



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **25 septembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **GAUTHIER Rémy**

Titre de la thèse : « Ténacité et porosité de l'os cortical humain sur différents sites appariés : approches biomécaniques, tomographiques et biochimiques »



Résumé

L'ostéoporose demeure aujourd'hui un problème majeur de santé publique. Des estimations montrent qu'une fracture osseuse se produit toutes les 3 secondes à travers le monde, avec comme conséquence un risque accru d'invalidité ou même de mortalité, ainsi qu'un poids économique non négligeable (Cooper et al., 1993; Hernlund et al., 2013; Johnell and Kanis, 2006; Leibson et al., 2002). En clinique l'ostéoporose est diagnostiquée en évaluant la densité du tissu osseux à l'aide de la technique de DXA (Dual X-ray Absorptiometry, (Genant et al., 1996)). Cette technique utilisée aujourd'hui en clinique, présente cependant certaines limites quant à la prédiction du risque de fracture. Environ 50 % des patients diagnostiqués comme n'étant pas à risque ont tout de même souffert d'une fracture osseuse après l'examen clinique (Siris et al., 2004). Si la densité permet une prédiction fiable de la résistance osseuse dans des conditions de chargement standard (Louis et al., 1995), les fractures osseuses in vivo impliquent des chargements complexes (Robinovitch et al., 1991; Verhulp et al., 2008). En 1991, Hayes et al. ont défini le risque de fracture comme étant le ratio entre l'effort appliqué à l'os et sa charge à la rupture (Hayes et al., 1991). Avec les récentes évolutions des techniques d'imagerie à haute résolution exploitables en clinique, des modèles numériques permettant de mieux estimer ce risque de fracture osseuse sont en voie de développement (Pistoia et al., 2002; Varga et al., 2009). Les fractures osseuses se produisent généralement à la suite d'une chute due à une perte d'équilibre, impliquant donc des vitesses de chargement élevées (Dubousset, 2014; Foldhazy, 2005; World Health Organization, 2007). Pour prédire le risque de fracture de façon précise, il semble ainsi nécessaire de considérer des chargements représentatifs d'une chute. Dans la majeure partie des cas, les modèles jusqu'alors développés pour prédire le risque de fracture, ne sont pas représentatifs de ce qu'il se produit dans un cas réel de chute (van Rietbergen and Ito, 2015).

A l'échelle macroscopique, l'os est constitué de deux matériaux différents : l'os trabéculaire qui présente une porosité importante et se situe au centre de l'organe ; et l'os cortical qui est compact et périphérique. Si l'implication de ces deux types de matériaux dans les mécanismes de fractures osseuses est avérée, l'implication de l'os cortical a été montré comme étant plus déterminant lorsqu'on considère les fractures

diaphysaires (Bala et al., 2015; Holzer et al., 2009). Le processus de fracture au sein de l'os cortical est un problème complexe qui implique l'organisation du tissu dans sa globalité (Seeman and Delmas, 2006). La ténacité semble être un paramètre intéressant étant donné qu'elle nous informe sur l'énergie qu'il est nécessaire d'apporter au matériau pour propager une fissure au travers de sa microstructure (Ritchie, 1988). De nombreux mécanismes de propagation de fissure ont été étudiés dans le passé, mettant en avant les propriétés multi-échelles du tissu cortical quant à ces mécanismes (Zimmermann and Ritchie, 2015). Ces mécanismes de durcissement sont connus dans des conditions de chargement standard, peu étudient leur rôle dans des conditions de chargement représentatif d'une chute. Il a cependant été montré que la vitesse de chargement avait une influence significative sur la ténacité osseuse (Shannahan et al., 2015; Zimmermann et al., 2014). L'influence de la localisation anatomique sur ces mécanismes est elle aussi peu renseignée alors que l'arrangement microstructural peut différer d'un site à l'autre (Brown et al., 2000; Wolff, 1892).

Dans ce contexte, l'objectif de cette étude est d'évaluer la ténacité de l'os cortical humain au niveau de diaphyses fémorales, cols fémoraux, diaphyses tibiales et diaphyses radiales appariés, en considérant à la fois des conditions de chargement quasi-statique standard et de chargements représentatifs d'une chute. Des analyses morphométriques ont été menées pour évaluer les paramètres microstructuraux de l'os à différentes échelles avant et après la propagation d'une fissure à l'aide de micro-tomographie par rayonnement synchrotron. Des mesures biochimiques ont aussi été réalisées afin de quantifier le vieillissement du collagène. Les mécanismes de fracture ont alors été caractérisés dans leur globalité et fourniront à la communauté biomécanique de nouvelles connaissances concernant les mécanismes de propagation de fissure de l'os cortical humain dans des conditions de chute.

Les principaux résultats qui ressortent de cette étude concernent les expérimentations biomécaniques. A notre connaissance, cette étude est la première à donner des résultats concernant la ténacité au niveau du radius. Les résultats obtenus montrent que le radius résiste mieux à une propagation de fissure que les autres sites étudiés quand il est sollicité dans des conditions quasi-statiques, notamment quand on s'intéresse aux mécanismes plastiques. Ces mécanismes non-linéaires qui se manifestent lors du chargement sont plus efficaces pour retarder la propagation de fissure au niveau du radius qu'au niveau du fémur ou du tibia. La nature non-porteuse du radius, contrairement au fémur ou au tibia qui supportent le poids du corps, nous permet d'émettre l'hypothèse que la morphologie de l'organe étudié peut influencer sur les mécanismes de fracture. Mais, si les différents sites anatomiques étudiés présentent des comportements mécaniques différents dans des conditions quasi-statiques, elles n'existent plus lorsqu'on considère des conditions de type chute. Lors d'une chute, la diaphyse fémorale, le col fémoral, la diaphyse tibiale et la diaphyse radiale se comportent de la même façon face à une propagation de fissure.

L'analyse de la microstructure de l'os cortical humain à l'aide de l'imagerie en micro-tomographie par rayonnement synchrotron a montré que le fémur présente une architecture significativement différente à celle du radius, à la fois au niveau du système de Havers qu'à l'échelle lacunaire. Ces différences peuvent confirmer que les organes porteurs et non porteurs présentent des microstructures différentes. Concernant les mécanismes de fracture, le volume de micro-fissures formées à la suite du chargement appliqué est plus important au niveau du radius que dans la diaphyse ou le col fémoral. Ce résultat est cohérent vis-à-vis des mesures

biomécaniques : la formation de micro-fissure dissipe de l'énergie alors emmagasinée lors du chargement mécanique, d'avantage d'énergie devra alors être apportée pour propager la fissure principale. Dans le cas d'une chute, ce volume décroît de façon significative pour les sites étudiés. De plus la comparaison entre les différentes localisations anatomiques ne montre aucune différence. Au regard de ces résultats, nous pouvons confirmer que la microstructure joue un rôle primordiale dans les mécanismes de fractures de l'os cortical humain. Ces propriétés morphométriques semblent moins adaptées lorsque le matériau est sollicité dans des conditions représentatives d'une chute.

Basé sur de récentes études de la littérature, nous avons aussi évalué l'influence du vieillissement du cross-linking du collagène sur la ténacité osseuse. En accord avec la littérature, les résultats trouvés dans cette étude montrent que la maturation des cross-links enzymatiques a une influence sur la capacité de l'os cortical à manifester des mécanismes non-linéaires, et notamment sur sa capacité à développer sa zone de process. Ce mécanisme plastique est associé à l'accumulation de micro-endommagements au sein du tissu dans une zone limitée avant leur coalescence et la propagation d'une fissure principale. L'augmentation de la concentration en cross-links matures trivalents relativement à celle des cross-links immatures divalents limite cette capacité à manifester ces mécanismes non-linéaires dans des conditions de chargement quasi-statiques. L'hypothèse émise comme explication de ce phénomène, est que la nature trivalente des cross-links matures limite les mouvements interfibrilles qui ont été montré comme jouant un rôle dans les mécanismes de fracture de l'os cortical.

En regroupant ces différentes observations, nous sommes donc capables d'identifier les caractéristiques architecturales impliquées dans les mécanismes de fractures de l'os cortical humain, à la fois dans des conditions quasi-statiques standards ou représentatives d'une chute. Les résultats montrent que les mécanismes impliqués dans les contributions élastiques et plastiques de la déformation ne sont pas les mêmes. Dans des conditions de chargement quasi-statique, la contribution élastique est majoritairement gouvernée par le cross-linking du collagène et la densité du tissu. Les mécanismes non-linéaires sont, eux, associés à la morphométrie du tissu. Comme le régime élastique ne représente que 5 % de la réponse mécanique de l'os cortical, il semble cohérent de considérer que les mécanismes de propagation de fissure dans des conditions de chargement quasi-statique sont principalement non-linéaires. Le rôle du système Haversien dans les mécanismes de fractures de l'os cortical est déjà connu. L'influence du réseau lacunaire évoqué dans cette étude est un nouveau résultat. L'association entre la taille des canaux de Havers et la géométrie des lacunes semblent altérer la capacité de l'os à manifester la formation de micro-endommagements dans la zone de process. Lors de la phase de propagation, dès que la zone de process a atteint sa taille maximale, le paramètre critique semble être la densité lacunaire. Dans des conditions représentatives d'une chute, les mécanismes élastiques sont aussi régis par le cross-linking du collagène et la densité du tissu. Dans ces conditions d'expérimentations, le régime élastique représente 25 % de la réponse globale du tissu. Les paramètres étudiés dans cette étude ne permettent pas de prédire de façon fiable le régime non-linéaire de la réponse de l'os cortical humain dans des conditions de chute. Le résultat principal de cette étude est que lors d'une chute, la microstructure du tissu intervient de façon moindre que lors d'un chargement quasi-statique.

Cette étude apporte de nouvelles connaissances sur les mécanismes de propagation de fissure de l'os cortical humain sur différents sites appariés ainsi que de l'influence de la vitesse de chargement sur ces mécanismes. Le parallèle qu'il existe entre la mesure de ténacité et le risque de fracture osseuse peut être fait avec le paramètre ($J_{el} + J_{process}$) mesuré dans des conditions de chargement représentatif d'une chute. L'étude montre que le régime élastique est associé à la biochimie et la densité du matériau. Les mécanismes plastiques sont en revanche plus difficiles à déterminer. En isolant les diaphyses fémorales et radiales, le système Haversian semble impliqué dans ces mécanismes. Mais en intégrant les résultats obtenus au niveau du col fémoral, le résultat est moins évident. Des travaux supplémentaires semblent nécessaires afin de déterminer de façon précise ces mécanismes de propagation de fissures lors d'une chute. L'approfondissement des analyses morphométriques sont d'un intérêt majeur pour définir précisément comment se manifestent les mécanismes de fracture au sein du tissu cortical. La qualité et l'importance de ces analyses en micro-tomographie méritent l'acquisition d'un plus grand nombre d'échantillons.