborée sans matériel important

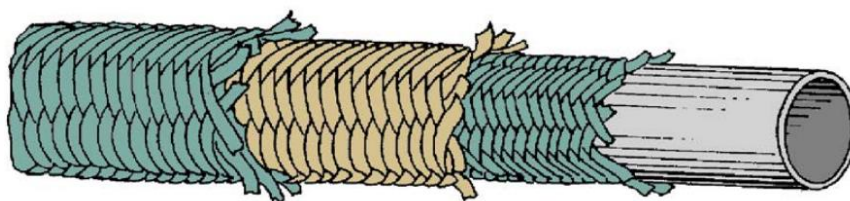


Figure 11 : Structure tressée cellulaire multicouche

c. Matériau Constitutif :

Les recherches dans la littérature ont permis de retenir le PLCL (co(poly-lactide- ϵ -caprolactone)) comme matériau constitutif de la matrice. C'est une association de PCL (Poly- ϵ -caprolactone) et de PLA (acide polylactique) qui permet de diminuer la température de transition vitreuse et qui rend le matériau plus flexible et mou que le PLA seul et plus rigide que le PLCL seul.

Caractéristiques du PLCL :

- Biocompatible et biodégradable (vitesse particulièrement lente)
- Résistance mécanique satisfaisante
- Facile à mettre en forme afin d'obtenir des fibres d'un diamètre contrôlé
- Ses caractéristiques sont ajustables en fonction de la quantité des composants qui le constituent

d. Choix de la composition du polymère :

Trois polymères ont été synthétisés : P(LL97/CL3), P(LL85CL15) et P(LL70/CL30) (proportion élevée de PLLA (acide poly(L-lactique)) en comparaison au PCL). Les valeurs des proportions ont été notamment choisies en fonction des disponibilités commerciales.

Des tests ont été réalisés afin de déterminer quel polymère offrait le meilleur compromis. Le diagramme de réponse en traction ci-dessous montre que le P(LL97/CL3) est fragile en comparaison aux deux autres : les déformations à rupture sont estimées pour le P(LL97/CL3), le P(LL85CL15) et le P(LL70/CL30) à $1.44\% \pm 0.63\%$, $431\% \pm 44\%$ et $610\% \pm 98\%$. Comme nous l'avons vu précédemment, le LCA a tendance à subir des déformations de plus de 4%, il semble donc que le P(LL97/3) ne convienne pas pour ce projet.

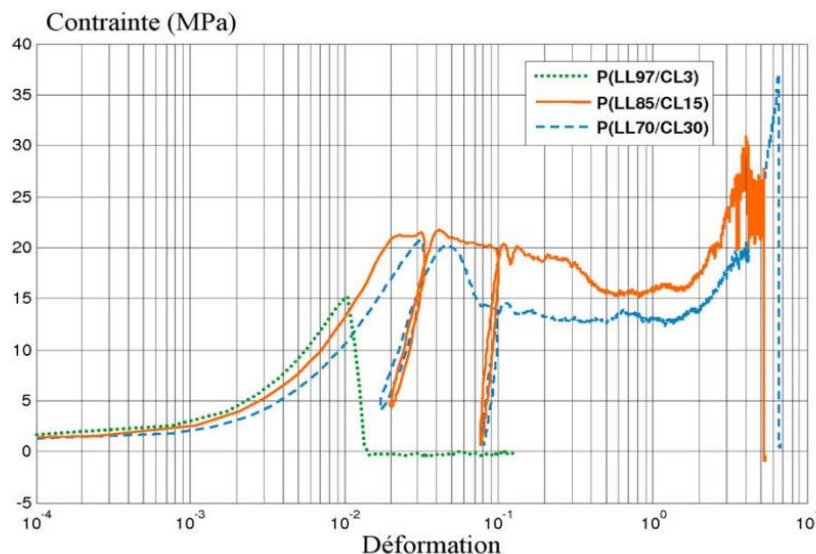


Figure 12 : Réponses en traction des fibres de P(LL97/CL3), le P(LL85CL15) et le P(LL70/CL30) [Laurent2012]

De plus, il a été évalué que les effets viscoélastiques augmentaient proportionnellement à la quantité de PCL. Le P(LL70/CL30) présente donc un comportement trop caoutchoutique et par conséquent le polymère retenu est le P(LL/85CL15).

e. Tressage des fibres de polymère :

Les fibres de polymère sont ensuite tressées, on entrelace deux groupes égaux de faisceaux l'un tournant dans le sens horaire et l'autre dans le sens antihoraire.

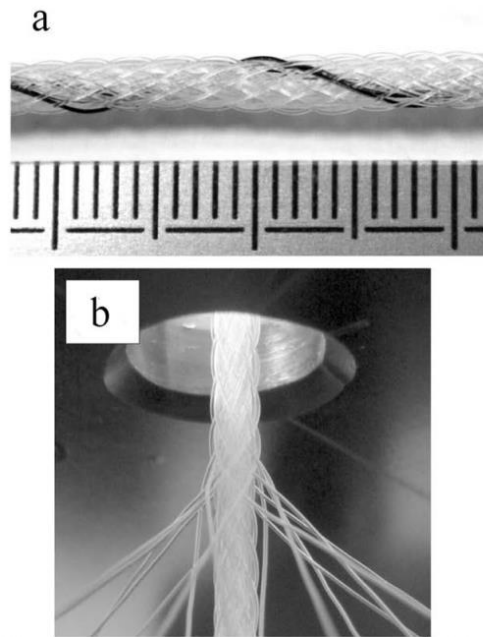


Figure 13 : b) Tressage multicouche en PLCL, (a) Une des fibres a été colorée en noir afin de bien visualiser sa trajectoire au sein de la matrice [Laurent2012]

Certains paramètres ont ensuite été fixés et d'autres laissés variables :

Paramètres fixés :

- Toutes les fibres ont la même composition et même diamètre
- Nombre de fibres par couche : 16 (valeur courante pour les tresseuses industrielles)
- Entre chaque couche de la matrice, h est maintenue constante (distance entre les deux plateaux du dispositif de tressage)
- Tension fixe lors du tressage

Paramètres variables :

- Nombre de couches de la matrice
- Distance h (entre 100 et 200mm)
- Diamètre des fibres (entre 100 et 900 μm)

L'influence des paramètres variables est évaluée numériquement afin de proposer le meilleur compromis. L'ingénierie tissulaire assistée par ordinateur permet en effet d'économiser les matières premières et la fabrication d'un grand nombre de matrices.

f. Modélisation du caractère morphologique de la matrice :

Dans cette partie nous présenterons un des moyens mis en œuvre pour simuler la matrice support par ordinateur. Nous avons choisi de présenter le caractère morphologique de la matrice et en particulier les pores. Cette méthode numérique a montré qu'on peut toujours atteindre toutes les sphères de la matrice à partir de n'importe quelle autre sphère ; autrement dit le réseau de pores est entièrement interconnecté.

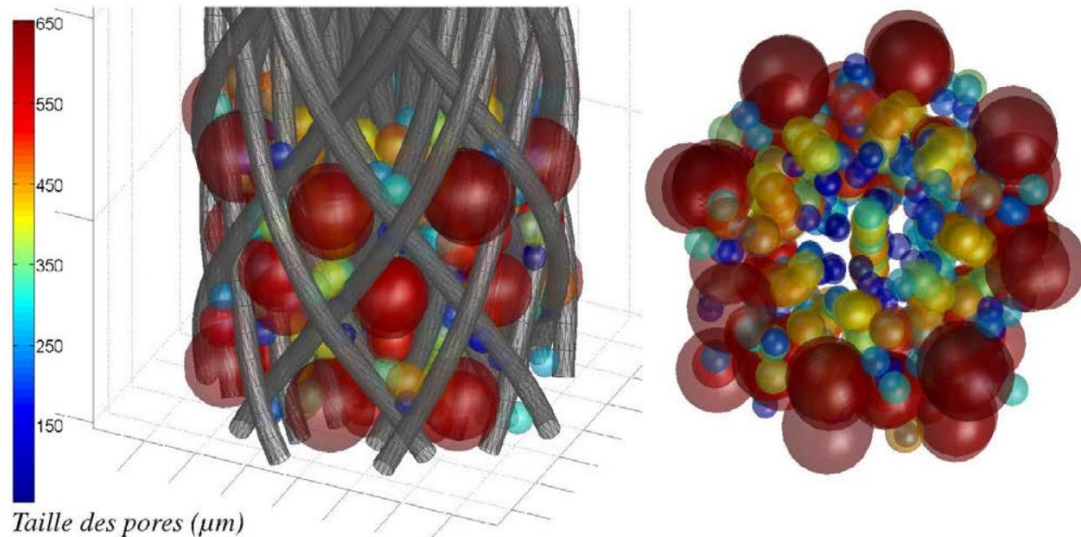


Figure 14 : Réseau de pores obtenu numériquement pour une matrice de 8 couches. Chaque couleur de pore est associée à un diamètre [Laurent2012]

Un tel gradient de taille de pores permet de faciliter les transports à l'intérieur de la matrice (pour l'apport de nutriments jusqu'au cœur et également pour l'évacuation des déchets de biodégradation).

Les résultats numériques sont ensuite comparés à des données expérimentales pour valider le modèle. La matrice virtuelle est un peu moins dense que la matrice virtuelle, par conséquent les pores détectés dans la matrice virtuelle sont légèrement plus gros que dans la matrice réelle. Cependant cette méthode de simulation sur ordinateur permet de prédire assez correctement la distribution des tailles de pores dans la matrice support.

Les propriétés mécaniques sont également simulées puis testées.

g. Sélection de la matrice support adaptée au cahier des charges :

Après avoir simulé l'influence du nombre de couches, du diamètre des fibres et du paramètre h (lié au pas de tressage) les résultats ont été rapportés dans le tableau ci-dessous (voir Figure 15)

La matrice à retenir résulte donc d'un compromis pour répondre au mieux aux contraintes du cahier des charges.

	Nombre de couches	Diamètre des fibres	Paramètre h (lié au pas de tressage)
Rigidité			
<i>Toe region</i>			
Limite d'élasticité			
Taille des pores moyenne			
Quantité de pores détectés			

Figure 15 : Récapitulatif de l'effet des paramètres du procédé sur certaines propriétés de la matrice support

Nous pouvons remarquer qu'augmenter le nombre de couches entraîne une augmentation du nombre de pores dans la matrice. D'une part, la surface à laquelle les cellules peuvent adhérer devient plus importante lorsqu'on augmente le nombre de couches, mais de l'autre cela freine la circulation du milieu de culture dans la matrice. On se rend bien compte de la nécessité de formuler un compromis : le nombre de couches a été fixé à 6 (soit 96 fibres).

Nous constatons également, que le paramètre h a un effet non négligeable sur la réponse mécanique de la matrice : lorsque h augmente, la limite d'élasticité et la rigidité augmentent également, mais la valeur de la toe region diminue : h a donc été fixé à 150mm.

De plus, le diamètre des pores augmente avec le diamètre des fibres, tout comme la limite d'élasticité et la rigidité. Cependant un diamètre trop grand signifie que la taille moyenne des pores s'éloigne de 250 μm (adaptée à la culture des fibroblastes). Ce paramètre est donc fixé à 230 μm .

La configuration de la matrice étant maintenant terminée nous allons aborder dans la prochaine partie la mise en culture des cellules.

h. Mise en culture des cellules au sein de la matrice support :

Les cellules utilisées en ingénierie tissulaire sont très souvent du type autologue (c'est-à-dire provenant du patient lui-même) pour éviter tout problème lié aux rejets immunitaires et aux transmissions de maladies. A l'échelle de la recherche, ce sont des cellules animales ou des cellules humaines provenant d'un individu quelconque qui sont utilisées. Les chercheurs en ingénierie tissulaire se sont intéressés aux cellules autologues présentes dans la moelle osseuse, qui correspondent à une importante réserve de cellules souches mésenchymateuses. Ces cellules sont capables de se différencier en plusieurs phénotypes cellulaires :

- Ostéoblastes (os)
- Chondroblastes (cartilage)
- Myoblastes (muscles)
- Fibroblastes (tissus conjonctifs)

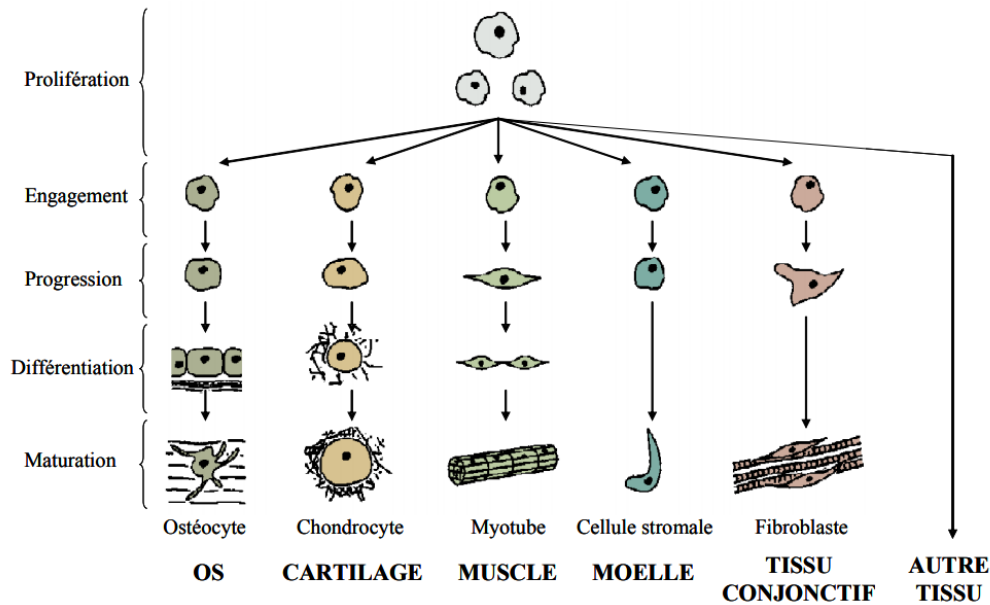


Figure 16 : Evolution d'une cellule souche mésenchymateuse [Fisher2007]

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont facilement prélevables par biopsie au niveau de la crête iliaque, elles ont aussi l'avantage d'être développées in vitro en grandes quantités.

Les cellules sont cultivées à 37°C sous 5% de CO₂, dans un milieu contenant de nombreux stimulateurs de croissance ou de différenciation cellulaire : acides aminés, vitamines, protéines, minéraux, lipides, hormones.

L'évolution de la colonisation des cellules dans la matrice a été observé au microscope électronique à balayage pour des CSM ovines (voir figure 17). On observe que la prolifération cellulaire s'effectue dans un premier temps au niveau du centre de la matrice (là où la suspension de cellules a été déposée initialement). Au bout de 4 semaines, la distribution sur la longueur de la matrice est homogène.

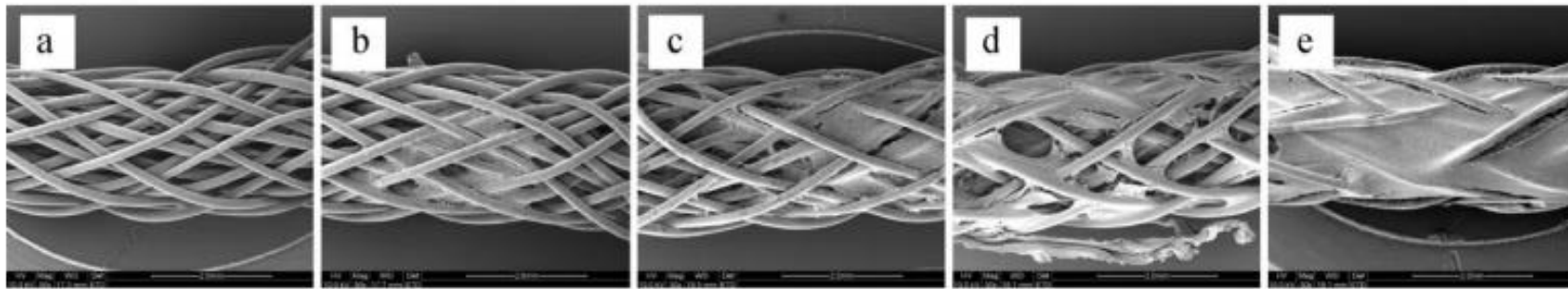


Figure 17 : Prolifération de CSM ovines dans la matrice support à (a) J3, (b) J7, (c) J14, (d) J21 et (e) J28. Images provenant d'une microscope électronique à balayage. [Laurent2012]

i. Utilisation d'un bioréacteur :

Les cellules sont ensuite cultivées en bioréacteur dynamique. En effet, lors de la phase de réhabilitation (après implantation dans le genou du patient) le LCA est soumis à plusieurs types de sollicitations. Il est donc nécessaire d'imposer des cycles de traction-torsion à la matrice pour simuler l'évolution du biosubstitut pendant un fonctionnement physiologique.

Les résultats obtenus dans le bioréacteur sont encourageants, mais il sera bien entendu nécessaire de réaliser une série d'implantations animales pour valider la pertinence de la solution qui a été proposée.

j. Bilan sur la matrice solution proposée :

Pour situer la solution proposée par rapport aux autres suggestions que nous trouvons dans la littérature, voici un tableau récapitulatif avec les limites associées.

Matériau	Structure	Principales limitations
Fibres de soie	Ensemble de torons torsadés	• Non poreux
Fibres de PLGA	Tresse 3D carrée	• Faible diamètre de pores moyen, accessibilité des pores de l'extérieur • Faible plage de déformation élastique • Vitesse de dégradation élevée
Fibres de PLLA	Assemblages de tresses et de torons	• Non poreux
Fibres de soie et mousse de soie	Hybride tricot 2D + mousse de soie enroulé sur lui-même	• Faible diamètre de pores moyen, accessibilité des pores • Faible rigidité
Fibres de soies et collagène	Tricot 2D dans un gel de collagène	• Faibles propriétés mécaniques • 2D
PLLA et collagène	Tresse 3D carrée immergée dans un gel de collagène et recouverte d'une membrane de collagène	• Faibles propriétés mécaniques
Fibres de soie et mousse de soie	Hybride tricot 2D + mousse de soie enroulé autour d'une tresse 6 à brins	• Faible diamètre de pores moyen, accessibilité des pores • Faible rigidité
PLGA ou soie + microfibres de PLCL	Tricot 2D recouvert de microfibres déposées par electrospinning	• 2D • Faible diamètre de pores
PLCL	Tresse cylindrique multicouche	• Performances biologiques <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> à évaluer

Figure 18 : Matrices proposées dans la littérature pour l'ingénierie tissulaire du LCA avec les limitations associées [Laurent2012]

Un des avantages de la présente étude est l'ajustabilité. En effet, la matrice laisse présager de larges perspectives concernant l'application à d'autres types de tissus ligamenteux ou tendineux. Cette matrice pourrait également s'adapter à plusieurs types de

protocoles chirurgicaux : sa configuration pourra être adaptée à des reconstructions à simple ou double faisceaux. On peut également envisager d'adapter la configuration en fonction du patient (âge, sexe, caractéristiques physiologiques propres, activités) pour avoir une reconstruction optimale.

k. Limitations et travaux futurs :

Lors de cette étude, il a été émis que les méthodes chirurgicales actuelles permettaient d'assurer les fixations dans les tunnels osseux fémoral et tibial. Cette hypothèse mériterait d'être vérifiée en réalisant en outre des essais de traction sur l'ensemble os-matrice-os.

De plus, les cellules ensemencées au niveau des insertions osseuses devraient normalement se différencier vers un phénotype ostéoblastique (contrairement aux cellules situées dans l'espace intra-articulaire). Comme les stimuli mécaniques sont différents au niveau des insertions osseuses, l'orientation des cellules vers ce type de phénotype est très probable. Ce point mériterait cependant d'être vérifié.

Soulignons également que l'étude biomécanique de la matrice a été limitée à la réponse sous traction uni axiale dans un environnement sec. Ces résultats ne permettent cependant pas de conclure sur la capacité de la matrice à résister à des charges répétées dans un environnement physiologique. Il faudrait donc envisager des essais de fatigue dans un milieu de culture à 37°C (température du corps humain).

Il s'avère également que le PLCL est un matériau assez hydrophobe, il est donc inévitable d'ensemencer un grand nombre de cellules. Il sera donc nécessaire dans une démarche clinique de prélever une quantité importante de cellules au patient pour assurer l'adhésion d'un nombre suffisant de cellules dans la matrice.

l. Conclusion générale de cette étude issue de l'ingénierie tissulaire :

L'ingénierie tissulaire s'est développée dans les années 1990 et s'est rapidement tournée vers l'étude de l'os et du cartilage compte tenu des fortes problématiques cliniques associées. Cependant, l'ingénierie tissulaire appliquée aux ligaments avait jusqu'à présent été peu approfondie. L'étude que nous avons présentée a contribué à ce défi scientifique en abordant pour la première fois l'ingénierie tissulaire assistée par ordinateur pour le ligament. L'avantage de cette matrice novatrice est son ajustabilité et laisse présager une utilisation pour d'autres tissus conjonctifs. Les résultats obtenus lors de cette étude sont prometteurs, et les quelques points qu'il reste à éclaircir (essais de fatigue à 37°C par exemple) définissent les directions de travail à emprunter pour passer du stade de recherche au stade de nouvelle solution clinique pour les patients.

2. Fixation du ligament à l'os avec un revêtement

a. Introduction et mise en contexte :

Le ligament subit des contraintes mécaniques importantes lorsqu'il est sollicité pendant un effort physique. Ce point a été un élément majeur dans la conception d'un ligament artificiel. Cependant, dans l'optique de proposer une alternative à l'autogreffe avec un ligament artificiel, la problématique de la liaison avec l'os doit également se poser.

Pour répondre à cela, des chercheurs ont étudié la possibilité de créer un revêtement de poly(vinyl d'alcool) (PVA) et d'hydroxyapatite (HA) autour de fibres de PVA.

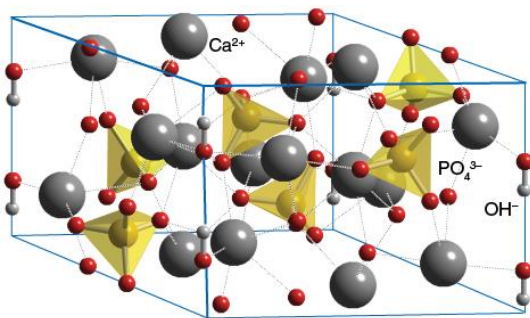


Figure 19 : Représentation de l'HA

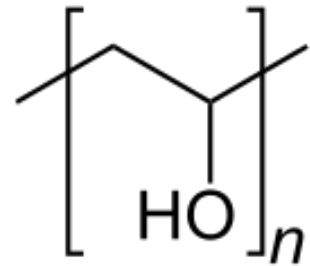


Figure 20 : Représentation du PVA

Les fibres utilisées sont semblables à celles déjà utilisées dans le biomédical et l'hydroxyapatite permet la croissance de tissus osseux, une bonne biocompatibilité, une bonne adhérence sans se dégrader.

L'hydroxyapatite utilisée est sous forme de particules allant de 1 μm à 70 μm ; la moyenne en nombre étant à 27 μm .

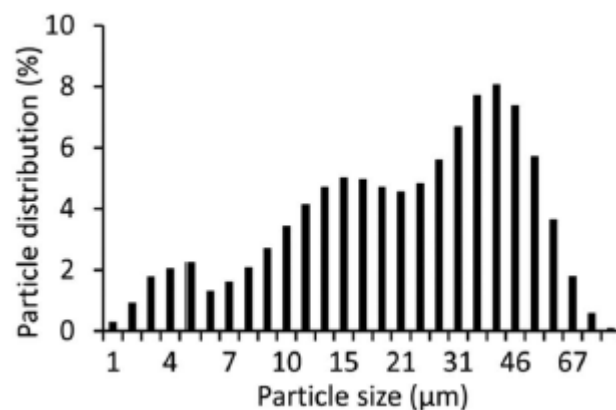
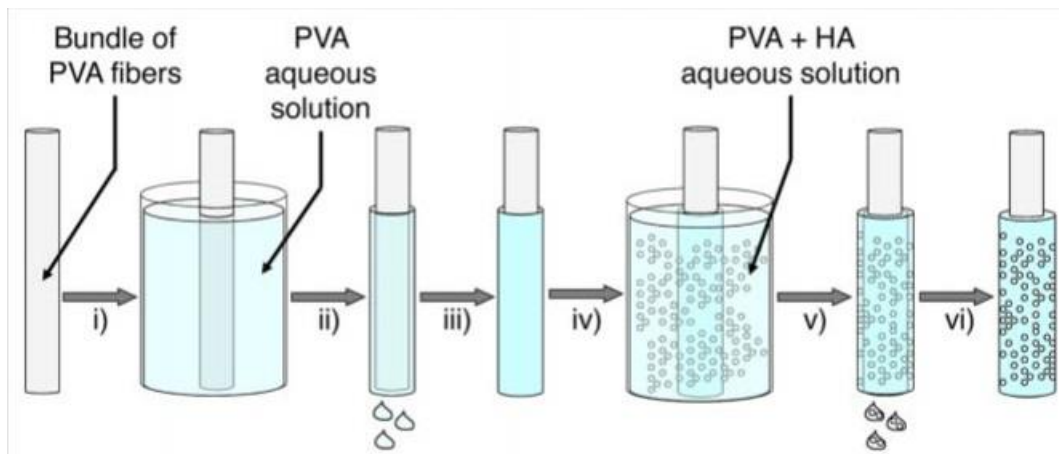


Figure 20 : Distribution de la taille des particules d'HA utilisées

b. Fabrication :



La fabrication consiste à :

- i) Prendre le faisceau de fibres de PVA formant l'implant qui est ensuite trempé dans une solution aqueuse de PVA.
- ii) Après 1 h, les fibres sont enlevées de la solution puis sont mises à égoutter pendant 1 minute pour éliminer tout excès de solution aqueuse de PVA
- iii) La solution de PVA enrobant les fibres est ensuite **réticulée** par une succession de cycles de congélation et de décongélation selon la méthode décrite par Hassan et Peppas en 2000. En effet lors de la congélation, des régions cristallines vont se former, servant alors de réticulation physique et améliorant la résistance en assurant une meilleure répartition de la charge mécanique ou de la contrainte donnée.
- iv) L'ensemble obtenu est ensuite plongé dans une nouvelle solution aqueuse de PVA avec des particules d'HA.
- v) Au bout de 1 h, les échantillons sont laissés aux gouttes à gouttes pendant 1 minute pour éliminer tout excès de solution de PVA / HA
- vi) Nouvelle étape de réticulation par congélation - décongélation.

Afin de quantifier la quantité de HA et de PVA dans le système, les chercheurs ont défini un ratio R correspondant au rapport en poids de PVA sur HA. Cette valeur varie de 0.4, 0.2 et 0.1 avec une teneur en eau ajustée pour produire un revêtement uniforme pendant l'étape 4.

Force interface : Afin d'assurer une bonne cohésion du revêtement et des fibres, les chercheurs ont ensuite étudié la force nécessaire pour extraire une fibre de l'ensemble formée après les étapes de formation du revêtement décrites précédemment.

Tout d'abord, dans le but de justifier le matériau utilisé pour les fibres, une comparaison a été faite entre la force nécessaire pour tirer un fil-PVA et un fil de polyéthylène (PE) intégré dans un cylindre PVA selon le dispositif représenté ci-dessous.

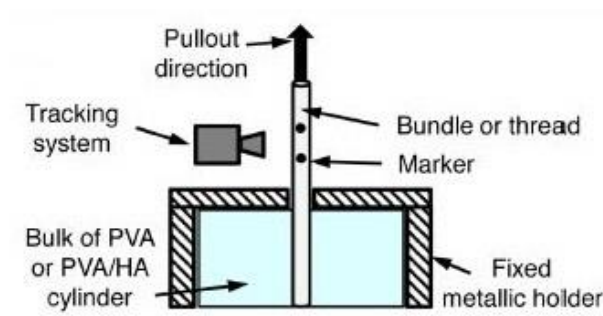


Figure 3: Dispositif expérimental d'essai de la force d'interface fibre-revêtement

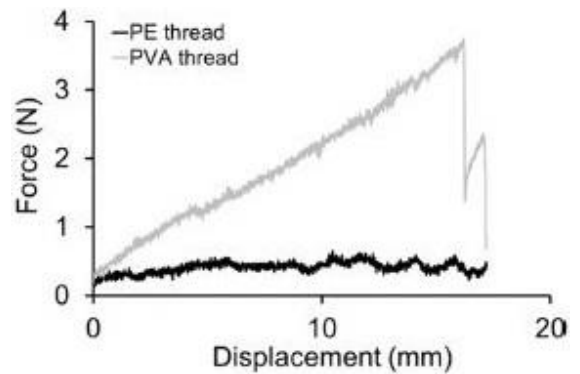


Figure 22 : Résultat de l'essai de force d'interface pour des fibres de PE et PVA

Les résultats obtenus suggèrent fortement que la liaison mécanique est formée au cours du processus de réticulation à l'interface entre les fibres de PVA et le revêtement PVA. Pour les fils de PE, pour lesquels aucune liaison particulière avec le PVA est prévu, le fil glisse presque immédiatement hors du cylindre.

Les essais suivants concernent la comparaison des cylindres de PVA seul avec des cylindres de PVA/HA.

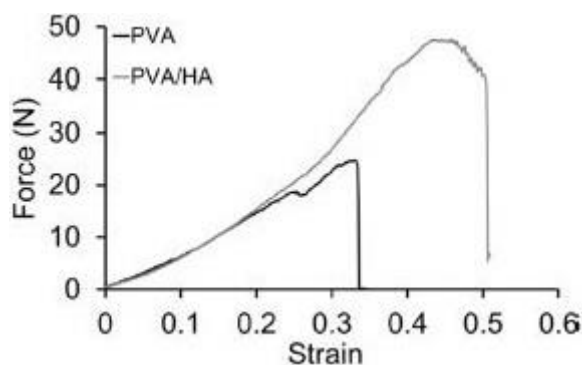


Figure 4: Résultat de l'essai de force d'interface pour des cylindres de PVA et PVA/HA

Une force bien plus importante est nécessaire pour tirer les échantillons des cylindres PVA / HA -> 25 ± 2 N pour le PVA et 40 ± 2 N pour le PVA / HA)

Il reste donc à déterminer quelles proportions de PVA et HA offrent le meilleur compromis entre une bonne exposition de l'HA en surface (avec les avantages que cela procure) et la résistance à l'usure du revêtement obtenu.

Exposition : Une estimation de l'exposition de l'HA est effectuée en utilisant une imagerie par électrons rétrodiffusés. On observe ainsi un contraste de luminosité à la surface de l'échantillon. Les composants de l'HA ont un numéro atomique plus élevé que ceux du PVA donc cette méthode d'observation va faire apparaître le HA en clair et le PVA en sombre.

Les images obtenues sont ensuite binarisées puis par le biais d'un logiciel de traitement d'image, la proportion d'éléments blancs est calculée et correspond donc au taux d'exposition d'HA à la surface.

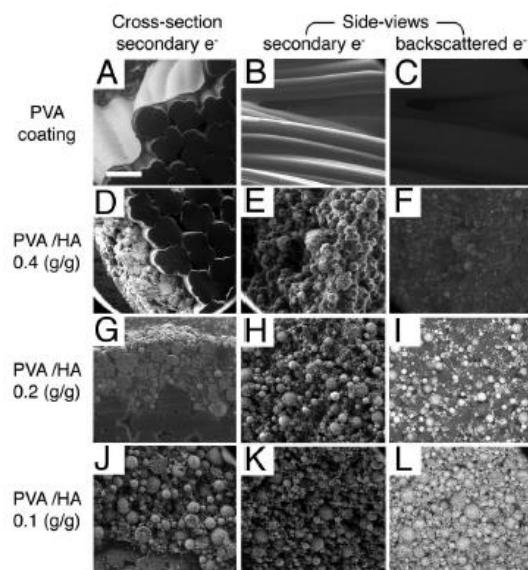


Figure 6: Images de revêtement obtenus par diverses méthodes d'observation pour des valeurs de R différentes

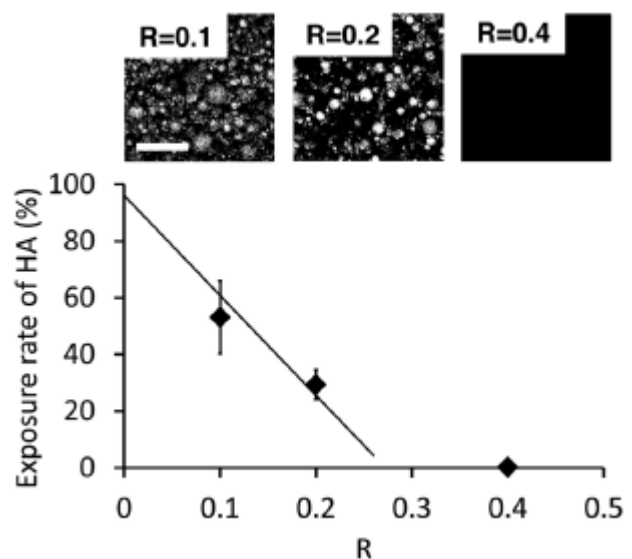


Figure 5: Evolution du taux d'exposition d'HA en fonction de la valeur de R

Les valeurs obtenues suggèrent que l'HA est davantage présent à la surface du revêtement lorsque R diminue. Pour R = 0.2 une faible partie des particules est exposée à la surface alors que pour R = 0.1 la plupart de l'HA est directement visible. En revanche, pour R = 0.4 la part des particules exposées à la surface est presque nulle.

Ainsi plus la quantité initiale d'HA est forte initialement (et donc le ratio R diminue) et plus il y a de chances d'en rencontrer à la surface du revêtement.

Il est donc possible de définir une valeur critique de R en dessous de laquelle les particules de HA ne sont pas directement exposées à la surface. Cette valeur critique se situe entre R=0.2 et R=0.4.

Afin de profiter des propriétés de l'HA, il est préférable de sélectionner des revêtements dont la valeur de R est faible.

Test usure : Afin de garantir la pérennité du revêtement dans le temps, un test de résistance à l'usure est réalisé. L'expérience réalisée consiste à simuler l'usure par frottement d'un os bovin à la surface de l'échantillon (mouvement alternatif). La mesure de la perte d'épaisseur après 1, 10, 50, 100 et 200 cycles permet de quantifier la détérioration associée.

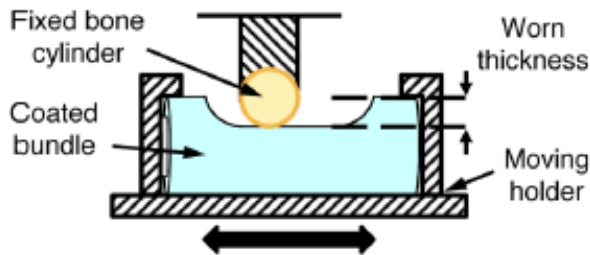


Figure 25 : Dispositif expérimental de l'essai d'usure

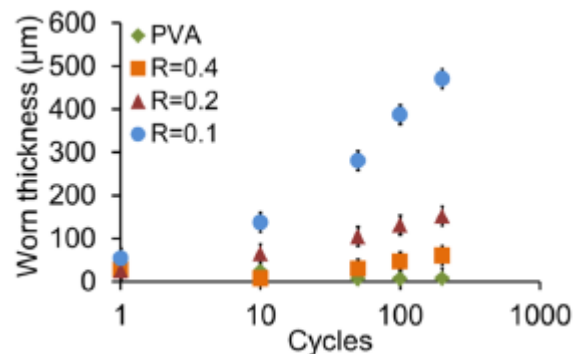


Figure 267: Evolution de l'épaisseur usée en fonction du nombre de cycles pour différentes valeurs de R

La perte d'épaisseur semble plus importante à mesure que le ration R diminue. Ce résultat peut être mis en parallèle avec l'observation réalisée lors de l'expérience précédente : plus il y a de HA initialement, plus ces particules vont se retrouver à la surface du revêtement et lors du passage de l'os, le frottement engendré va être supérieur à celui du revêtement sans HA. Ainsi la perte de matière va augmenter.

Pour garantir une bonne tenue du revêtement dans le temps, il faudrait donc se diriger vers de faibles quantités de HA en surface.

c. Conclusion de l'étude :

L'exposition d'HA à la surface du revêtement engendre une meilleure biocompatibilité ainsi qu'une bonne croissance osseuse mais lorsque le ligament va être sollicité, les frottements avec l'os vont être plus importants.

Le meilleur compromis serait donc de fabriquer un revêtement dont le rapport massique de PVA sur HA vaudrait environ 0.2.

3. Utilisation de nouveaux matériaux pour renforcer la liaison os – ligament artificiel

Actuellement, le tendon prélevé qui sert de greffe ligamentaire est fixé à l'os selon plusieurs moyens, comme ceux exposés sur la figure 7 (p.13). Le moyen le plus courant est celui du schéma (a) par l'insertion d'une vis dans le tunnel osseux.

A titre indicatif, les vis utilisées lors des greffes actuelles sont composées de peek pour l'une – excellente résistance chimique, excellente résistance mécanique, rigidité et dureté à des températures élevées, faible coefficient de frottement – et pour l'autre de copolymères faits à base d'acides polylactiques – résorbable.

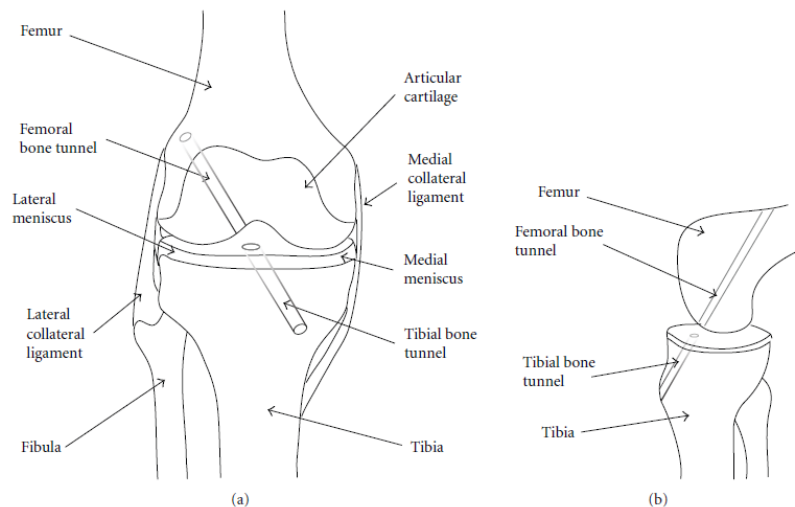


Figure 27: Représentation schématique du tunnel osseux par lequel passe la greffe ligamentaire et les vis de fixation (Laurent Corté)

Cependant, lors des greffes de ligaments artificiels produits au début de ces techniques, la majorité de celles-ci ont échoué à cause d'une mauvaise fixation et d'une mauvaise guérison osseuse. En effet, avec les mouvements répétés du patient, le ligament se fissurait le plus souvent au niveau de l'entrée du tunnel osseux à cause des frottements.

C'est donc pour cela que plusieurs années après, Laurent Corté et son équipe ont fait des recherches sur le meilleur moyen de fixer ces ligaments à l'os, en essayant de se rapprocher le plus de ce que l'on peut trouver au niveau de l'enthèse naturelle.

a. Phosphate de calcium (CaP) : un matériau adapté :

Récemment, pas mal de nouvelles variétés de matériaux sont proposées pour améliorer la guérison osseuse, dont les phosphates de calcium, qui vont être décrits dans cette partie. Ils sont très connus pour leur grande biocompatibilité.

Le point de fixation entre l'os et le ligament est le point faible de la greffe dans les premières semaines après l'opération et ce jusqu'à une guérison osseuse complète.

Les phosphates de calcium font partie des matériaux les plus utilisés lors de greffes osseuses artificielles. Cela est principalement dû à leur grande ressemblance aux composants

minéraux de l'os. Ils peuvent avoir plusieurs formes, compositions, et méthodes d'application, ils sont aussi de plus en plus disponibles sur le marché et il est possible de contrôler leur taux de résorption (paramètres géométriques et de composition).

En ce qui concerne la géométrie, les phosphates de calcium sont poreux, ce qui facilite la croissance de tissus fibreux.

En termes de composition, en changeant le rapport de composition d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) et de TCP ($3\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) – qui donne du phosphate de calcium biphasé (BCP) – on peut influencer sur la capacité de résorption du matériau (augmenter la quantité de HA diminue la vitesse de résorption). Cependant, les taux de résorption des phosphates de calcium ne dépendent pas uniquement de leurs propriétés, mais aussi des caractéristiques du lieu de la greffe.

Mécaniquement, leurs propriétés dépendent aussi de la géométrie et de la composition, mais l'élasticité de l'os ne peut pas être reproduite à l'identique puisque les phosphates de calcium ne contiennent pas de collagène. Aussi, le matériau implanté ne doit pas avoir une résistance à la compression supérieure à celle de l'os voisin pour ne pas l'endommager (rajouter du HA augmente la résistance à la compression). Cependant, les phosphates de calcium ne répondent pas aussi bien à la traction, ce qui explique pourquoi le moyen de fixation est une chose importante à considérer.

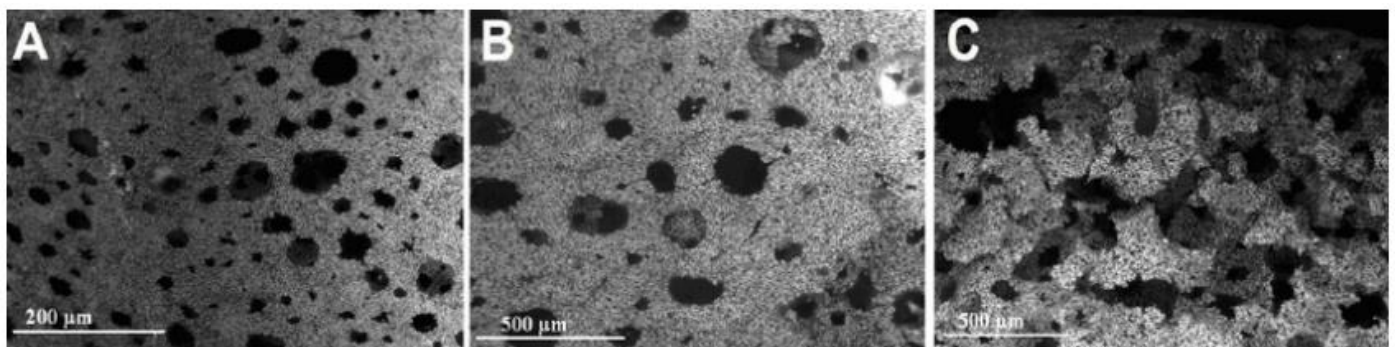


Figure 28 : SEM morphologies of the ceramic scaffolds: (A) HA-TCP (60%), (B) HA-TCP (50%), and (C) HA-TCP (20%) (Seddik, Ahmed & S. Eldesouky, Amal & Eid, Kamel)

b. Des essais prometteurs :

Le ligament artificiel implanté sont d'abord suturés. Pour compléter la suture, et que le ligament tienne en place, Laurent Corté injecte un ciment osseux à base de CaP dans le tunnel osseux. Après l'injection (environ 3 semaines), plusieurs examens révèlent l'apparition d'une « bosse osseuse » dans le tunnel osseux. Déjà au bout de 12 semaines, un domaine semblable à une enthèse naturelle est visible.

Les quelques échantillons mis en culture pendant plus de 6 semaines ont subi des nouveaux tests de traction et la majorité des ruptures se sont produites au niveau du ligament, loin de l'enthèse ligamentaire reconstruite.

Cependant, les auteurs de ces expériences n'expliquent pas si elles sont dues à la diminution du mouvement du ligament dans le tunnel osseux ou à la reconstruction osseuse rendue possible par l'injection de CaP.

De plus, plusieurs moyens d'injection ont été testés : procéder à une injection avant la greffe du ligament ou après par exemple. D'autres moyens d'injection sont la trempe du greffon avant la greffe ou encore intégrer les phosphates de calcium directement dans la vis. L'injection en amont de la greffe s'avère être moins concluante.

Par ailleurs, l'injection d'un ciment à base de CaP n'induit pas l'absence d'un moyen de fixation chirurgical, à l'aide d'une vis par exemple.

CONCLUSION

L'ingénierie tissulaire au service du ligament croisé antérieur est un domaine de plus en plus dynamique et qui fait intervenir des secteurs multiples et variés (médecine, biologie, ingénierie...). Le LCA artificiel présenterait de nombreux avantages comme nous avons pu le voir durant cette étude tels que la suppression de la morbidité du site donneur et la possibilité d'une « re-re-reconstruction » en cas d'une triple rupture.

Il est essentiel de prendre en compte un maximum de caractéristiques et propriétés du ligament natif pour élaborer un cahier des charges adapté à la création du nouveau ligament qui puisse remplir pleinement ses fonctions. Depuis les années 2000 les recherches concernant le LCA ont pris leur envol mais la liste des spécificités de ce tissu complexe n'est pas encore totalement définie. La création d'une matrice artificielle fait l'objet d'un compromis parmi de nombreux paramètres. Nous avons par ailleurs pu constater que la structure du ligament est très importante mais la fixation à l'os est non négligeable et suscite donc de nombreuses recherches scientifiques.

Des études méritent d'être poursuivies dans ce domaine car les progrès faits depuis ces trente dernières années sont fulgurants, et pourront un jour peut-être révolutionner le traitement de cette blessure tant redoutée de tous.

BIBLIOGRAPHIE

- **Damien Subit, 2004.** Modélisation de la liaison os-ligament dans l'articulation du genou. Mécanique [physics.med-ph]. Université de la Méditerranée - Aix-Marseille II, 2004. Français. <tel-00008443>
- **Kajal Mallick, 2014.** Bone substitute biomaterials, Woodhead Publishing series in biomaterials, number 78, 2014, p.80-92
- **F. R. Baxter, J. S. Bach, F. Detrez, S. Cantournet, L. Corté, M. Cherkaoui, and D. N. Ku, 2010.** Augmentation of Bone Tunnel Healing in LCA Grafts : Application of calcium phosphates and other materials, SAGE-Hindawi Access to Research Journal of Tissue Engineering Volume 2010, Article ID 712370, 12 pages.
- **Bicer EK, Llustig S, Servien E, Selmi TAS, 2010.** Current knowledge in the anatomy of the human anterior cruciate ligament, Knee Surgery, Sports Traumatology, p. 1075-1084 → *référence dans le rapport: Bicer2010*
- **Laurent C, 2012.** Vers un nouveau biosubstitut pour l'ingénierie tissulaire du ligament croisé antérieur, Approche biomécanique, p.20-200 → *référence dans le rapport : Laurent2012*
- **Karmani S, Ember T, 2003.** The anterior cruciate ligament -I, Current Orthopaedics 17, p.369-377 → *référence dans le rapport: Karmani2003*
- **Vunjak-Novakovic G, Altman G, Horan K, Kaplan DL, 2004.** Tissue Engineering of Ligaments, Annual Review of Biomedical Engineering 6, p.131-156 → *référence dans le rapport: Vunjak-Novakovic2004*
- **Moreau, D., Villain, A., Ku, D. N., & Corté, L. (2014).** Poly(vinyl alcohol) hydrogel coatings with tunable surface exposure of hydroxyapatite. Biomatter, 4(1), e28764.
- **Hassan, C. M., & Peppas, N. A. (s.d.).** Cellular PVA hydrogels produced by freeze/thawing. Journal of Applied Polymer Science, 76(14), 2075-2079.

ANNEXES

Résultat complet du sondage :

A) Pour les personnes ayant été blessées :

1 – 134 réponses au total dont 93.3% sont des personnes déjà blessées (125).

2 – 59.1% des personnes blessées sont des femmes.

3 – **Nombre de ruptures** : 69.6% ont subi une blessure, 24% deux blessures et 6.4% plus de deux

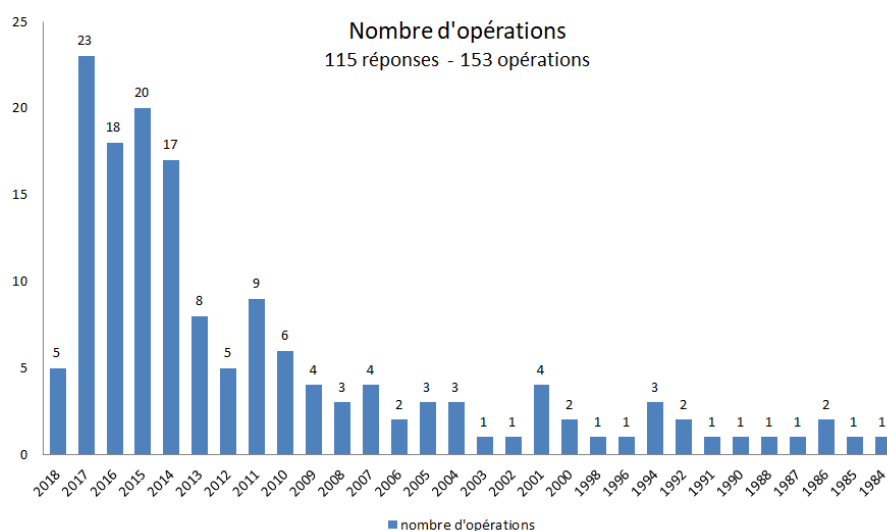
4 – **Nombre d'opérations** : 9.6% n'ont subi aucune opération, 57.6% ont subi une opération, 24% deux, et 8.8% plus de deux opérations

Rq : 8 personnes ont été blessées plus de deux fois, mais 11 personnes se sont faites opérer plus de 2 fois

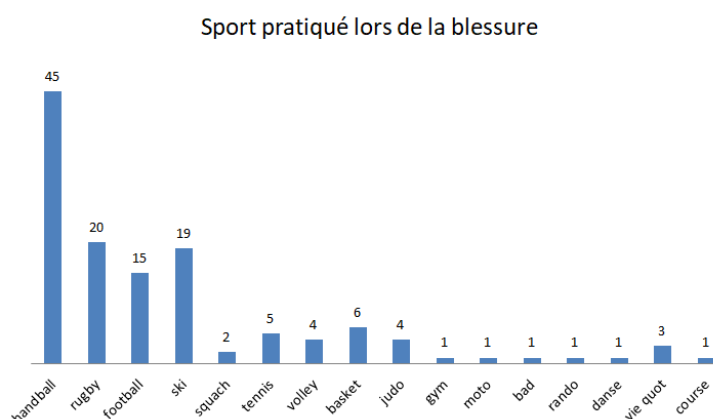
5 – 56% des personnes blessées plus de deux fois se sont blessées sur deux genoux différents

6 – Année d'opération :

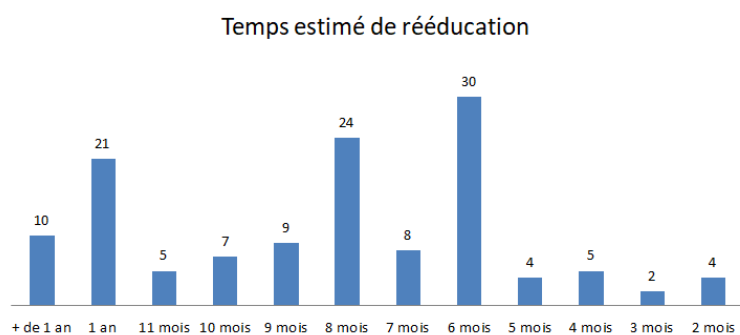
7 – **Type d'opération subies** : 72.5% DIDT, 29.4% Kenneth Jones, 13.8% Fascia Lata, 0.9% Lemaire



8 – Sport lors de la blessure :

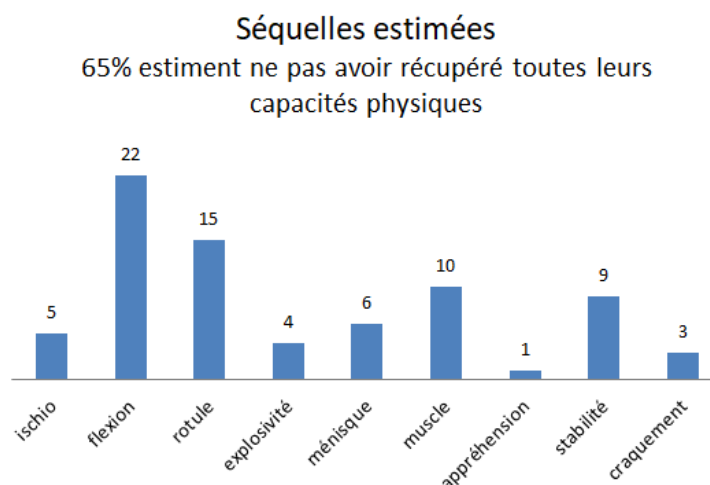


9 – Temps de la rééducation :



Rq : beaucoup de personnes ont estimé leur rééducation à 6 mois mais ont rechuté et ont ensuite fait une rééducation plus longue.

10 – Récupération physique :



11 – Satisfaction : 75.4% des personnes interrogées sont satisfaites de leur(s) opération(s)

12 – Envisager une greffe artificielle : 47.2% pourraient accepter, 39.2% ne savent pas, 13.6% sont contre.

Compte rendu de la conférence à laquelle nous avons assisté :

1. Dr DELANIS

Les ruptures du LCA : sont-elles un sujet d'ordre de la santé publique ?

1986 : 12000 actes chirurgicaux contre 40000 en 2004 (soit quatre fois plus)

Généralités :

Le ligament permet de relier un os avec un muscle.

Le LCA est isométrique c'est-à-dire qu'il est toujours tendu et formé de deux faisceaux. Il est mal vascularisé (ne cicatrise pas et ainsi une suture du ligament n'est pas possible). Il empêche le tibia d'aller vers l'avant, résiste à la rotation interne du tibia, rend le genou plus stable et permet le mouvement de pivot-contact.

Les risques de la rupture :

On peut vivre sans un LCA mais à court terme le pivot est impossible, à moyen terme le ménisque se fissure et à long terme le cartilage souffre énormément.

Question posée : est-ce que le renforcement musculaire autour du genou suffit à le stabiliser ? à court terme oui, mais à long terme l'arthrose sera inévitable.

2. Dr JAFFE : Traitement chirurgical

Si un chirurgien décide de ne pas opérer un patient c'est qu'il ne pratique aucune activité physique régulière, en général l'opération se fait dès que le patient a une certaine mobilité.

Conséquences des blessures : perte cardio-respiratoire, psychologique, neuromusculaire...

Le seul cas où l'on peut « réparer » le LCA sans avoir besoin d'une autogreffe est s'il y a un arrachement osseux de l'insertion osseuse.

Types de greffes : DIDT, DT4, TLS (1 tendon), tendon rotulien (Kenneth Jones), ligament artificiel (ex : Dacron) qui ont le plus souvent cassé, pour le moment aucun ligament artificiel n'est greffé.

Rééducation : le LCA subit le maximum de contrainte lorsque le genou est fléchi à moins de 10° ou plus de 90°. Force subie en marche : 150N, en course : 450N, en pivot-contact : 1500N.



Résistance de la greffe : jusqu'à 4590N si les 4 brins du tendon ont été tous les 4 tendus de la même façon, sinon seulement 2830N, ce qui est déjà largement suffisant.

La fixation est le point le plus fragile du tibia, mais lors des opérations actuelles, la fixation osseuse est largement acquise et solide (on pourrait enlever les vis après 6 semaines).

Il faut tenir compte des contraintes biologiques : la ligamentisation qui se fait en plusieurs étapes : précoce, remodelage (où de nouvelles fibres de collagène se forment, elles sont courtes et peu résistantes), maturation (la vascularisation diminue, cette phase dure jusqu'à 18 mois après la greffe).

Le minimum de résistance du greffon est aux alentours des deux mois après l'opération.

Beaucoup d'études ont été faites sur des animaux et des cadavres, le temps de rééducation est très aléatoire et dépend de chaque type de patient.

Si rupture partielle : possibilité d'utiliser du PRP par injection qui permet d'essayer d'améliorer l'ancrage osseux mais en général il n'y a pas beaucoup de résultat. PRP : plasma enrichi en plaquettes : riche en facteur de croissance et cicatrisation.