

# Stimulation du remodelage osseux et ancrage d'implants en hydrogel par gonflement confiné *in vivo*

Rachele Allena<sup>1</sup>, Pierre-Yves Rohan<sup>1</sup>, Laurent Corté<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak (ENSAM ParisTech)

<sup>2</sup>Centre des Matériaux CNRS UMR7633 (Mines ParisTech)

## 1. Contexte et objectif

La rupture d'un ligament est une blessure fréquente touchant 1 personne sur 3000 pour le seul ligament croisé antérieur et nécessitant une reconstruction chirurgicale remplaçant le ligament par une greffe tendineuse. Bien que cette intervention soit efficace, le prélèvement de greffon pose des problèmes liés à la disponibilité et à la morbidité du site donneur. Des substituts synthétiques permettraient de résoudre ces problèmes mais la majorité des ligaments artificiels développés jusqu'à présent ont été des échecs en raison d'une faible biocompatibilité à long terme et d'un mauvais ancrage dans l'os [1]. Récemment, l'équipe de Laurent Corté au Centre des Matériaux de Mines ParisTech a démontré que des matériaux en hydrogel synthétique reproduisent fidèlement la teneur en eau et la réponse en tension des ligaments humains [2,3]. Contrairement aux systèmes « secs » utilisés jusqu'à présent, ces systèmes hydrogels ont la capacité de gonfler lorsqu'ils sont immergés dans un milieu aqueux, comme c'est le cas *in vivo*. En insérant l'implant sec dans un tunnel osseux étroit, le gonflement confiné de l'hydrogel permet de mettre les tissus osseux environnants sous pression et pourrait ainsi stimuler l'activité cellulaire qui est très sensible à l'état des contraintes et à son évolution au cours du temps [4]. Cette exploitation du gonflement *in vivo* des hydrogels pour moduler les efforts appliqués aux tissus et améliorer l'intégration osseuse d'un implant est une possibilité nouvelle qui n'est absolument pas maîtrisée aujourd'hui. Avec ce projet, nous proposons d'explorer cette question par le biais de la modélisation mécanobiologique. L'objectif principal sera de proposer des outils quantitatifs et prédictifs pour guider la conception d'implants ayant une intégration osseuse augmentée. Pour cela, nous nous appuierons sur des essais mécaniques simples et bénéficierons pour la validation des résultats d'essais *in vivo* réalisés cette année chez le petit animal.

## 2. Approche et méthodologie

Le système d'étude choisi sera l'insertion osseuse d'implants pour la reconstruction du ligament croisé antérieur (LCA). Pour la reconstruction du LCA, l'implant est inséré au travers du genou par des tunnels percés dans le tibia et le fémur. Le remodelage osseux autour de l'implant commence par la migration des cellules mésenchymateuses qui reçoivent des signaux en espace et en temps contrôlant respectivement la direction de migration et la coordination entre cellules. A partir d'un certain temps de maturation et selon l'environnement mécanique, ces cellules commencent à se différencier en cellules de tissu fibreux (fibroblastes), de tissu osseux (ostéoblastes) ou de cartilage (chondrocytes). La nature et l'épaisseur de ces tissus détermine directement la qualité mécanique de l'ancrage osseux de l'implant.

Par des simulations aux éléments finis (EF), nous reproduirons le couplage entre les chargements mécaniques (*i.e.* la pression hydrostatique) et l'activité des phénotypes cellulaires mentionnés précédemment et impliqués dans le remodelage osseux. Afin de décrire les différents phénomènes cellulaires, des équations de diffusion-réaction couplées directement aux contraintes mécaniques principales et à leurs directions seront utilisées et les propriétés mécaniques des cellules (*i.e.* le module de Young) évolueront au cours du temps selon la morphologie acquise [5]. Cette approche permettra de quantifier le niveau de pression hydrostatique nécessaire pour optimiser la recolonisation osseuse plutôt que fibreuse autour de l'implant ainsi que d'estimer l'influence de la géométrie et du taux de gonflement sur la réponse cellulaire.

Une première étude exploratoire sera réalisée sur une géométrie 2D puis rapidement les simulations seront menées sur une géométrie réelle de l'implant et de l'os obtenue par une méthode de segmentation 3D à partir d'images CT-scan de tibia. Plusieurs essais sur des modèles *in vitro* et *in vivo* serviront à paramétrer et valider le modèle mécanique développé lors du projet. Ces essais utilisent des implants en fibres d'hydrogel développés au Centre des Matériaux et pour lesquels le taux de gonflement d'équilibre (volume gonflé/volume sec)  $Q=2$  est atteint en quelques heures.

Des essais *in vitro* serviront à estimer les pressions exercées lors d'un gonflement confiné. Pour cela des implants sont insérés secs dans des tunnels percés avec des diamètres variables dans des blocs rigides d'os cortical de bœuf. Le gonflement est réalisé en immergeant l'implant et le bloc dans une solution aqueuse. Différents confinements sont produits en changeant le rapport des diamètres de l'implant et du tunnel. En supposant un modèle de frottement simple, la compression exercée par l'implant sur le tunnel est mesurée indirectement par des essais d'arrachement.

Des essais *in vivo* ont été réalisés sur des lapins en collaboration avec le laboratoire de Bioimagerie et Bioingénierie Ostéoarticulaire (B2OA) de l'université Paris Diderot. Deux types d'implantations ont été effectuées sur une durée de 3 mois pour évaluer l'effet du gonflement sur l'ostéointégration: des implants insérés secs dans des tunnels de même diamètre ( $N = 6$  lapins) et des implants prégonflés insérés dans des tunnels de même diamètre ( $N = 6$  lapins). Les implants seront explantés en juin 2016 et analysés par microscopie, scanner et histologie. Une validation forte du modèle passera par la confrontation des simulations numériques aux mesures de densité minérale osseuse autour des implants.

### 3. Résultats attendus et perspectives

Les simulations numériques réalisés avec ce projet fourniront des prédictions quantitatives sur les paramètres du gonflement affectant le remodelage osseux, notamment la plage de pression hydrostatique, la géométrie de l'interface ou encore la cinétique de gonflement. Ces résultats seront la base pour déterminer des guides de conception afin de réaliser des implants stimulant favorablement et de façon contrôlée l'ostéointégration. Les perspectives sont nombreuses. Par exemple, en changeant la qualité de la surface, le modèle pourra explorer comment les effets mécaniques de gonflement confiné peuvent être associés à des effets biochimiques produits par des traitements de surfaces ostéoconducteurs. Plus généralement, le modèle pourra être étendu à des hydrogels biodégradables utilisés en ingénierie tissulaire ou à d'autres tissus et organes pour lesquels la migration cellulaire et la régénération sont sensibles à la pression hydrostatique. Vu le fort potentiel applicatif, les concepts, outils et méthodes issus du projet pourront intéresser des partenaires industriels dans le domaine des dispositifs médicaux implantables et de la médecine régénérative.

### 4. Complémentarité de l'équipe et moyens mis à disposition

Le projet durera un an avec le recrutement d'un chercheur post-doctorant ayant une expérience en modélisation mécanique numérique. Le chercheur sera basé à l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak où R.Allena et P.-Y.Rohan mettront à disposition leurs compétences théoriques et numériques. Il sera co-encadré par L.Corté du Centre des Matériaux et bénéficiera d'échanges fréquents et réguliers avec son équipe travaillant sur la conception et la caractérisation *in vitro* des ligaments artificiels et avec l'équipe du B2OA travaillant sur les essais d'implantation *in vivo*.

### 5. Moyens demandés : 50 k€

Chercheur post-doctorant (12 mois) : 47 k€ / Ordinateurs et logiciel : 3 k€

### 6. Bibliographie

- [1] Mascarenhas R and Macdonald PB *Anterior Cruciate Ligament Reconstruction* McGill J. Med. 11, 29–37 (2008)
- [2] Bach JS, Detrez F, Cherkaoui M, Cantournet C, Ku DN and Corté L *Hydrogel fibers for ACL prosthesis* J. Biomechanics 46, 1463-1470 (2013).
- [3] Cantournet S, Corté L, Detrez F, Ku DN, Cherkaoui M, Baxter F and Bach JS, *Patent US9180000 B2* (2011)
- [4] Frost HM *From Wolff's law to the mechanostat: a new "face" of physiology* J. Orthop. Sci. 3, 282–286 (1998)
- [5] Schmitt M, Allena R, Schouman T, Frasca S, Holy X, Rouch P *Diffusion model to describe osteogenesis within a porous titanium scaffold* CMBBE 19: 171-179 (2016)