



HAL
open science

Bio-tribologie des prothèses totales de hanche : De la genèse des particules d'usure à leurs effets sur la réaction biologique dans les tissus périprothétiques

Valentin Massardier

► **To cite this version:**

Valentin Massardier. Bio-tribologie des prothèses totales de hanche : De la genèse des particules d'usure à leurs effets sur la réaction biologique dans les tissus périprothétiques. Biomécanique [physics.med-ph]. Université de Lyon, 2022. Français. NNT : 2022LYSEI050 . tel-03909129

HAL Id: tel-03909129

<https://theses.hal.science/tel-03909129>

Submitted on 21 Dec 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.



INSA

N° d'ordre NNT : 2022LYSEI050

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
L'INSA Lyon

Ecole Doctorale N°162
Mécanique, Génie civil, Energétique, Acoustique

Spécialité/ discipline de doctorat :
Biomécanique

Soutenue publiquement le 10/06/2022, par :
Valentin MASSARDIER

**Bio-tribologie des prothèses totales de
hanche : de la genèse des particules
d'usure à leurs effets sur la réaction
biologique dans les tissus
périprothétiques**

Devant le jury composé de :

Dubief, Yves	PR	University of Vermont	Rapporteur
Gordin, Doina	MdC - HDR	Université Rennes 1	Rapporteur
Rongieras, Frédéric	Pr. Agrégé	Ecole du Val-de-Grâce	Examineur
Berthier, Yves	PR	INSA Lyon	Examineur
Denape, Jean	PR	ENIT	Examineur
Trunfio-Sfarghiu, Ana-Maria	CR - HDR	INSA Lyon	Directrice de thèse
Vincent, Michel	MD	Minapath	Co-encadrant
Darmedru, Mathieu	Industriel	Corin Group	Invité

*À mon grand-père, qui m'a appris le poids du vent.
À ma grand-mère, qui m'enseignât celui des mots.*

Département FEDORA – INSA Lyon - Ecoles Doctorales

SIGLE	ECOLE DOCTORALE	NOM ET COORDONNEES DU RESPONSABLE
CHIMIE	CHIMIE DE LYON https://www.edchimie-lyon.fr Sec. : Renée EL MELHEM Bât. Blaise PASCAL, 3e étage secretariat@edchimie-lyon.fr	M. Stéphane DANIELE C2P2-CPE LYON-UMR 5265 Bâtiment F308, BP 2077 43 Boulevard du 11 novembre 1918 69616 Villeurbanne directeur@edchimie-lyon.fr
E.E.A.	ÉLECTRONIQUE, ÉLECTROTECHNIQUE, AUTOMATIQUE https://edeea.universite-lyon.fr Sec. : Stéphanie CAUVIN Bâtiment Direction INSA Lyon Tél : 04.72.43.71.70 secretariat.edeea@insa-lyon.fr	M. Philippe DELACHARTRE INSA LYON Laboratoire CREATIS Bâtiment Blaise Pascal, 7 avenue Jean Capelle 69621 Villeurbanne CEDEX Tél : 04.72.43.88.63 philippe.delachartre@insa-lyon.fr
E2M2	ÉVOLUTION, ÉCOSYSTÈME, MICROBIOLOGIE, MODÉLISATION http://e2m2.universite-lyon.fr Sec. : Sylvie ROBERJOT Bât. Atrium, UCB Lyon 1 Tél : 04.72.44.83.62 secretariat.e2m2@univ-lyon1.fr	M. Philippe NORMAND Université Claude Bernard Lyon 1 UMR 5557 Lab. d'Ecologie Microbienne Bâtiment Mendel 43, boulevard du 11 Novembre 1918 69 622 Villeurbanne CEDEX philippe.normand@univ-lyon1.fr
EDISS	INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTÉ http://ediss.universite-lyon.fr Sec. : Sylvie ROBERJOT Bât. Atrium, UCB Lyon 1 Tél : 04.72.44.83.62 secretariat.ediss@univ-lyon1.fr	Mme Sylvie RICARD-BLUM Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS) - UMR 5246 CNRS - Université Lyon 1 Bâtiment Raulin - 2ème étage Nord 43 Boulevard du 11 novembre 1918 69622 Villeurbanne Cedex Tél : +33(0)4 72 44 82 32 sylvie.ricard-blum@univ-lyon1.fr
INFOMATHS	INFORMATIQUE ET MATHÉMATIQUES http://edinfomaths.universite-lyon.fr Sec. : Renée EL MELHEM Bât. Blaise PASCAL, 3e étage Tél : 04.72.43.80.46 infomaths@univ-lyon1.fr	M. Hamamache KHEDDOUCI Université Claude Bernard Lyon 1 Bât. Nautibus 43, Boulevard du 11 novembre 1918 69 622 Villeurbanne Cedex France Tél : 04.72.44.83.69 hamamache.kheddouci@univ-lyon1.fr
Matériaux	MATÉRIAUX DE LYON http://ed34.universite-lyon.fr Sec. : Yann DE ORDENANA Tél : 04.72.18.62.44 yann.de-ordenana@ec-lyon.fr	M. Stéphane BENAYOUN Ecole Centrale de Lyon Laboratoire LTDS 36 avenue Guy de Collongue 69134 Ecully CEDEX Tél : 04.72.18.64.37 stephane.benayoun@ec-lyon.fr
MEGA	MÉCANIQUE, ÉNERGÉTIQUE, GÉNIE CIVIL, ACOUSTIQUE http://edmega.universite-lyon.fr Sec. : Stéphanie CAUVIN Tél : 04.72.43.71.70 Bâtiment Direction INSA Lyon mega@insa-lyon.fr	M. Jocelyn BONJOUR INSA Lyon Laboratoire CETHIL Bâtiment Sadi-Carnot 9, rue de la Physique 69621 Villeurbanne CEDEX jocelyn.bonjour@insa-lyon.fr
ScSo	ScSo* https://edsciencesociales.universite-lyon.fr Sec. : Mélina FAVETON INSA : J.Y. TOUSSAINT Tél : 04.78.69.77.79 melina.faveton@univ-lyon2.fr	M. Christian MONTES Université Lumière Lyon 2 86 Rue Pasteur 69365 Lyon CEDEX 07 christian.montes@univ-lyon2.fr

*ScSo : Histoire, Géographie, Aménagement, Urbanisme, Archéologie, Science politique, Sociologie, Anthropologie



Cette thèse a été réalisée dans le cadre du projet :

« Nouveau protocole d'expertise bio-tribo-minéralogique de particules d'usure d'implants articulaires. Application : diagnostic médical et optimisation des implants orthopédiques »

Ce projet est issu d'un partenariat entre le laboratoire LaMCoS de l'INSA Lyon et la startup Minapath Développement. Il a été financé en partie via un appel à projet de la région Auvergne Rhône-Alpes sur des crédits du Fond Européen de Développement Régional (FEDER).



Résumé

Les pathologies ostéoarticulaires de la hanche représentent un handicap majeur et, malgré le développement de traitements médicamenteux ou fonctionnels, elles continuent à évoluer jusqu'à atteindre des stades avancés. Dans ces cas-là, la seule solution efficace restante est l'arthroplastie, qui consiste à remplacer l'articulation défectueuse par une prothèse (PTH). La PTH a fortement augmenté l'espérance de vie des personnes âgées et son design actuel est pratiquement inchangé depuis les années 50. La PTH historique et encore la plus posée actuellement consiste en une rotule en acier inoxydable fixée dans le fémur par une tige en titane et qui s'articule avec une cupule en polyéthylène à haut poids moléculaire (UHMWPE) fixée pour sa part dans le bassin. Les nouvelles générations de PTH cherchent à minimiser au maximum l'usure des pièces en contact par l'utilisation de nouveaux matériaux comme la céramique ou les polyéthylènes hautement réticulés, ou à réduire par leur design les risques de luxation avec les implants à double mobilité.

La certification de ces nouveaux implants passe par des tests *in vitro* encadrés par des normes internationales (ISO 14 242) censées représenter leur devenir *in vivo* et certifier l'amélioration du service rendu au patient. Cependant, plusieurs prothèses ont été retirées du marché suite à de nombreux effets secondaires dus à une usure non prévue, le cas le plus criant étant celui des implants métal-métal à grosse tête au début des années 2010.

Ce travail vise à définir une nouvelle méthode d'analyse des implants afin de mieux comprendre leur fonctionnement, et donc les différences observées entre les tests *in vitro* et les résultats réels sur les patients. Pour ce faire, un protocole clinique a permis de récupérer des implants ainsi que les tissus périprothétiques au bloc opératoire. Ensuite, une méthodologie bio-tribologique d'expertise de ces implants a été développée en couplant la métrologie tridimensionnelle avec des techniques d'imagerie (optiques et électroniques) et d'analyses chimique et biologique des tissus. Il a alors été possible de mettre en évidence l'impact du lubrifiant et du mécanisme biologique dans le processus d'usure.

Les premiers résultats montrent l'intérêt d'un lubrifiant biomimétique dans le mécanisme d'usure des implants double-mobilité de hanche. Ainsi, une diminution de l'usure a été constatée dans les cas où une couche de transfert d'UHMWPE couplé à du lubrifiant est retrouvée sur la contreface métallique. Dans ce cas-là, les grosses particules d'usure créées vont entraîner une réaction cellulaire inflammatoire et, au bout d'une quinzaine d'années, une réaction d'ostéolyse conduisant au descellement de l'implant qui va alors devoir être changé. Plusieurs facteurs peuvent limiter la formation de cette couche de transfert stable et bénéfique, notamment une mauvaise lubrification biologique ou la nature chimique du composant polymère utilisé qui va alors conduire à une usure sous forme de particules plus petites et plus réactives biologiquement, comme par exemple dans le cas des métalloses réactionnelles pouvant entraîner une reprise précoce de l'implant dans les premières années.

Une couche de transfert semblable peut être mise en évidence dans le cas des implants à couple de frottement céramique-céramique. Elle est alors composée d'un mélange de grains broyés de céramique liés par du lubrifiant biologique et des particules de titane et va, après une durée de rodage de quelques mois, se tapisser sur la cupule et stabiliser l'usure de la tête. Les vibrations induites par cette couche peuvent entraîner des phénomènes de résonance dans les tiges de faible longueur et produire des bruits audibles et désagréables pour le patient entraînant leur reprise. En l'absence de ces phénomènes, l'usure reste faible et la membrane synoviale présente une fibrose réactionnelle due aux plus grosses particules d'alumine.

L'augmentation de l'épaisseur de la membrane peut stabiliser l'articulation et limiter le risque de luxation. Cependant elle est moins présente avec les nouvelles générations de céramique dont les particules nanométriques ne sont pas arrêtées par la membrane synoviale.

Par conséquent, au-delà de la simple analyse du volume d'usure de l'implant pour estimer sa durée de vie, il est crucial d'évaluer les mécanismes bio-tribologiques de dégradation de l'implant et caractériser la réaction biologique induite. Il devient alors possible de formuler des recommandations pour améliorer les protocoles de test in vitro des implants, notamment via des lubrifiants biomimétiques et une caractérisation plus poussée des particules d'usure et des réactions biologiques qu'elles entraînent.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à présenter mes remerciements à tous ceux qui m'ont permis d'entreprendre cette aventure du doctorat, et d'en venir à bout.

A tous les enseignants de l'IFMK de Lyon et plus particulièrement à monsieur Dessouter, pour sa passion de la cinésiologie, qu'il a su me faire passer au cours de mes deux premières années de kiné pour faire naître mon attrait pour la biomécanique. Au professeur Antoine Bertani grâce à qui j'ai pu pénétrer pour la première fois dans un bloc opératoire, et qui a conforté ma passion pour la chirurgie. A Mme Dominique Dallevet pour m'avoir soutenu dans mon projet de reprendre mes études et avoir accepté d'appuyer ma candidature en Master, puis au Professeur Laurence Chèze, pour avoir accepté cette même candidature. Je la remercie également pour sa patience lors de ses rappels du programme de collège à des personnes qui n'avaient pas touché à la mécanique depuis des années. Au professeur Michel Guichardant, qui m'a recommandé et m'a permis d'obtenir mon stage au LaMCos, je n'aurais certainement pas continué aussi loin sans vous.

S'enchaînent forcément tous ceux que j'ai pu croiser au LaMCoS, et plus particulièrement l'équipe TMI : à Yves Berthier pour toutes ces discussions cherchant à comprendre les relations entre le monde vivant et la mécanique, à Mr Bou-Saïd pour avoir accepté de m'encadrer lorsque je cherchais un directeur de thèse, à Aurélien que je ne pourrais jamais assez remercier pour son aide après le vol de mon ordinateur, à Sylvie pour m'avoir formé au MEB et pour tous tes conseils pour l'observation de mes échantillons, à Amandine pour toutes ces séances de musculation avec les bouteilles de gaz, à Lionel, promis, j'ai remis tous les outils, à David pour le soutien constant dans l'utilisation de nos matériels, à Nathalie pour tous tes conseils expérimentaux, à Emmanuel pour tout le mal que tu te donnes pour que nous puissions déménager, voyager et tout simplement travailler sans se poser trop de question matérielles. A l'équipe MécaLIPS que j'ai ensuite rejointe, à Nathalie pour les précisions que tu m'apportais en lipidomique, à Michel Lagarde pour toutes ces discussions lorsque nous partageons nos paillasses, à Patricia pour m'avoir formé et pour toutes les connaissances que tu m'as apportées lors de mon Master, à Baptiste pour ton aide lorsque je redécouvrais la chimie, à Amanda pour tes conseils sur les cultures cellulaires et pour m'avoir appris à utiliser une micropipette, à Patrick et Sokunthea pour votre soutien lors de mes sempiternels problèmes d'accès au labo, ils continuent, mais après tout je ne suis là que depuis six ans ! A Alain et Christelle pour votre aide lors de mes soucis informatiques, à Pascal et Sophie pour m'avoir éclairé lors de mes questions administratives, et bien sûr à Mr Daniel Nelias pour votre soutien à ce projet.

A tous les doctorants que j'ai côtoyés durant ces six ans au labo : à Ghassene, Bogdan et Mirela, merci de votre accueil et de m'avoir formé à mon arrivé, à Amira pour toutes ces discussions lorsque l'on partageait le bureau, à Nesrine pour les traits à la règle, à Layth pour m'avoir permis d'apprécier mon travail sous un nouvel angle, c'est bientôt ton tour ! A Bilel pour les jeux de mots qui ne me manquent pas forcément, à Pierrick pour toutes tes références et ta culture cinématographique, à Olivier pour m'avoir supporté un an comme voisin avant de réussir à me faire virer du bureau, à Lucas pour toutes les séances d'escalade et pour la rando qu'on attend encore, à Nathalie pour les footings et les séances de laser game, à Anaïs pour m'avoir presque fait dire qu'il se pourrait que sur un malentendu je puisse ne pas trop détester notre capitale, à Marjolaine pour ton soutien lorsque mes manips ne fonctionnaient pas encore, à Benoît pour toutes nos discussions sur la marine et le milieu nautique, à Samy pour m'avoir

enfin fait comprendre que mon train ne serait jamais à l'heure. A tous les autres qui sont arrivés après ou que j'ai moins croisés : Marwa, Inès, Rabii, Alejandro, Alberto, Alessandro, Adriana, Ruibin, Julien, Fan, Guillaume, Sarra, Tudor, Maxence, Georges, Charlotte, Emmanuel, Léo, Tristan, Simone, Livia, Kévin, Aisha et à tous ceux que j'oublie sûrement.

Aux stagiaires que j'ai encadrés ou côtoyés, Yuxi pour le formidable travail de défrichage que tu as accompli sur nos scans 3D, Gurvan pour toute la bonne humeur que tu montrais chaque jour, pour ton ardeur au travail et toute l'aide que tu m'as apportée sur la compréhension des mécanismes d'usure des prothèses céramique, Aoife pour avoir repris le flambeau pour les implants double mobilité et les essais sur le tribomètre, Clémence pour les heures dans la salle blanche, les coupures de courant et les résultats qui m'ont enfin permis de croire que l'on allait quelque part, Imbert pour m'avoir remplacé lorsque je ne pouvais pas aller au bloc et pour m'avoir montré qu'on pouvait même travailler avec un pharmacien.

A toute l'équipe de Minapath, et tout d'abord à Michel Vincent, pour avoir cru en moi et avoir accepté de financer ma thèse, à Mickaël pour tout l'aide que tu m'as apporté sur le MEB, à Elisabeth pour tes conseils lorsque je ne trouvais rien sur mes échantillons.

Aux personnels des services de chirurgie orthopédique des hôpitaux de la Croix Rousse et Edouard Herriot pour m'avoir accueilli et avoir accepté de participer à cette étude. Merci tout particulièrement à Cécile Batailler pour ton aide dans la rédaction du protocole et pour le temps que tu as pris pour le recrutement à l'hôpital de la Croix Rousse, à Paul-Henry Bauwens également pour avoir pris en charge l'étude pour l'hôpital Edouard Herriot lorsque nous avons ouvert le deuxième centre. Merci également aux chirurgiens qui ont prélevé ces échantillons et m'ont accepté dans leur salle de bloc, au docteur Vincent Pibarot pour commencer, merci pour ce cours magistral sur l'arthroplastie de hanche, au professeur Bertani à nouveau, à Jean-Baptiste et Alex. Au professeur Frédéric Rongieras pour finir, pour avoir accepté de rejoindre le projet et pour les conseils pour la rédaction de certaines parties du manuscrit qui m'ont permis de ne pas trop m'éloigner du pan médical du problème, j'espère que cela pourra déboucher sur d'autres études.

Au professeur Jean-Jacques Lehot pour m'avoir soutenu toutes ces années dans mes projets, et au professeur Frédérique Biennier pour tous vos conseils sur les carrières universitaires.

Aux membres du jury que je n'ai pas encore cités et qui ont accepté de juger mon travail, le président, le professeur Jean Denape, votre travail m'a énormément aidé à appréhender la tribologie malgré mon absence de formation d'ingénieur ou de mécanicien, merci aux deux rapporteurs, le professeur Yves Dubief et madame Doina Gordin, pour avoir pris le temps de me relire et pour vos remarques pertinentes. Merci également à Matthieu Darmedru pour l'avis industriel et règlementaire.

Pour finir, un énorme merci à Ana-Maria de m'avoir fait confiance il y a plus de six ans pour mon master, et d'avoir accepté dans un laboratoire d'ingénieur un kiné qui n'avait fait ni mathématiques ni sciences physiques depuis de nombreuses années. Merci également de m'avoir proposé ensuite cette thèse et désormais d'avoir trouvé les moyens pour me garder encore dans l'équipe !

Merci à mes amis,

A Matthieu, qui me supporte depuis plus de vingt ans (et vice-versa...), merci pour toutes ces séances de judo qui m'ont permis de décompresser et d'avoir des objectifs en dehors de cette thèse. Les soirs, les weekends, dans un dojo ou dehors avec Furio, c'est toujours un plaisir !

A tout le groupe de médecine :

A Valérie, nous nous suivons depuis le lycée, merci pour les (bons) souvenirs de P1 puis les randos et le voyage en Roumanie, pour les oiseaux rouges, bleus, verts, pour les poissons et j'en passe...

A Thanh Danh, tu suis une voie difficile et nous savons tous deux que l'on fera tout pour te mettre des bâtons dans les roues. Je te souhaite de tout cœur de réussir à surmonter ces obstacles.

A Lucie, merci pour les CO en ta compagnie, et tous ces bons moments notamment lors des voyages en Chine et à la Réunion. Bon courage pour la dernière ligne droite de cet internat, ce sera bientôt pour toi aussi !

A Theresa, comme quoi on peut même partir en vacances avec des anesthésistes ! Tu as un grand cœur, j'espère que tu arriveras à mener à bien tes projets à l'étranger en parallèle de ta carrière.

A Tommy, tu as toujours su trouver le bon moment pour lancer un concours de photos de cascades ou pour nous lancer dans un questionnaire de botanique. Ta simplicité sera toujours un exemple pour moi.

A Valentine, pour nous avoir permis de profiter de ton chalet et de son cadre magnifique, où l'ambiance est à même de réchauffer les plus froides journées d'hiver. On arrivera aussi à ce faire cette partie nord du GR 20 !

A Melissa, plus que quelques semaines et c'en sera fini pour toi également ! On pourra se remettre au tarot et continuer à désespérer devant ta chance insolente, en espérant qu'elle tourne un jour pour que tu comprennes qu'on ne joue pas un roi au troisième tour...

A Hanabi.

A mon régiment, qui m'a permis de m'évader régulièrement du laboratoire, de corps comme d'esprit, plus que n'aurait pu le faire n'importe quel lieu de vacances.

A mes chef :

Le lieutenant-colonel François pour commencer, pour nos discussions sur ceux qui n'ont jamais quitté la fac, vous avez toujours été de bon conseil depuis que vous m'avez souhaité la bienvenue au régiment.

Le commandant Luc, vous m'avez accueilli en B5 et m'avez confié votre section, merci pour la liberté que vous m'avez toujours laissée et pour les opportunités que vous m'avez permis de saisir.

Fabien ensuite, désolé pour tous les mails du boulot auxquels j'ai dû répondre tout au long des weekend de convocation (attend, c'était peut-être l'inverse ?). Merci de m'avoir aidé à me recentrer sur mes objectifs quand je ne souhaitais qu'aller « faire la guerre au fond des bois ».

Le colonel Moutin enfin, pour la confiance que vous m'avez accordée en me donnant le commandement de votre batterie de réserve.

A mes camarades officiers : à Matthieu, nous nous suivons depuis le premier jour, merci pour ton appui permanent, à Thibaud, pour l'exemple que tu as été pendant mes premières années, je te souhaites de trouver un poste qui te conviendra, à David pour avoir magnifiquement repris ma section, promis tu pourras continuer à t'éclater, à Camille pour avoir été une adjointe excellente pendant quelques mois, avant de devenir une camarade sur qui je sais pouvoir m'appuyer, à Marine également, j'espère que tu t'épanouis là où tu es désormais, je sais que tu ne peux qu'y réussir.

A tout le klub pour la pizza idéalement placée en plein milieu de semaine, pour les instants de cohésion partagés près d'une cheminée, sous une tente berbère, dans les canyons ou dans les airs. A ceux qui continuent à faire vivre l'esprit de la lieutenance et à ceux qui ont fini par passer le jeudi.

A tous ceux que j'ai pu commander, que ce soit de jour, de nuit, sous la pluie, dans la chaleur estivale ou dans le froid, votre engagement est admirable. C'est vous qui faites de chacune de mes convocations un moment d'exception et votre regard qui me donne envie de me surpasser.

A ma famille et à son soutien de tous les jours :

Aux cousins, Jean-Baptiste et Sophie, en souvenirs de tous les moments passés et ceux à venir à Vaulx Milieu ou à Vars, prenez soin de vos petites familles. Avec eux je n'oublie pas Jean-Paul, Chantal, Arnaud, Méliné, Vahé, Elisa et Mathis.

A mes grands-parents,

A mamie Jacqueline, jamais avare d'encouragements et dont la cuisine a su m'aider à tenir les quelques journées de rédaction à domicile.

A papi Jean-Paul, pour m'avoir appris la rigueur, toujours poussé à voir plus haut, plus loin, et donné la fibre du commandement.

A mamie Clémence, j'aurais tellement aimé que tu puisses être là pour en voir la fin avec moi, merci pour toutes ces séances de devoirs qui ont porté leurs fruits.

A papi Pierre, pour m'avoir donné le goût des sciences et m'avoir toujours poussé à comprendre au lieu d'exécuter bêtement.

A mes parents,

A ma mère, qui a fait le taxi pendant des années pour nous permettre d'étudier dans les meilleures conditions. Merci pour toutes tes photos d'Espagne, d'Italie, de Corse ou de Grèce qui ont remis des couleurs dans la grisaille de mon bureau.

A mon père, pour m'avoir fait découvrir la chirurgie et m'avoir appris la valeur du travail. J'espère que tu pourras profiter des grands espaces cette année.

A mes frères,

A Pierre, toujours par monts et par vaux, sur la mer ou en dessous, sois fier de ton parcours et de ce qu'il te reste encore à accomplir. Ne te fixe pas de limite et tu dépasseras celles que l'on essaye de t'imposer.

A Etienne, qui même s'il me supporte déjà depuis trente ans a quand même accepté de participer à ce travail comme stagiaire avant de reprendre la charge de l'étude pour HEH. De nouveaux horizons t'attendent et tu les atteindras, j'en suis certain.

Table des matières

Résumé.....	9
Remerciements	11
Table des matières.....	17
Liste des abréviations.....	21
Introduction	25
Première partie. Contexte.....	29
A. L'articulation synoviale.....	29
1. Généralités.....	29
2. La membrane synoviale et la capsule	30
3. Le liquide synovial, lubrifiant de l'articulation	31
a. Composition.....	31
b. Structure du liquide synovial	35
c. Propriétés mécaniques du liquide synovial	36
4. Les corps en contact : le cartilage articulaire.....	38
5. Le tissu osseux	39
B. La hanche.....	40
1. Ostéologie.....	40
2. Cinématique et dynamique.....	40
3. Pathologies de la hanche	43
a. L'arthrose	43
b. La polyarthrite rhumatoïde	44
c. La fracture de l'extrémité proximale du fémur	45
d. L'ostéonécrose de la tête fémorale	45
e. La dysplasie de développement.....	45
C. La prothèse totale de hanche (PTH)	45
1. Historique de l'arthroplastie	45
2. Aspects socio-économiques de la prothèse de hanche	47
3. Design et matériaux	48
a. Design de la prothèse.....	48
b. Matériau constitutif de la prothèse	49
4. Tests <i>in vitro</i> d'usure des implants	53
5. Devenir de la prothèse <i>in vivo</i> et causes de reprise.....	57
6. Différence entre résultats des tests <i>in vitro</i> et devenir <i>in vivo</i>	63
Deuxième partie. Stratégie de recherche	67

A.	Approche tribologique	67
B.	Exemple d'analyse d'implant : la prothèse à simple mobilité métal-UHMWPE	73
C.	Le protocole MiNaPUIH	75
Troisième partie. Développement des méthodes.....		77
A.	Méthodes d'analyse des premiers corps	77
1.	Microscopie confocale à fluorescence	78
2.	Microscopie électronique à balayage	80
3.	Scanner tridimensionnel.....	80
4.	Rugosimétrie.....	81
B.	Méthodes d'analyse du troisième corps	82
1.	Dosage des acides gras	83
2.	Digestion alcaline	84
3.	Microscopie confocale à fluorescence.....	85
4.	Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS)	87
C.	Méthodes d'analyse des tissus périprothétiques.....	88
1.	Analyse histologique en microscopie optique	88
2.	Analyse minéralogique <i>in situ</i> en microscopie électronique à balayage.....	89
3.	Spectrométrie d'émission atomique de plasma induit par laser	91
D.	Validation des résultats.....	92
1.	Tests d'usure sur simulateur	92
2.	Cultures cellulaires de synoviocytes.....	93
3.	Dosages de la cytotoxicité et des marqueurs inflammatoires	94
Quatrième partie. Implants céramique-céramique		97
A.	Analyse des implants	97
1.	Scanner tridimensionnel.....	98
2.	Rugosimétrie.....	100
3.	Microscopie confocale à fluorescence.....	102
4.	Microscopie électronique à balayage	102
B.	Analyses du troisième corps par ICP-MS.....	104
C.	Etude des tissus périprothétiques	106
1.	Microscopie optique	106
2.	Microscopie électronique <i>in situ</i>	108
3.	Spectrométrie d'émission atomique de plasma induit par laser	110
D.	Conclusions tribologiques	111
Cinquième partie. Implants à double mobilité		113
A.	Analyses des implants	113
1.	Scanner tridimensionnel.....	114

2.	Rugosimétrie.....	117
3.	Microscopie confocale à fluorescence.....	117
4.	Microscopie électronique à balayage	119
B.	Etude du troisième corps	120
1.	Analyse ICP-MS du liquide synovial	120
2.	Analyse des particules du liquide synovial.....	121
C.	Observation des coupes histologiques.....	122
1.	Microscopie optique	122
2.	Microscopie électronique <i>in situ</i>	123
3.	Spéctrométrie d'émission atomique de plasma induit par laser	124
D.	Conclusions tribologiques	126
	Sixième partie. Validation des résultats	129
A.	Test sur simulateur de marche.....	129
1.	Développement des lubrifiants biomimétiques.....	129
2.	Test d'implants double mobilité	131
B.	Cultures cellulaires	134
	Conclusion et perspectives.....	139
	Bibliographie	143
	Annexe I. Liste des patients et implants étudiés dans le travail	I
	Annexe II. Protocole de séparation des différentes classes de lipides et de phospholipides	III
	Annexe III. Protocoles de culture cellulaire	VII
	Annexe IV. Myologie de la hanche	XI

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoires non stéroïdiens.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

ARNm : Acide RiboNucléique messenger.

ASTM : *American Society for Testing and Materials*, société américaine pour l'évaluation et les matériaux.

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique.

CrCo : Alliage chrome/cobalt.

EDS/EDX : *Energy-Dispersive X-ray Spectroscopy*, spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie.

FEDER : Fond Européen de Développement Régional.

HAS : Haute Autorité de Santé.

HCL : Hospices Civiles de Lyon.

HEH : Hôpital Édouard Herriot.

HES : Hématoxyline, Éosine, Safran.

INSA : Institut National des Sciences Appliquées.

ICP-MS : *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*, spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif.

IL-x : Interleukine et numéro.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

ISO : *International Standardization Organisation*, Organisation internationale de standardisation.

LaMCoS : Laboratoire de Mécanique des Contacts et des Structures.

LIBS : *Laser Induced Breakdown Spectroscopy*, spectrométrie d'émission atomique de plasma induit par laser

LT : Lipides Totaux.

MEB : Microscope Électronique à Balayage.

MécaLIPS : Mécanique des Lipides et Ingénierie Pour la Santé.

MET : Microscope Électronique à Transmission.

MiNaPUIH : Minéralo-Nano-Pathologie : Usure des Implants de Hanche.

ODF : Osteoclast Differentiation Factor, facteur de différenciation ostéoclastique

PBS : *Phosphate Buffer Saline*, tampon phosphate.

PEEK : Polyétheréthercétone.

PL : Phospholipide.

PLT : Phospholipides Totaux.

PRG4 : Prostaglandine n°4

PTFE : Polytétrafluoroéthylène.

PTH : Prothèse Totale de Hanche.

TMI : Tribologie et Mécanique des Interfaces.

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor*, Facteur de nécrose tumorale et numéro.

UHMWPE : *Ultra High Molecular Weight Polyethylene*, polyéthylène de haut poids moléculaire.

XLPE : *Cross Linked Polyethylene*, polyéthylène réticulé.

ZTA : *Zirconia Toughened Alumina*, alumine renforcée à la zircone.

Introduction

« *Tantale servit aux Dieux les membres de son fils Pélops. Les Dieux indignés ressuscitèrent Pélops. Une épaule déjà mangée par Déméter fut remplacée par une articulation d'ivoire.* »

Ovide, *Métamorphoses*, Livre IV, vers 410-415

Pour préserver son apparence ou maintenir une fonction, l'homme a sans cesse cherché à remplacer les membres manquants par des postiches, les prothèses. Depuis les orteils de bois de l'Égypte antique en passant par les yeux de verre ou les crochets métalliques, deux millénaires et demi d'évolution technologiques nous permettent d'aboutir désormais à des membres robotiques, contrôlés par la pensée, faits de fibres de carbone et autres matériaux les plus récents.

Les prothèses articulaires implantées, cependant, sont longtemps restées l'apanage exclusif de la mythologie ou des récits fantastiques, et ne sont devenues réalité qu'à la toute fin du XIX^{ème} siècle lorsque les premiers essais présentés en 1890 par le médecin allemand Themistoklès Gluck sont réalisés avec des implants en ivoire, matériau naturel considéré comme très proche de l'os, fixés à l'aide d'un ciment de plâtre et de pierre ponce. Quatre ans plus tard, le médecin français Jules Péan expérimente la première prothèse métallique en platine et iridium.

Au niveau de la hanche, le développement se poursuit ensuite avec des implants d'interposition constitués de matériaux aussi éloignés les uns des autres que le caoutchouc, le bois ou encore l'or, avant la mise au point en 1936 par le Dr. Vénable de prothèses de resurfaçage en vitallium, un alliage constitué de 65% de cobalt, 30% de chrome et 5% de molybdène toujours utilisé de nos jours. Sa bonne biocompatibilité l'impose rapidement, les prothèses ne devant plus être retirées systématiquement, et leur durée de vie atteint jusqu'à dix ans dans certains cas.

L'étape suivante fut le passage de prothèses de resurfaçage à des prothèses fémorales pures, implantées suite à résection de l'épiphyse proximale, dont le développement durant trois décennies aboutit en 1950 à la prothèse de Moore au design encore d'actualité. Certaines prothèses totales sont posées en conservant l'implant de resurfaçage cotyloïdien classique pour former un couple de frottement dur/dur, mais c'est Charnley, en 1962, qui impose le couple métal/polyéthylène grâce à sa prothèse constituée d'un cotyle en polyéthylène de haut poids moléculaire et d'une prothèse monobloc en métal pour sa partie fémorale, tous deux cimentés à l'aide de méthacrylate de méthyle. La prothèse totale de hanche moderne est née.

Les années 70 voient l'introduction d'un nouveau matériau, la céramique. La prothèse céramique/céramique du Dr Boutin, par son coefficient de friction extrêmement bas et son excellente biocompatibilité, devient une hypothèse crédible pour réduire l'usure de l'implant, et donc son taux de reprise. Afin de limiter les risques de luxation, le Pr. Bousquet, de Saint-Étienne, crée au même moment la prothèse à double mobilité avec un insert en polyéthylène servant d'interface entre une tête et un cotyle « durs », en métal ou en céramique.

Que ce soit sur les matériaux ou sur les designs, les innovations suivantes se sont attachées à perfectionner les concepts existants. L'adaptation des alliages, la modification de la composition des céramiques ou encore la modification de la taille des implants sont couramment employés par les industriels pour se démarquer sur ce marché en cherchant systématiquement à diminuer le taux d'usure volumétrique des implants pour limiter le descellement et le taux de reprise.

Représentant environ 10% de l'ensemble des pathologies identifiées en France chaque année, les maladies ostéo-articulaires sont des pathologies inflammatoires et dégénératives des articulations consécutives, pour la plupart, au vieillissement ou à un traumatisme. Elles évoluent ensuite vers l'usure des cartilages, ce qui se traduit par un handicap sévère. Pour l'instant, aucun traitement permettant la réparation du tissu cartilagineux n'est vraiment disponible, hormis l'arthroplastie, c'est-à-dire le remplacement de l'articulation par un implant prothétique. Par conséquent, l'industrie des implants articulaires constitue un enjeu économique important : 150000 prothèses de hanches et 50000 prothèses de genoux ont été implantées en France en 2013, ce qui représente plus d'un million de français porteurs d'une prothèse totale de hanche aujourd'hui et un marché de plus de 500 millions d'euros par an, soit environ 5% du marché mondial [1]. En plus de cet enjeu économique, il existe aussi un enjeu sociétal car la facture atteint environ deux milliards d'euros en comptant tous les soins médicaux associés aux arthroplasties comme la kinésithérapie ou encore les prescriptions médicamenteuses [2], somme qui est en nette croissance du fait de l'allongement des durées de vie et des exigences de qualité qui l'accompagnent.

Malgré de nombreux efforts pour retarder la pose d'un implant et développer de nouveaux matériaux pour minimiser leur usure, la durée in vivo des implants articulaires s'avère souvent très décevante par rapport aux extrapolations faites à partir de simulations ex vivo [3-11]. De plus, des études récentes montrent, d'une part, l'augmentation des réactions allergiques aux matériaux d'implant [12-15] et d'autre part l'augmentation des réactions de nano-toxicité liée à la présence des particules ultrafines [16-19], ce qui diminue considérablement la durée de vie de l'implant in vivo. Afin d'éviter ces réactions biologiques, l'industrie des implants cherche à développer des matériaux non inflammatoires de type polyéthylène chargé à la vitamine E [20] tandis que les chirurgiens conseillent de plus en plus aux patients de faire des tests d'allergie aux différents matériaux afin de mieux choisir la référence à implanter. Mais dans le même temps, les recherches visant à produire des surfaces d'implants nanostructurées se développent de plus en plus [21], sans se soucier des recherches montrant la nano-toxicité des mêmes structures [22].

L'évolution des nanotechnologies et nanomatériaux fait que l'organisme humain est de plus en plus en contact avec des micro- ou nanoparticules issues de divers processus industriels ou d'usure de différents couples de matériaux. Le frottement est indispensable dans la vie de tous les jours, par exemple le frottement assure la sécurité routière par le freinage, de même les prothèses articulaires fonctionnent au prix de frottements et d'usure. A l'heure actuelle, aucun système de frottement sans usure n'est connu et les nouvelles technologies développées s'attachent à améliorer la solidité et à limiter l'usure en réduisant la taille des particules émises. Cependant, plus les particules d'usure sont fines, plus la surface d'échange avec l'organisme est élevée pour une même masse de particules, augmentant leur risque toxique. L'impact sur la santé publique est ainsi de plus en plus important, car les micro- et nanoparticules peuvent entraîner la production de radicaux libres aboutissant à des mutations du génome, ou même agir directement en venant au contact de l'ADN dans le noyau cellulaire [23, 24].

Dans ce contexte, la société Minapath Développement, dirigée par le Dr Michel Vincent, analyse les particules et fibres minérales dans les tissus humains à la recherche de surcharges anormales. Ces analyses s'effectuent soit par des études qualitatives in situ au sein des lésions tissulaires pathologiques, comme par exemple les fibroses, soit par des études quantitatives (après digestion du prélèvement de tissu de l'organe malade) comme par exemple lors des dosages minéralogiques du tissu pulmonaire pour les pathologies dues à l'amiante [25]. Les études quantitatives sont coûteuses en termes de temps d'analyse et non réalisées en pratique courante dans les laboratoires anatomopathologiques des hôpitaux. Cependant, comme cela est bien démontré dans le cas des fibres d'amiante, ces analyses peuvent montrer une relation causale entre une exposition aux particules minérales et la

pathologie du patient. C'est dans ce contexte que les solutions alternatives d'analyses *in situ* peuvent être utilisées [26-28].

D'autre part, le Laboratoire de Mécanique des Contacts et des Structures (LaMCoS) développe depuis 2004 par le biais d'Ana-Maria Trunfio-Sfarghiu un axe de recherche en bio-tribologie ayant démontré que de nouveaux matériaux d'implants articulaires visant à minimiser l'usure produisent des particules plus petites, mais beaucoup plus réactives pour l'organisme vivant [29-32]. Ces études montrent que les normes en vigueur pour la caractérisation des particules d'usure issues des implants articulaires ne permettent pas d'obtenir des résultats représentant réellement le devenir *in vivo* des implants car les techniques de digestions utilisées pour l'extraction des particules perturbent la morphologie et la réactivité biologique de celles-ci.

La collaboration entre le LaMCoS et Minapath vise à mettre au point un protocole d'analyse *in situ* des particules d'usure issues des implants articulaires afin d'estimer la toxicité de ces particules pour les tissus périprothétiques. Financé par un budget du fond européen de développement régional (FEDeR) de l'union européenne accordé par la région Auvergne Rhône-Alpes, ce projet s'est traduit par le protocole clinique MiNaPUIH (Minéralo Nano Pathologies : Usure des Implants de Hanche) mené en partenariat avec le service de chirurgie orthopédique et traumatique de l'hôpital de la Croix-Rousse (Professeurs Elvire Servien et Sébastien Lustig) et celui de chirurgie orthopédique et urgences traumatologiques du membre inférieure de l'hôpital Edouard Herriot (Professeur Frédéric Rongieras). En récupérant des implants de hanche lors de chirurgies de reprise, il cherche à mieux comprendre la manière dont ils s'usent ainsi que les liens entre mécanique et biologie pour développer un protocole d'analyse *in situ* sur les prélèvements de tissus périprothétiques.

La première difficulté de ce travail a été de mêler deux langages, celui des mécaniciens et celui des médecins, avec comme objectif qu'il soit compréhensible aux deux parties pour leur permettre de travailler ensemble dans l'intérêt du patient.

Première partie. Contexte

« Le passé éclaire le présent, qui lui-même tient dans ses mains les clés de l'avenir »

Hélie Denoix de Saint Marc, 2003

A. L'articulation synoviale

1. Généralités

Constituée de deux pièces osseuses mobiles l'une par rapport à l'autre et lubrifiée par du liquide synovial, la hanche est une articulation synoviale, c'est-à-dire la jonction mobile entre deux os permettant le transfert des forces entre le membre inférieur et le bassin. Ces articulations peuvent présenter différentes géométries (figure 1.1) qui vont définir leur nombre de degrés de liberté [33] et dont la variété découle des deux impératifs opposés de l'articulation synoviale, la mobilité et la congruence :

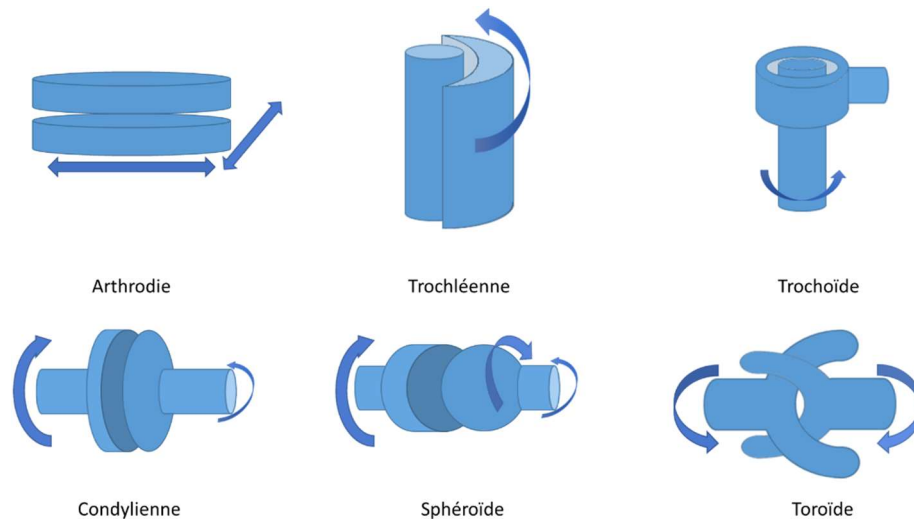


Figure 1.1 : Différentes géométries d'articulations synoviales et leurs degrés de liberté.

- les articulations planes, ou arthroïdes, présentent deux degrés de liberté en translation. On les retrouve par exemple entre les os du carpe et du tarse ;
- les articulations trochléennes, ou ginglymes, mettent en relation une trochlée convexe et une cochlée concave, et présentent un degré de liberté en rotation. L'articulation radio-humérale du coude est un exemple de ginglyme ;
- les articulations trochoïdes voient un os tourner sur son axe et présentent un degré de liberté en rotation. C'est le cas de l'articulation radio-ulnaire proximale permettant la prono-supination de l'avant-bras ;
- les articulations toroïdes, ou en selle, voient s'opposer deux surfaces concaves dans un sens en convexe dans l'autre. Elles présentent deux degrés de liberté en rotation et peuvent être représentées par l'articulation trapézo-métacarpienne, à la base du pouce ;
- les articulations condyliennes, ou ellipsoïdes, opposent un condyle (forme convexe dont les rayons de courbure sont différents dans deux plans) à une cavité condylienne, ce qui donne deux degrés de liberté en rotation. L'articulation radio-carpienne est un exemple d'articulation condylienne. On retrouve parfois deux articulations

condyliennes juxtaposées, comme dans le genou ou les articulations interphalangiennes, cela se traduira alors par un seul degré de liberté et à une biomécanique proche de celle des articulations trochléennes ;

- les énarthroses, ou articulations sphéroïdes, opposent une sphère à une cavité et sont les plus mobiles et les seules à permettre trois degrés de liberté en rotation. C'est le cas notamment de l'épaule et de la hanche.

Bien que ces articulations puissent être stabilisées en partie par leur géométrie, elles sont les plus mobiles du corps humain car leurs surfaces articulaires ne sont pas fixées l'une à l'autre, leur stabilité dépendant en grande majorité d'éléments de soutien extérieurs à l'articulation comme les ligaments, les muscles ou la capsule articulaire (figure 1.2). Par exemple, une articulation très mobile comme l'épaule devra nécessairement être moins congruente et donc soumise à un risque plus élevé de luxation, ce qui peut être en partie compensé par un complexe musculo-ligamentaire (la coiffe des rotateurs) important permettant sa rétention. Au contraire, l'articulation radio-ulnaire proximale du coude ne permet qu'un seul degré de liberté en rotation mais sa géométrie trochoïde lui permet d'être très stable.

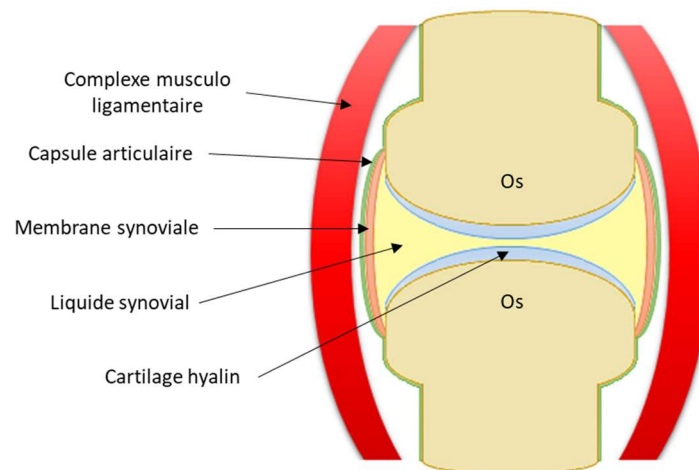


Figure 1.2 : Anatomie simplifiée de l'articulation synoviale.

La surface de contact entre les deux os est recouverte d'un tissu, le cartilage, dont le rôle est de limiter au maximum la friction lors du mouvement et d'amortir les chocs. Enfin, le liquide synovial est présent dans l'espace articulaire où il est retenu par la membrane synoviale qui encapsule l'articulation.

2. La membrane synoviale et la capsule

Donnant son nom aux articulations synoviales, cette membrane est un épithélium constitué d'une couche de synoviocytes responsables en grande partie de la fonction de barrière hémato-synovial. Elle joue un rôle important dans le processus inflammatoire [34] et contrôle la composition du liquide synovial par filtration du sérum sanguin pour les plus petites molécules et synthèse de certains constituants additionnels, comme l'acide hyaluronique (pouvant également issue également du cartilage) ou encore les phospholipides [35, 36].

Cette membrane est néanmoins très fragile, elle repose donc sur la capsule articulaire qui prolonge le périoste et possède une composition fibreuse riche en collagène lui donnant sa résistance. Elle va servir à porter les artères nourricières de l'articulation, mais aussi à sa stabilité, les ligaments étant souvent des épaissements de la capsule. Étant totalement close, elle va également retenir le lubrifiant à l'intérieur de l'articulation.

3. Le liquide synovial, lubrifiant de l'articulation

Lubrifiant naturel de l'articulation, le liquide synovial, ou synovie, est une substance claire et translucide présente en faible quantité dans une articulation saine, de l'ordre de quelques millilitres maximum. Ce petit volume rend difficile d'obtenir une idée de la composition exacte de ce liquide, du fait également des questions éthiques que pose la récupération chez un patient sain du lubrifiant nécessaire au bon fonctionnement de son articulation. De par sa composition et sa structure, c'est lui qui va donner à l'articulation ses propriétés tribologiques particulières tout en participant à la nutrition du cartilage [37].

a. Composition

Composé d'éléments d'origines diverses (tableau 1.1), c'est tout d'abord un distillat du sérum sanguin [38] auquel s'ajoutent des molécules synthétisées par les cellules proches [36] comme les synoviocytes et les chondrocytes. Sa composante protéique constitue 80% de la masse sèche du liquide synovial pour environ 20 g.l⁻¹ [39, 40], ce qui explique que ce critère soit retenu pour la réalisation de lubrifiant de synthèse pour les tests d'usure des prothèses de hanche [41].

Constituant	Concentration (mg.mL ⁻¹)
Protéines	15-25
<i>dont : albumine</i>	7-18
<i>γ-globulines</i>	1-4,2
Phospholipides	0,1
Acide hyaluronique	1-4

Tableau 1.1 : Composants principaux du liquide synovial sain [49, 50, 52].

Elle peut être déterminée par l'analyse des ARNm présents dans les cellules de différents tissus articulaires et péri-articulaires [42], il en résulte ainsi une origine diverse de ses composants (figure 1.3), en grande partie plasmatique, on citera dans ce cas l'albumine sérique, protéine la plus retrouvée dans le liquide synovial, les sous unités d'hémoglobine ou encore les immunoglobulines. La membrane synoviale est également à l'origine d'une partie de sa composition protéique, notamment les marqueurs

des tissus conjonctifs et les protéines de modification du collagène I, mais surtout les lipides, l'acide hyaluronique et une petite partie de la lubricine [43], éléments majeurs de la lubrification de l'articulation. Enfin les chondrocytes ont une grande part dans la synthèse des molécules de structure comme le collagène II, l'aggrécane ou encore la matrice protéique du cartilage, dont une faible quantité peut se retrouver dans le liquide synovial, mais également de la lubricine [43]. En cas d'inflammation, les liaisons entre cellules de la membrane synoviale se relâchent et peuvent permettre le passage d'autres molécules, voire de cellules entières [44].

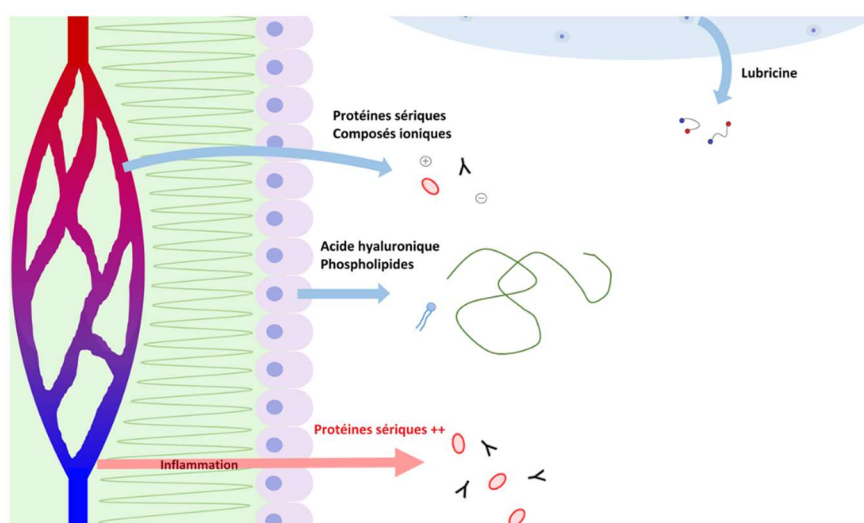


Figure 1.3 : Origine schématique du liquide synovial.

Les protéines sériques

Les protéines issues du sérum sont donc les principaux composants du liquide synovial. La plus répandue est l'albumine [45], de masse moléculaire d'environ 65 kDa, dont le rôle principal est de réguler la pression osmotique du sang [46], qui va participer également au maintien de la viscosité du liquide synovial et de son hydratation, action renforcée par sa capacité à se lier aux chaînes d'acide hyaluronique. Une couche d'albumine va également pouvoir se déposer sur les surfaces frottantes des implants avec un effet protecteur sur ces dernières [47].

Les immunoglobulines, étant de petite taille, vont également diffuser à travers la membrane synoviale et se retrouver dans la synovie, mais avec une concentration environ cinq fois moins importante que celle de l'albumine [45]. Seules, elles ne permettent pas d'obtenir une couche lubrifiante stable, mais avec les autres composants du liquide synovial elles vont permettre de diminuer l'épaisseur de film entre les corps en contact [47].

L'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane constitué d'une chaîne de disaccharides d'acide D-glucuronique et de de N-acétyl-D-glucosamine liés par des liaisons β 1-3 et β 1-4 alternées (figure 1.4). De forme hélicoïdale et reliées entre elles par des protéines [48], ces grosses molécules d'environ $6 \cdot 10^6$ Da [49] vont surtout avoir un rôle d'éponge du fait de leur très forte hygrophyllie et augmenter la viscosité du liquide synovial. Dans un liquide synovial sain, sa concentration est de l'ordre de quelques milligrammes par millilitre [37].

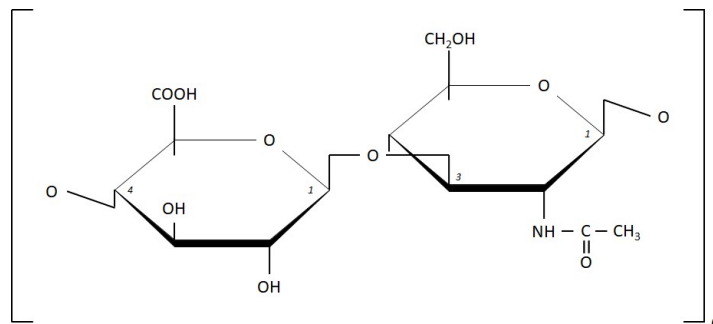


Figure 1.4 : Disaccharide constitutif de l'acide hyaluronique.

Sans amener au liquide synovial toutes ses propriétés de réduction du coefficient de frottement de l'articulation [35, 43], l'acide hyaluronique, de par sa consistance gel, va permettre d'amortir les chocs subis par l'articulation. Cependant, dans le cas d'une articulation pathologique, arthrosique ou arthritique par exemple, le poids moléculaire de l'acide hyaluronique va diminuer, entraînant ainsi la baisse de la viscosité du liquide synovial [50]. C'est pour compenser la diminution de la masse moléculaire de l'acide hyaluronique que des injections ont été utilisées de nombreuses années pour soulager les douleurs consécutives à l'arthrose du genou non soulagées par des antalgiques ou des anti-inflammatoires [51], cependant le rapport bénéfice-risque était défavorable et cet acte n'est désormais plus remboursé en France par l'assurance maladie [52].

Ainsi, l'acide hyaluronique reste un composant majeur du liquide synovial car son absence entraîne une baisse des caractéristiques tribologiques de l'articulation. Cependant, utilisé seul, il va au contraire augmenter le coefficient de frottement, son mécanisme d'action doit donc être examiné plus en détail.

Les lipides

Les lipides, et plus précisément les phospholipides, sont d'importantes molécules structurales du monde vivant [53]. Amphiphiles, elles peuvent être séparées en deux parties distinctes (figure 1.5) :

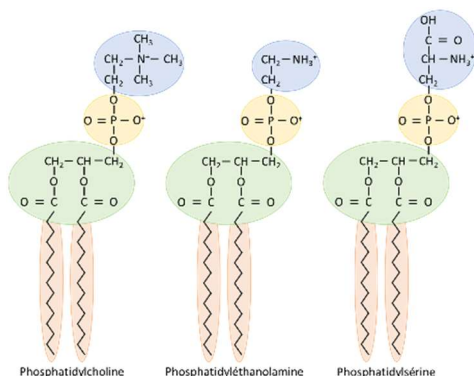


Figure 1.5 : Exemples de structures de phospholipides.

- Une tête polaire associant un phosphate (en jaune), un glycérol (d'où la classification de la plupart d'entre eux comme phosphoglycérides, en vert) et un groupe spécifique (en bleu) qui va leur conférer des caractéristiques physico-chimiques différentes, très importantes ensuite pour la lubrification des surfaces articulaires. Au lieu de dériver du glycérol, certains phospholipides peuvent à la place dériver d'une sphingosine, sans groupement phosphate, comme dans le cas de la sphingomyéline par exemple.
- Une queue hydrophobe constituée de deux acides gras (un seul dans le cas des lysophospholipides). Leur longueur et leur saturation, c'est-à-dire le nombre de liaisons doubles de la chaîne carbonée, est variable, ce qui va leur donner un encombrement stérique et des propriétés d'assemblage différentes [54] (figure 1.6.a).

Les proportions de ces différents phospholipides est généralement stable dans une articulation saine, et les variations peuvent être la conséquence d'un dérèglement pathologique [36, 55]. Le phospholipide le plus présent est la phosphatidylcholine (77% des phospholipides, dont 10% de lysophosphatidylcholine), puis la sphingomyéline (17%), la phosphatidyléthanolamine (4%, aux deux tiers de lysophosphatidyléthanolamine), et enfin la phosphatidylsérine et les autres phospholipides (2%).

Alors que les têtes modifient les propriétés physico-chimiques des membranes, les acides gras vont, de leur côté, en faire varier la fluidité [56], ce qui explique que leur ratio soit relativement stable dans les articulations saines, de l'ordre de 57% d'acides gras insaturés pour 43% de saturés [57]. Des phospholipides aux acides gras saturés, aux chaînes carbonées très droites, vont avoir un encombrement stérique en forme de cylindre, ils pourront ainsi s'arranger de façon très ordonnée et donner une grande rigidité à la membrane. Au contraire, des acides gras insaturés vont donner un encombrement stérique plus important, de forme trapézoïdale, qui va déstabiliser la bicouche lipidique et la rendre plus fluide. L'équilibre entre acides gras saturés ou non est primordial au sein du liquide synovial pour conserver ses capacités tribologiques.

Ce caractère amphiphile induit une absence de miscibilité des lipides dans l'eau, ils vont alors se regrouper en différentes structures tridimensionnelles. Ces structures très stables peuvent prendre plusieurs configurations en fonction de l'encombrement stérique de leurs phospholipides constitutifs (figure 1.6.b.) [58], on notera par exemple :

- les micelles servant à transporter dans le sang des molécules hydrophobes comme les triglycérides,
- les liposomes, ou vésicules lipidiques, permettant le transport de substances hydrophiles,
- les bicouches lipidiques dont sont entourées toutes les cellules (qui peuvent donc, en exagérant, être comparées à des sortes de liposomes géants).

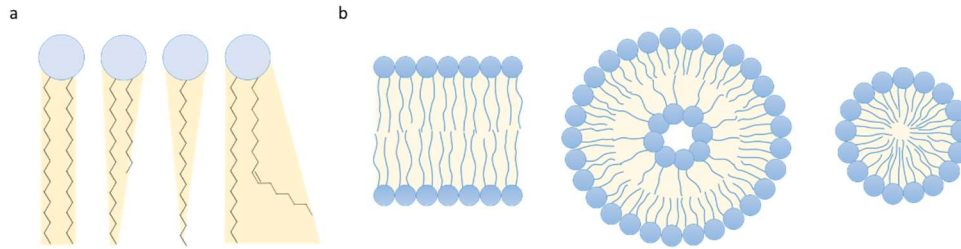


Figure 1.6 : a. différence d'encombrement stérique en fonction des queues lipidiques. De gauche à droite : deux acides gras saturés de même longueur, deux acides gras saturés de longueur différente, un seul acide gras (lysophospholipides) et un acide gras insaturé couplé à un autre saturé. b. différentes structures tridimensionnelles adoptées par les phospholipides. De gauche à droite : une bicouche, une vésicule et une micelle.

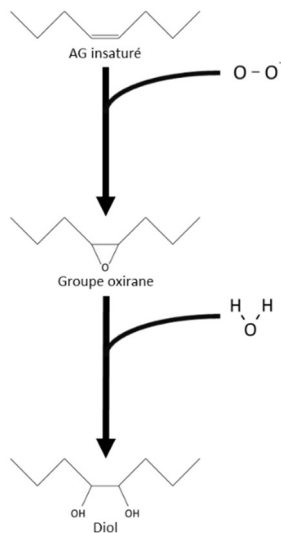


Figure 1.7 : Exemple d'oxydation d'une queue lipidique.

Dans un milieu oxydant comme l'air ou en cas de présence de radicaux libres (O_2^- par exemple), les acides gras insaturés peuvent également s'oxyder au niveau des doubles liaisons de leur queue lipidique [59-61]. Les mécanismes et réactions chimiques mises en œuvre sont divers, mais le point commun de chacun d'entre eux est leur cible, les liaisons doubles des chaînes insaturées, qui apportent donc une fragilité à la queue lipidique. Comme exemple de réaction, chaque atome d'oxygène d'un radical libre peut se lier aux deux carbones d'une liaison double pour former un cycle oxirane puis réagir avec une molécule d'eau pour créer deux groupes hydroxyle, qui ensemble forment un diol, rendant la queue lipidique hydrophile (figure 1.7).

Cette nouvelle propriété va conduire le phospholipide à se dissoudre dans la synovie où il sera ultérieurement éliminé et ne lui permettra plus d'entrer dans la composition des structures tridimensionnelles présentes dans le liquide synovial. Ces structures lipidiques sont ainsi déstabilisées

et, dans le cadre du liquide synovial, ne peuvent alors plus jouer pleinement leur rôle lubrifiant de l'articulation.

La lubricine

Également nommée PRG4 (protéoglycane 4), la lubricine est un protéoglycane de 345 kDa [43] aux deux extrémités N- et C- terminales globulaires et au domaine central de type mucine possédant 168 sites de glycosylation [62] sur lesquels vont se fixer des oligosaccharides, donnant à la molécule une allure de brosse hydrophile (figure 1.8.a). Sa structure est très fortement conservée chez tous les mammifères ce qui montre son importance dans la préservation des articulations synoviales. Les personnes dont le gène codant pour le PRG4 est muté présentent d'ailleurs un syndrome de camptodactylie-arthropathie-coxa varapéricardite entraînant très rapidement des hyperplasies de la membrane synoviale et des pathologies articulaires [63].

Il a été démontré [43] que les deux extrémités de la lubricine ont une forte affinité pour les surfaces hydrophobes comme le latex, ce qui pourrait expliquer leur fixation sur la surface du cartilage, notamment aux fibres de collagène II. La partie centrale se dresserait alors en brosse pour donner une surface hydrophile au faible coefficient de friction (figure 1.8.b).

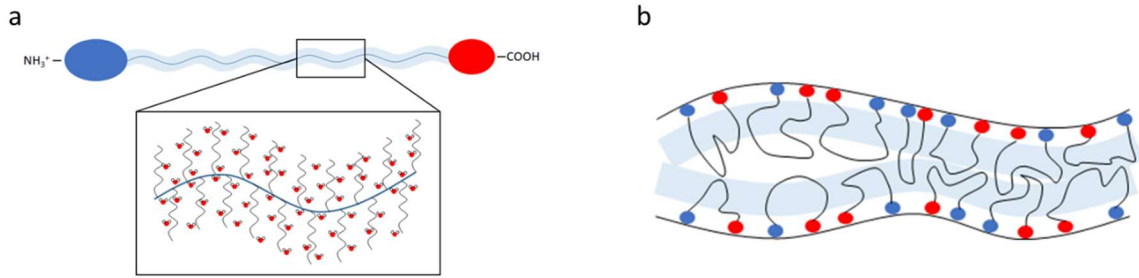


Figure 1.8 : a. structure de la lubricine et b. adhésion de la lubricine à une surface hydrophobe.

L'augmentation de sa concentration diminue proportionnellement le coefficient de frottement, effet encore accentué en présence d'acide hyaluronique [43]. Cependant, son apport en cas d'arthrite ne semble pas augmenter la lubrification de l'articulation alors qu'une supplémentation en PRG4 d'une articulation arthrosique va augmenter l'expression de son gène et diminuer l'apoptose des chondrocytes.

b. Structure du liquide synovial

La composition du liquide synovial ne semble pas, seule, pouvoir expliquer ses capacités de lubrification et de protection des surfaces articulaires. C'est donc du côté de sa structure qu'il faut rechercher l'origine de la tribologie du contact articulaire.

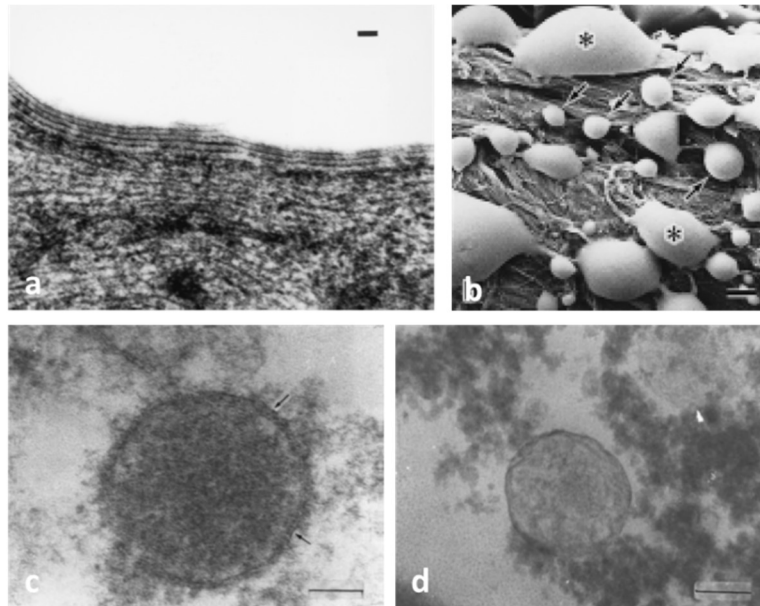


Figure 1.9 : a. [64] bicouches lipidiques en surface du cartilage articulaire d'un genou humain. La barre mesure 50 nm. B. [65] Vésicules lipidiques retrouvé sur du papier filtre après y avoir déposé du liquide synovial de rat. La barre mesure 1µm. c. et d. [66] Vésicules lipidiques multi lamellaires retrouvées sur une surface articulaire. La barre d'échelle mesure 100 nm.

Comme présenté précédemment, la lubricine est retrouvée au niveau de la surface du cartilage articulaire, fixée aux fibres de collagène II. Cependant, certaines études montrent également la présence de multicouches lipidiques (figure 1.9) [64], donnant à la surface de fortes propriétés hydrophobes, avec un angle de contact de l'eau supérieur à 90° . Il serait donc possible que les têtes polaires des phospholipides puissent avoir une affinité pour le domaine mucine de la lubricine, permettant l'établissement de cette conformation tridimensionnelle.

Dans l'espace entre les deux surfaces articulaires, il est possible de détecter à la fois des phospholipides [36] et un gel très visqueux constitué d'acide hyaluronique lié à des protéines

d'albumine [67]. N'étant pas miscibles l'un dans l'autre, ils vont former des vésicules allant de quelques centaines de nanomètres à plusieurs micromètres de diamètre et visibles en microscopie électronique [65, 66]. Ces derniers sont capables de se former spontanément en cas d'agitation du milieu à 37°C lorsque l'on met en contact des phospholipides et de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire [68], ce qui peut être expliqué par la conformation très peu repliée de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire à pH physiologique ce qui va libérer des sites des liaisons hydrogène par lesquels la molécule va se lier aux têtes lipidiques [69], « s'enroulant » ainsi dans les membranes. Sécrété libre dans l'articulation, il va alors se retrouver à l'intérieur de liposomes sans avoir rejoint ou eu besoin de rejoindre les cavités articulaires par sécrétion apocrine. Ces vésicules vont se comporter comme des gouttes d'huile à la surface d'un verre d'eau, qui vont se déformer puis fusionner lorsqu'on les presse les unes contre les autres et s'étirer puis se séparer en plusieurs gouttes plus petites lorsqu'on les étire, cette modularité permettant aux vésicules de limiter l'impact des aspérités et de la rugosité des surfaces frottantes. La présence de gel à l'intérieur va également leur permettre d'amortir les chocs et de limiter les atteintes du cartilage ou de l'implant.

Cependant, si l'acide hyaluronique est de faible poids moléculaire, les vésicules ne vont pas être retrouvés, les phospholipides formant plutôt de longs tubes. C'est en partie ce qui pourrait expliquer la faible efficacité comme lubrifiant du liquide synovial arthritique, dont les glycosaminoglycanes ont un poids moléculaire plus faible que dans un liquide articulaire sain [50].

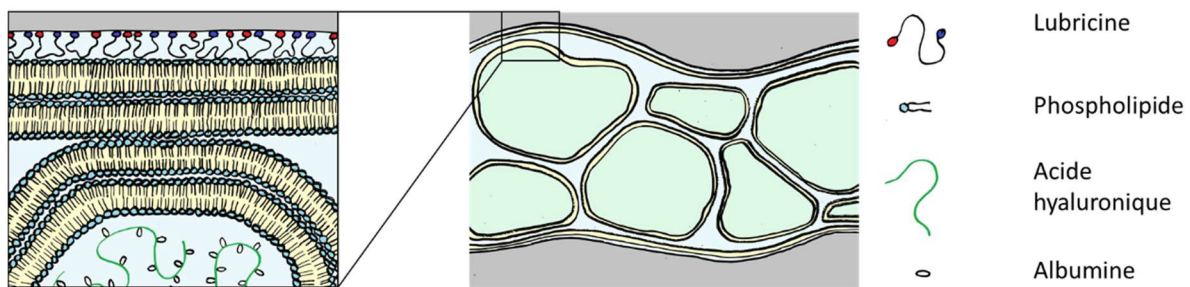


Figure 1.10 : Structure proposée du liquide synovial.

Une proposition de structure pour le liquide synovial sain (figure 1.10) pourrait donc être un modèle où tout d'abord des molécules de lubricine sont liées aux fibres de collagène II de la surface du cartilage, et leur formation « en brosse », très hydrophile, permet la liaison avec la tête polaire de phospholipides. Ces derniers forment alors un empilement de plusieurs bicouches séparées par un fin film de sérum physiologique expliquant l'angle de mouillabilité important de la surface du cartilage. Dans cette structure, l'accommodation du cisaillement se fait dans la faible couche d'eau entre les bicouches lipidiques, ou directement entre les deux couches de lubricine si la force qui s'applique sur l'articulation est importante et repousse les lipides.

Dans la cavité articulaire même, les vésicules lipidiques multi-lamellaires emplis de gel glycoprotéique assurent l'absorption des chocs par leur fortes propriétés visco-élastiques, et diminuent également l'effet de la rugosité non négligeable de la surface articulaire par leur fluidité leur permettant de changer de forme et de taille en fonction des contraintes s'appliquant sur elles.

c. Propriétés mécaniques du liquide synovial

Le liquide synovial d'articulations saines est très difficile à analyser car sa récupération chez une personne ne montrant pas de pathologie articulaire peut difficilement s'expliquer de manière éthique. La très grande majorité des essais mécaniques sont donc réalisés soit sur

des lubrifiants biomimétiques, soit sur des liquides animaux, soit sur de la synovie issue de cadavres, même si certains peuvent l'être sur des lubrifiants récupérés chez des donneurs volontaires rémunérés dans les pays où cette pratique est autorisée. Même dans ces cas-là, les conditions particulièrement contraignantes de conservation du liquide synovial induisent forcément un biais dans les mesures, sa composition et ses caractéristiques pouvant même être différentes chez le même patient dans deux articulations différentes [37].

Son comportement est non newtonien [48, 49], les tests sur lubrifiant biomimétique montrant une réduction de la viscosité avec la hausse de la vitesse de cisaillement, les valeurs reportées s'échelonnant de 10^{-2} à $40 \text{ Pa}\cdot\text{s}^{-1}$ [37, 70, 71]. Cette caractéristique va être affectée par la composition du liquide synovial, en notamment la masse moléculaire de l'acide hyaluronique qui va influencer sur l'hydrophilie du complexe glycoprotéique à l'intérieur des vésicules lipidiques.

Il assure également une lubrification de qualité avec un coefficient de frottement de l'articulation saine mesuré entre 0,002 et 0,006 qui peut, du fait de ses propriétés de thixotropie, évoluer de façon inversement proportionnelle à la vitesse de déplacement des deux contre-faces [49]. Ce coefficient de frottement ne provient pas, comme vu précédemment, d'un seul composant du liquide synovial, mais de leur combinaison. De plus, il va varier en fonction de la charge qui lui est appliquée, la force normale s'exerçant sur le contact pouvant en chasser les vésicules jusqu'à ne laisser comme lubrifiant que les couches moléculaires directement adsorbées sur le cartilage (figure 1.11) [72]. En cas de faible charge, la lubrification est hydrodynamique. Si elle augmente, un régime de lubrification mixte peut survenir, or il n'existe actuellement pas de modèle capable de représenter l'usure de ce type de système.

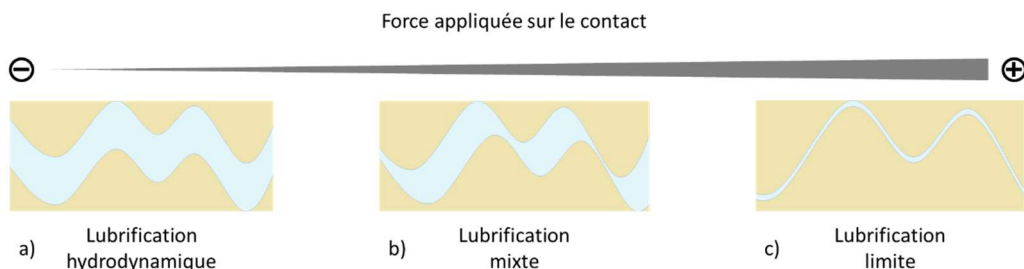


Figure 1.11 : Type de lubrification en fonction de la force tangentielle sur le contact.

Il convient alors de décrire trois types de lubrification de l'articulation synoviale :

- Lorsque la force qui lui est appliqué est nulle ou très faible, la viscosité du liquide synovial est suffisante pour conserver une épaisseur de film suffisant à éloigner les deux faces cartilagineuses, permettant alors un régime de lubrification hydrodynamique au coefficient de friction très faible (figure 11.a). L'accommodation du cisaillement se fait alors au sein du lubrifiant, et plus précisément des vésicules lipidiques, qui se déforment et roulent sans qu'il n'y ait d'abrasion du cartilage.
- Lorsque la force appliquée augmente, l'épaisseur du film diminue et les pics de rugosités viennent en contact, séparés uniquement par la couche moléculaire adsorbée à leur surface. Il ne reste alors que quelques vésicules dans les creux de la rugosité et la lubrification est qualifiée de mixte car elle est à cheval entre la lubrification hydrodynamique et la lubrification limite.
- Enfin, à partir d'une certaine charge, ou en cas d'inflammation et de modification de composition du liquide synovial, il ne reste plus une seule vésicule dans le contact et seule la couche adsorbée sur les surfaces permet l'accommodation du

cisaillement. La baisse de la rugosité et les propriétés physicochimiques sont alors prépondérantes pour réduire l'adhérence des deux surfaces et limiter l'augmentation du coefficient de friction. Le cisaillement est dans ce cas accommodé au niveau des couches aqueuses entre les couches lipidiques adsorbées voire même juste entre les surfaces en brosse de la lubricine en cas de charge importante.

4. Les corps en contact : le cartilage articulaire

Le cartilage est un tissu conjonctif extrêmement présent dans le corps humain. La cellule de base est le chondrocyte, issu de la lignée des cellules souches mésenchymateuses, qui est responsable de la synthèse d'une matrice extra-cellulaire très hydratée et développée composée de fibres de collagène et de protéoglycanes notamment. Se retrouvant totalement enveloppées par cette matrice, les cellules vont alors être séparées les unes des autres dans des logettes individuelles nommées des chondroplastes. La structure de cette matrice extra-cellulaire permet au cartilage, non vascularisé, d'être nourri par diffusion à partir des tissus adjacents et notamment du périchondre, une couche de tissu fibreux vascularisée et innervée le recouvrant en totalité. Ses propriétés mécaniques de rigidité, de résistance et d'élasticité lui permettent de tenir un rôle structurel même si l'équilibre nécessaire entre les deux dernières nécessite qu'il soit remplacé par de l'os pour les situations de supporter des forces importantes. Trois types de cartilage aux propriétés différentes peuvent être retrouvés.

Premièrement, le fibrocartilage possède une matrice extra-cellulaire très dense, constituée à 98% de collagène de type I orienté dans le sens des forces qui s'appliquent sur le tissu mais avec très peu de protéoglycanes (moins de 1% du poids sec) [73]. Peu souple, c'est cependant le plus résistant des cartilages, on le retrouvera donc dans des structures articulaires peu mobiles ayant à supporter de fortes charges comme les disques intervertébraux, les ménisques du genou, le labrum de la hanche, la symphyse pubienne ou encore les sutures crâniennes.

Ensuite, le cartilage élastique, très riche en élastine, va être déformable et se retrouve donc dans les structures dont la forme est très importante fonctionnellement (pavillon de l'oreille, nez) mais qui peuvent également être déformées ponctuellement (comme les cartilages laryngés par exemple).

Enfin, le cartilage hyalin est à cheval entre élasticité et résistance, d'une couleur blanc nacré il va être retrouvé par exemple dans les anneaux bronchiques, devant rester ouverts en permanence et protégés des déformations par la cage thoracique, ou les extrémités costales. Constituant le squelette de l'embryon, il va progressivement s'ossifier jusqu'à la disparition des derniers cartilages de croissance à la fin de la puberté. Les surfaces articulaires sont également constituées de cartilage hyalin et leurs zones frottantes sont les seuls cartilages à ne pas être recouverts de périchondre. Sa matrice extra-cellulaire est composée d'eau à 80% à laquelle s'ajoutent des macromolécules d'aggrécane [74] d'acide hyaluronique et de fibres de collagène principalement de type II, mais également des types III, IX et XI [75, 76] qui forment des structures tridimensionnelles visibles au microscope électronique. Son rôle est l'absorption des chocs et la réduction du coefficient de friction articulaire. Non innervé et non vascularisé, il est nourri à partir de la diffusion de nutriments à partir de l'os sous-chondral et du liquide synovial, ce qui permet également la diffusion de molécules de communication [77]. Son module de cisaillement est de $6 \pm 1,6$ MPa et son module de Young de 0,4 GPa [78] ce qui correspond à celui du polyéthylène par exemple, mais il se caractérise surtout par un coefficient de frottement de 2×10^{-3} dans le cadre d'une articulation saine [49], permettant une usure très faible et une longévité importante. Sa rugosité peut cependant aller de 2 à 20 μm ,

toujours dans le cadre d'une articulation saine, valeur supérieure à celle retrouvée sur des implants dont la durée de vie est cependant plus faible [79].

5. Le tissu osseux

On ne saurait parler d'une articulation sans parler du tissu osseux. En effet, même s'il ne fait pas, normalement, partie du contact, il en est un élément essentiel car il soutient le cartilage articulaire et participe à sa nutrition par diffusion à partir des vaisseaux le vascularisant. L'os est un tissu conjonctif composé de deux types de cellules, les ostéoblastes et les ostéoclastes. Les premiers sont, tout comme les fibroblastes et les chondrocytes, issus de la lignée mésenchymateuse, et vont se retrouver en surface de l'os et sécréter une matrice extracellulaire composée principalement de collagène de type I aux fibres orientées dans le sens des forces à soutenir, mais qu'ils vont ensuite minéraliser contrairement à celle du cartilage [80]. Cette minéralisation se déroule par concentration par la cellule du calcium et du phosphate inorganique qui vont ensuite précipiter sous forme d'hydroxyapatite et se lier aux fibres de collagène, donnant ainsi à la matrice extra-cellulaire sa rigidité. A force de synthétiser la matrice extracellulaire autour de lui, l'ostéoblaste va finir par s'enfermer dans une lacune, l'ostéoplaste, et devenir un ostéocyte moins actif, mais néanmoins en contact permanent avec les cellules voisines par des prolongements de cytoplasme. Ces prolongements permettent une communication intercellulaire, mais également la détection des fractures au sein de l'os.

La deuxième cellule, l'ostéoclaste, provient pour sa part de la lignée myéloïde. C'est une grosse cellule plurinucléée qui va se fixer sur la surface osseuse et excréter des ions H^+ au contact de la matrice extra-cellulaire afin de la déminéraliser et de la dégrader, c'est ce que l'on appelle la résorption osseuse [81]. Les actions des ostéoblastes et des ostéoclastes sont donc opposées et sont régulées par le biais de molécules de communication comme RANKL, la calcitonine ou encore l'hormone parathyroïdienne, ce qui induit des cycles de création/résorption du tissu permettant son remodelage régulier nécessaire pour maintenir des propriétés mécaniques optimales.

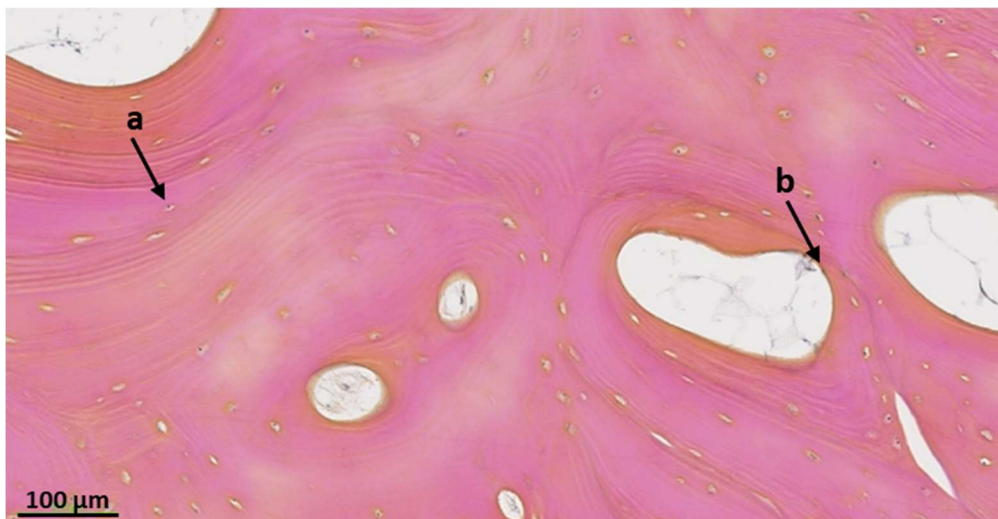


Figure 1.12 : Photo d'une coupe transversale de tissu osseux colorée par coloration HES montrant les lamelles concentriques de l'ostéon. Les ostéocytes sont bien visibles dans les ostéoplastes (a) et certains ostéoblastes dans le canal central de l'ostéon (b).

Ce tissu va se présenter sous deux formes différentes : l'os cortical constitue la périphérie de tous les os et l'intégralité de la diaphyse des os longs, il s'agit d'une forme très compacte d'os formant des cercles d'ossification concentriques (figure 1.12), les lamelles, autour de canaux laissant passer le système circulatoire [82], c'est ce que l'on appelle l'ostéon. Très résistant, c'est lui qui va apporter une grande partie des propriétés mécaniques de l'os.

La deuxième forme de l'os, l'os trabéculaire, est présente à l'intérieur des os plats et des épiphyses des os longs, elle se présente sous la forme de fines lamelles friables, les trabécules, entre lesquelles on retrouvera la moelle osseuse. Même si cette zone est plus fragile, l'orientation des trabécules se fait en fonction de l'orientation des lignes de force et va participer comme de véritables arcs-boutants à la transmission des forces subies par l'os.

B. La hanche

1. Ostéologie

La surface articulaire proximale de la hanche est l'*acetabulum* (figure 1.13.a), une cavité sphérique du bassin nommée auparavant cotyle située à la jonction des trois os du pelvis et limitée en bas par le foramen obturé. Orienté vers le bas, le dehors et l'avant, sa forme permet une très forte congruence articulaire tout en conservant une grande liberté de mouvement dans les plans axes de rotation. Afin d'augmenter encore cette congruence, il est élargi par un labrum de fibrocartilage à coupe triangulaire afin d'atteindre les deux tiers d'une sphère environ [82] (figure 1.13.c).

De son côté, la tête du fémur (figure 1.13.b) représente deux tiers d'une sphère orientée en haut, en dedans et en avant. Elle possède une incisure en son centre, la *fovea capitis*, où s'insère le ligament rond, porteur de l'artère nourricière de la tête fémorale. Elle est prolongée par le col du fémur dont l'angulation avec la diaphyse fémorale est d'environ 125° et qui est antéversé de 10 à 15° par rapport au plan frontal. Cette conformation géométrique, visualisée très facilement dans une coupe frontale de scanner, n'est pas anodine et permet une bonne répartition des forces (figure 1.13.d) lors de la mise en charge de l'articulation *via* les trabécules de l'os spongieux. Ces dernières sont réparties en deux groupes de travées d'os spongieux qui vont aider à transmettre les forces en évitant le cisaillement du col du fémur.

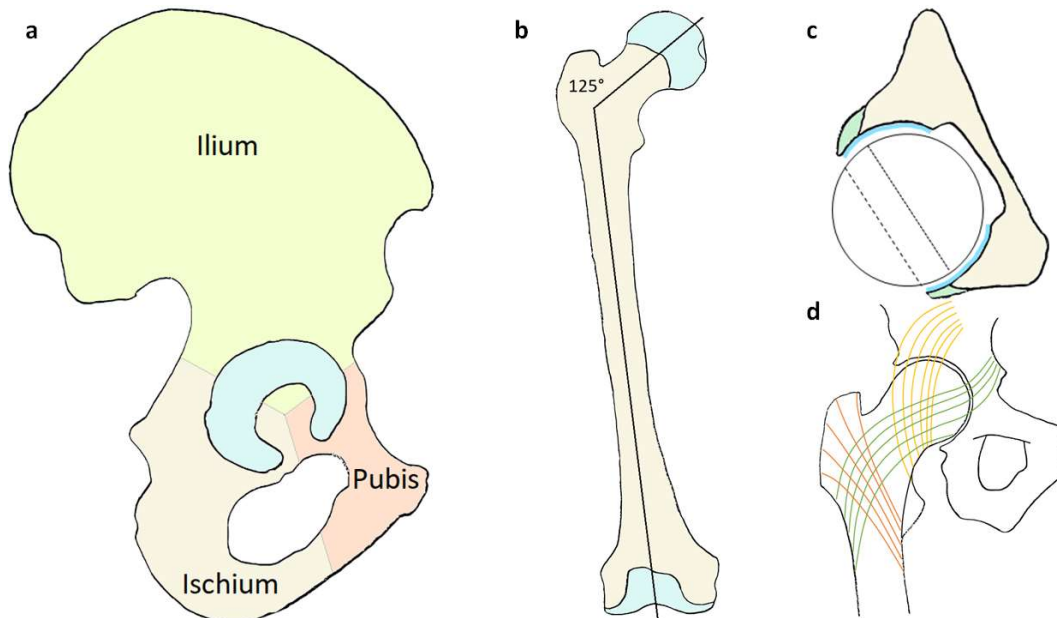


Figure 1.13 : Ostéologie de l'articulation de la hanche. a) os iliaque, b) fémur, c) coupe horizontale de l'acetabulum, d) lignes de transmission des forces au sein de l'articulation.

2. Cinématique et dynamique

Les mouvements de la hanche peuvent s'effectuer autour de trois axes différents [33] :

- la flexion, réalisée autour de l'axe horizontal, consiste à amener le fémur à vers l'avant et possède une amplitude maximale d'environ 140° . Autour du même axe

mais en amenant le membre inférieur en arrière, l'extension est d'une amplitude maximale de 30°,

- l'abduction, réalisée autour de l'axe antéro-postérieur, consiste à écarter le membre inférieur de l'axe du corps et son amplitude de 45° maximum. A l'opposée, porter le membre inférieur en dedans correspond à la réalisation d'une adduction dont l'amplitude maximale maximum de 30°,
- les rotations, pour finir, sont réalisées autour de l'axe vertical du membre inférieur. L'amplitude est au maximum de 40° pour la rotation interne et de 60° pour la rotation externe.

Ces amplitudes maximales ne sont cependant pas utilisées en permanence et l'utilisation « normale » d'une hanche lors du cycle de marche ne les emploie qu'en partie (figure 1.14).

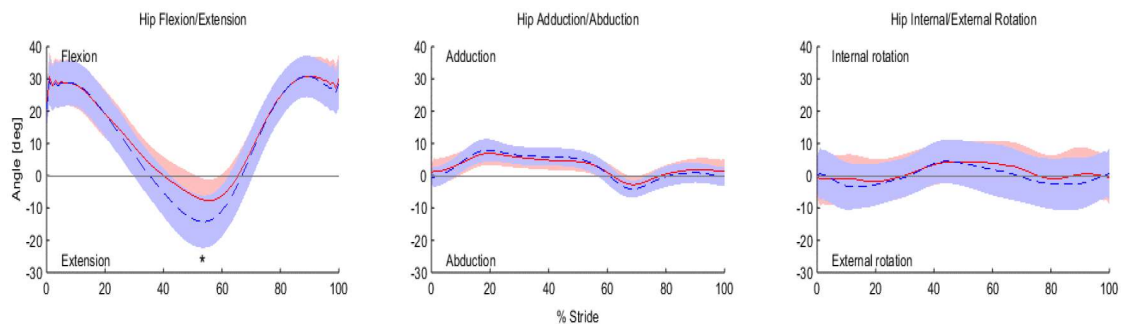


Figure 1.14 : Amplitude des mouvements de la hanche lors du cycle de marche [83]

Cette mobilité extrêmement importante doit être compensée par un maintien efficace afin de limiter au maximum le risque de luxation de l'articulation. Ce dernier est minime sur une hanche bien formée, c'est-à-dire non dysplasique, et en l'absence de comorbidités comme une forte spasticité due à des pathologies du système nerveux central [84]. Ainsi, les luxations de hanche seront retrouvées surtout dans des contextes de choc à haute intensité comme les accidents de voiture avec impaction du tableau de bord sur les genoux, ou parfois dans des contacts violents du sportif lors de sports collectifs [85, 86]. Plusieurs facteurs expliquent la forte stabilité de cette articulation : la congruence articulaire, le complexe ligamentaire et le tonus musculaire.

Comme expliqué plus haut, la cavité acétabulaire de l'os iliaque a la forme d'une demi-sphère dont la profondeur est encore augmentée par le labrum en fibrocartilage, atteignant deux tiers de sphère. Cette géométrie en fait une articulation extrêmement stable, la tête du fémur étant recouverte sur plus de la moitié de sa surface, au contraire par exemple de l'articulation de l'épaule dont la glène a la forme d'une simple assiette creuse ne permettant pas de maintenir seule la tête humérale [87]. L'orientation vers le bas et l'extérieur de cette cavité peut expliquer le risque relatif de luxation lors d'accidents de la circulation dans lesquels le passager a les membres inférieurs croisés, ce qui donne une flexion/adduction orientant l'axe du fémur à l'extérieur de l'*acetabulum*.

En plus de cette conformation articulaire, le complexe musculo-ligamentaire permet également une forte rétention de la tête du fémur dans l'*acetabulum* (figure 1.15). En effet, tous les muscles, par leur tension active ou passive, vont favoriser la coaptation de l'articulation. Les groupes musculaires sont impliqués en totalité, que ce soit les abducteurs (① et ⑤), les fléchisseurs (avec entre autres le chef long du quadriceps ②), les adducteurs (③) et les extenseurs (④). Une liste des muscles impliqués dans les mouvements de la hanche est disponible en annexe V.

Pour ce qui est des ligaments, passant tout d'abord à l'avant de l'articulation, on retrouvera le ligament ilio-fémoral qui forme un triangle inséré entre le dessous de l'épine iliaque antéro-inférieure pour sa pointe et pour sa base le long de la ligne dite intertrochantérienne reliant le petit au grand trochanter. Il n'est pas aussi épais sur toute sa surface, et sa résistance est surtout assurée par deux faisceaux renforcés sur ses bords ⑥. Autre ligament de la face antérieure, le pubo-fémoral ⑦ va, pour sa part, s'insérer sur la branche ilio-pubienne du bassin au niveau de l'éminence pectinée, et s'étend jusqu'à la fossette prétrochantérienne à l'avant du petit trochanter. Enfin, le ligament ischio-fémoral ⑧ est le seul de la face postérieure de la hanche, il possède son insertion proximale sur la partie postérieure de l'*acetabulum* et va s'étendre jusqu'à la face interne du grand trochanter. Le ligament de la tête fémorale, ou ligament rond ⑨, bien que placé de manière parfaite pour limiter la décoaptation de la tête fémorale, ne joue de son côté qu'un faible rôle dans la stabilité de la hanche. En effet, il est très peu résistant à la traction, la force maximale qu'il peut supporter avant rupture étant mesurée à $57 \pm 37\text{N}$ [88], son rôle principal est donc surtout de porter l'artère vascularisant la tête fémorale.

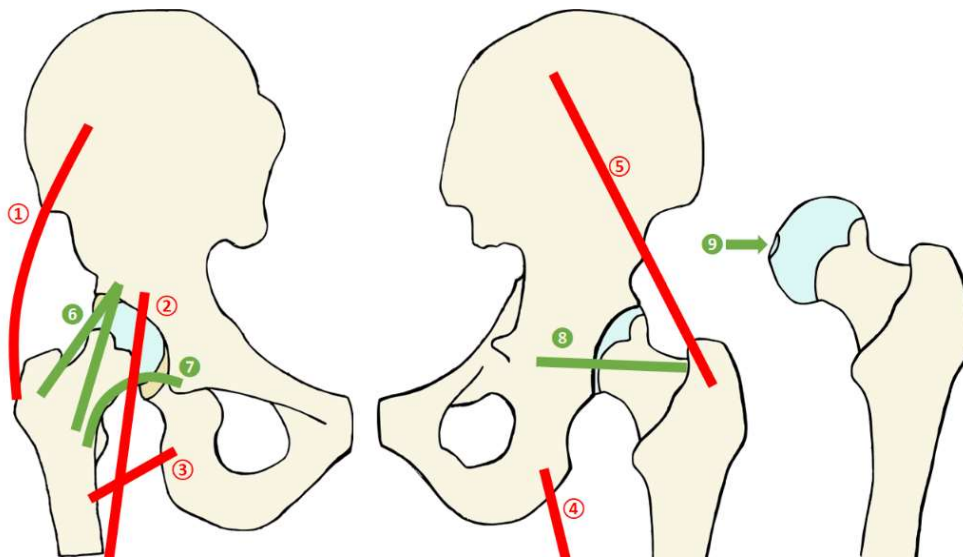


Figure 1.15 : Éléments de stabilités musculo-ligamentaires de la hanche, à gauche en vue antérieure, au centre en vue postérieure et vue de la tête du fémur et de la fossette du ligament rond à droite.

La force qui s'applique sur l'articulation varie également énormément au cours du cycle de marche (figure 1.16), pouvant atteindre jusqu'à 7 fois le poids du corps lorsque la tension musculaire est maximale en fin d'extension et que les muscles fléchisseurs se contractent pour ramener le membre inférieur vers l'avant.

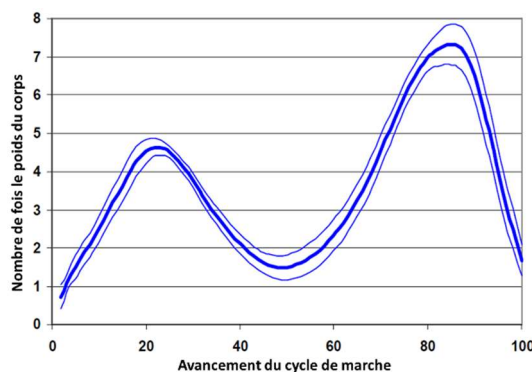


Figure 1.16 : force appliquée sur l'articulation de la hanche au cours du cycle de marche [89]

3. Pathologies de la hanche

La hanche est le siège de plusieurs pathologies dont certaines lui sont propres, comme l'ostéonécrose de la tête fémorale, ou d'autres qui peuvent toucher d'autres articulations comme l'arthrose ou la polyarthrite rhumatoïde. Parmi celles-ci, voici les plus courantes présentées par ordre de prévalence.

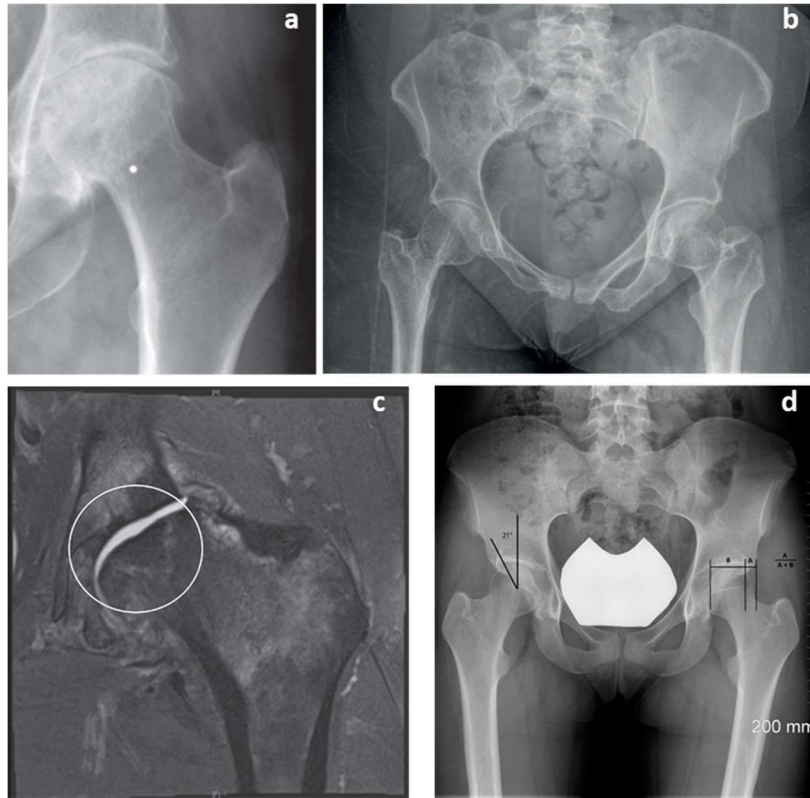


Figure 1.17 : Différentes imageries de la hanche : a) pincement articulaire dans le cas d'une arthrose de hanche [99], b) trait de fracture lors d'une fracture du col du fémur non délacée [100], c) lésion osseuse en IRM démontrant une ostéonécrose de la tête fémorale [101] et d) déficit de recouvrement de la tête fémorale droite indiquant une dysplasie de développement de hanche [102].

a. L'arthrose

L'arthrose est l'une des principales causes de restriction d'activité chez les personnes âgées et touche 9,6% des hommes et 18% des femmes de plus de 60 ans dans le monde dont 5 à 7% pour la seule hanche [90, 91] avec un coût pour la société très important estimé à plus de cent milliards de dollars par an aux USA, que ce soit pour son traitement comme pour la perte économique liée à la baisse d'activité des personnes atteintes [92].

Ses origines peuvent être mécaniques (conflit fémoro-acétabulaire, dysplasie, etc), post-traumatiques ou encore génétiques [76, 93, 94] et les principaux facteurs de risques qui lui sont attribués sont l'âge et l'obésité. Elle est définie comme une pathologie « caractérisée par des zones de perte de cartilage articulaire dans les articulations synoviales, associées à des hypertrophies osseuses (ostéophytes et sclérose de l'os subchondral) et à un épaississement de la capsule » [90]. Il semblerait que l'arthrose soit due à une accumulation de facteurs qui conduisent le cartilage à se réparer de moins en moins, puis à disparaître. Par exemple, après un traumatisme, le cartilage hyalin détruit est phagocyté, c'est-à-dire « mangés » par des macrophages du système immunitaire qui vont ensuite les détruire par action enzymatique ou chimique. Ces cellules sont attirées par des médiateurs chimiques circulant au sein du système circulatoire et des différents fluides de l'organisme. Parmi eux, les interleukines

inflammatoires IL-8 β et IL-17A sécrétées par les cellules proches, qui vont pouvoir reconstruire du fibrocartilage dans les espaces libérés par les macrophages [95], la modification du type de cartilage provoquant cependant une diminution de ses capacités tribologiques.

Sans que l'on sache quel est le point de bascule entre le comportement physiologique de l'articulation et un état arthrosique, il passerait par une dérégulation du processus inflammatoire. La présence d'IL-17A enclencherait la libération d'autres médiateurs comme IL-1 β , IL-6 ou encore TNF- α par le cartilage ou la membrane synoviale qui vont induire une réaction sur l'autre, donnant à l'arthrose son caractère de pathologie de l'articulation dans son ensemble [76, 94, 96, 97]. Des chondrocytes « hyperactivés » par les médiateurs de l'inflammation sécrètent en même temps une grande quantité de matrice extra-cellulaire et des enzymes, les métalloprotéinases, responsables de sa dégradation, comme des collagénases et des agrécanases [98]. La matrice extra-cellulaire est détruite plus vite qu'elle n'est reconstruite et le cartilage perd ses capacités mécaniques, mais également son épaisseur alors que sa zone en contact de l'os est infiltrée par des vaisseaux sanguins et des prolongements nerveux, pouvant expliquer en partie la douleur ressentie par le patient. Au niveau de la membrane synoviale, la prolifération des synoviocytes et l'accumulation de macrophages entraîne une hypertrophie et une sécrétion d'enzymes pouvant modifier la composition du liquide synovial, et donc lui retirer ses qualités lubrifiantes.

Le patient consulte en général pour cause de douleurs articulaires, et l'arthrose est alors diagnostiquée par le médecin par radiographie pour la plupart des articulations, et parfois par IRM dans le cas de la hanche [76, 103]. Le diagnostic se fait par mesure du pincement articulaire (figure 1.17.a), c'est-à-dire la diminution de l'espace entre les deux os subchondraux visibles à la radiographie qui dénote une baisse de l'épaisseur du cartilage articulaire, non visible aux rayons X. Des ostéophytes, c'est-à-dire des excroissances osseuses proches de l'articulation, ou alors des déminéralisations osseuses peuvent également guider l'avis médical.

Le traitement va être principalement antalgique dans un premier temps, mais va également viser à adapter le rythme de vie du patient pour limiter ses comorbidités (perte de poids et exercice physique notamment). Lorsque ce n'est plus suffisant, des chirurgies peuvent être envisagées avec dans un premier temps pour les patients concernés l'abrasion du conflit fémoro-acétabulaire puis, lorsque le cartilage est trop abîmé, l'arthroplastie de hanche [76, 91]. Afin de limiter, dans l'avenir, le recours aux prothèses, certaines équipes se concentrent sur le développement de nouvelles méthodes permettant de faire « repousser » le cartilage articulaire sur des matrices à base de différents biomatériaux, comme cela se fait déjà en chirurgie esthétique [104].

b. La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie systémique présentant un syndrome résultant de nombreuses cascades inflammatoires enclenchées par la surexpression des facteurs TNF [105]. Toutes les articulations du corps peuvent être atteintes, avec des hypertrophies de la membrane synoviale et des déformations articulaires dont la plus représentatives est la déviation « en coup de vent cubital » des doigts de la main.

Elle affecte 0,5 à 1% des personnes des pays développés, avec une prédominance pour les femmes d'un facteur de trois contre un, avec une forte incidence de la génétique [105]. Sur ces patients, environ 29% présentent des atteintes de la hanche [106]. Le traitement est en général constitué d'antalgiques, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de médicaments antirhumatismaux, mais un traitement chirurgical peut être envisagé si la pathologie est avancée, avec dans ce cas-là une arthroplastie de la hanche [107, 108].

c. La fracture de l'extrémité proximale du fémur

Troisième fracture la plus fréquente en traumatologie avec 11,5% des fractures aux urgences, la fracture de l'extrémité supérieure du fémur est à fort retentissement fonctionnel car elle touche principalement les personnes âgées en perte d'autonomie [100] (figure 1.17.b). Elle résulte le plus souvent d'une chute du sujet âgé avec comme principaux facteurs de risque l'âge, le sexe (trois femmes pour un homme) et l'ostéoporose, et sa prévalence est estimée à près de 100000 par an, en croissance régulière avec le vieillissement de la population. Les patients étant généralement âgés, avec une moyenne d'âge de 80 ans, les pronostics fonctionnel et vital sont fortement engagés avec 50% de perte fonctionnelle et une mortalité post-opératoire de 20% à un an, les comorbidités étant un facteur de risque déterminant [90].

45% d'entre elles touchent le col du fémur et doivent alors être traitées par arthroplastie, même si une ostéosynthèse peut être réalisée chez les patients jeunes dont le stock osseux peut permettre d'envisager une bonne stabilisation et une bonne récupération [109].

d. L'ostéonécrose de la tête fémorale

La vascularisation de la tête du fémur étant assurée uniquement par les faisceaux artériels du ligament rond, leur atteinte fait cesser la nutrition de l'os et va entraîner sa destruction, l'ostéonécrose de la tête fémorale. Le premier des mécanismes possible est tout d'abord la rupture de ce ligament d'origine traumatique, qui est le cas le plus fréquent et peut intervenir dans le cadre d'une fracture de la tête du fémur ou de son col si elle est déplacée, voire dans le cas d'une luxation de hanche. L'arrêt du flux sanguin lors d'une obstruction artérielle ou une compression peut également entraîner la nécrose. Les principaux facteurs de risque connus sont la prise de corticoïde, l'alcoolisme et la dyscrasie sanguine [110].

Le diagnostic se fait par IRM (figure 1.17.c) [111] et alors qu'un traitement symptomatique peut retarder la chirurgie, elle devient inévitable lorsque la pathologie a trop avancé. Le chirurgien peut alors commencer par réaliser un forage osseux pour tenter de vasculariser la tête fémorale à partir de la diaphyse, ou encore une greffe d'os vascularisé, mais c'est généralement une arthroplastie de hanche qui sera réalisée.

e. La dysplasie de développement

La dysplasie de hanche est un ensemble de déformations du fémur et du bassin qui conduisent à une baisse de congruence de l'articulation. Elle toucherait 0,1% de la population américaine et serait responsable de 20 à 40% des arthroses de hanche, et son absence de diagnostic peut entraîner une arthrose précoce avec 25 à 50% de patients qui devront entreprendre une arthroplastie totale à un âge moyen de 50,3 ans [111]. Les déformations ou la baisse de la surface de contact entre les cartilages de l'articulation (figure 1.17.d) va entraîner une modification des contraintes des deux côtés de l'articulation et qui sera responsable du déclenchement de l'arthrose.

Le traitement peut être orthopédique chez le jeune enfant en profitant de la croissance pour recréer une congruence articulaire suffisante, puis devra être remplacée par des ostéotomies du fémur et du bassin pour mieux orienter la tête fémorale ou creuser l'acétabulum [102]. En dernier recours, lorsque la destruction de l'articulation du fait de l'arthrose est trop importante, l'arthroplastie totale de hanche est envisagée par le chirurgien comme chez un patient atteint de coxarthrose primitive.

C. La prothèse totale de hanche (PTH)

1. Historique de l'arthroplastie

Les premières prothèses articulaires ont été posées en 1890 par Themistoklès Gluck sur des articulations tuberculeuses, elles étaient à l'époque réalisées en ivoire et en os issu de cadavres car leur ostéointégration était facile du fait de la proximité avec le tissu osseux du patient, permettant même une implantation non cimentée (figure 1.18) [112]. Il les adapta au genou, au poignet, au coude, à la cheville et à l'épaule, allant même jusqu'à créer la première prothèse modulaire dont la tête était interchangeable pour s'adapter à l'articulation remplacée et à la morphologie du patient. Cependant, suite à des pressions de la communauté orthopédique allemande, il renonça à présenter ses résultats et arrêta définitivement ses expérimentations en 1891. Ses travaux furent cependant repris ultérieurement par le français Jules Péan qui réalisa la première arthroplastie totale d'épaule référencée le 11 mars 1893. Même s'il se réclame des travaux de Gluck, Péan est novateur dans son approche, car au lieu d'utiliser de l'ivoire ou des greffes osseuses l'implant utilisé est en platine et en iridium, il s'agit donc de la première prothèse articulaire métallique [113].

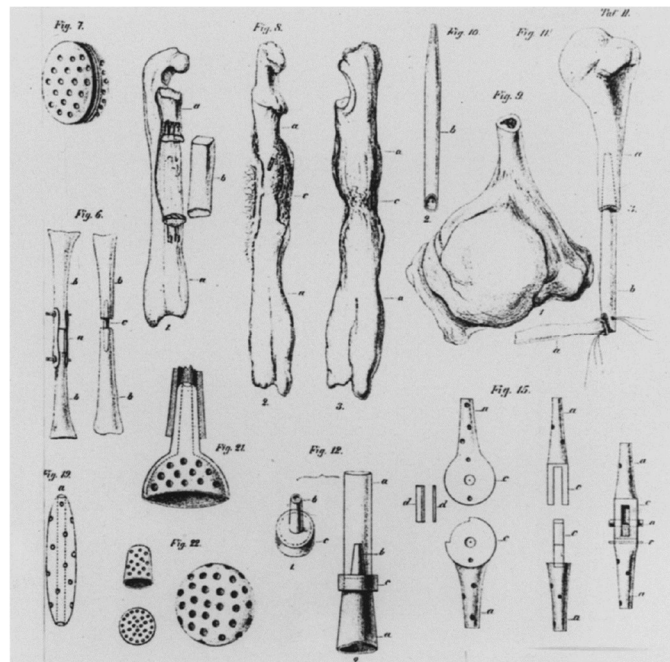


Figure 1.18 : Illustrations de Gluck représentant différents matériels utilisés dans le cadre de ses expérimentations orthopédiques [114]

Les travaux réalisés au niveau de la hanche cherchent en général à insérer un implant d'interposition entre la tête du fémur et l'*acetabulum*, pour permettre la création d'un fibrocartilage devant limiter les douleurs du patient. Puis Smith-Petersen, en 1923, pousse plus loin le concept en réalisant des cupules en verre recouvrant la tête du fémur qu'il retire au bout de deux ans, en espérant qu'une couche de cartilage se soit formée en dessous. Il découvre ensuite les propriétés du vitallium, mis au point par Vénable, et l'utilise pour les premiers vrais implants de resurfaçage fémoral qui ne sont plus retirés mais restent en place aussi longtemps que possible, jusqu'à dix ans dans certains cas. Ce concept est ensuite poussé plus loin par d'autres chirurgiens qui réalisent alors des resurfaçages de la tête de l'*acetabulum* en même temps.

Les premières prothèses fémorales pures, réalisées en série et implantées suite à résection de l'épiphyse proximale, sont celles de Moore, dont les essais depuis le début des années 40 débouchent en 1950 sur un implant monobloc (figure 1.19.a et b) [112]. Ce dernier est posé par Charnley et fixé à l'aide de ciment polyméthacrylate de méthyle, ce nouveau type de fixation est une véritable révolution qui va porter la durée de vie des implants à plusieurs

dizaines d'années. Il en améliore ensuite le design et crée la prothèse qui porte son nom et qui est encore posée de nos jours (figure 1.19.c).

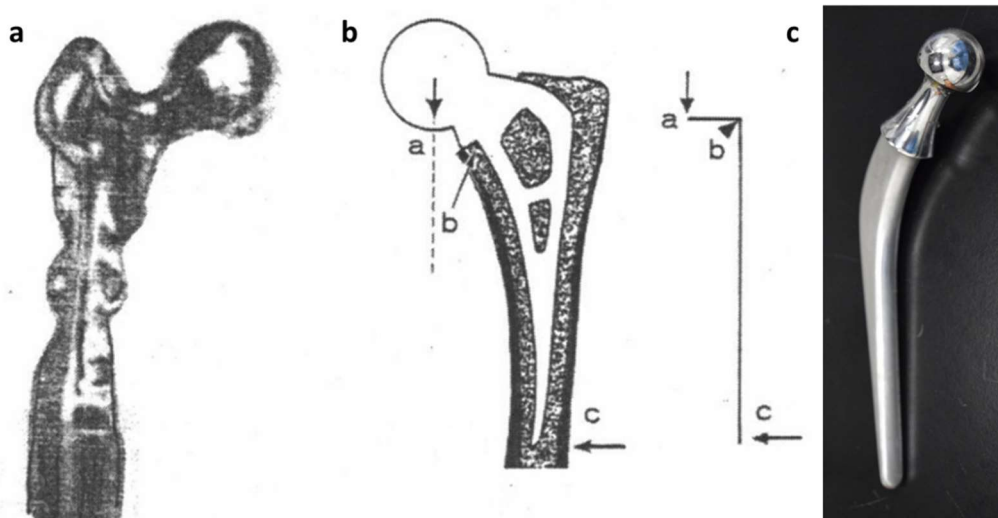


Figure 1.19 : Prothèses de Moore de a. 1940 et b. 1950 [112] et prothèse de Charnley issue du protocole MiNaPUIH

Le Dr. Boutin, de Tarbes, est ensuite le premier à proposer le couple de frottement céramique-céramique qui va permettre de réduire drastiquement le taux d'usure de l'implant et permettre des arthroplasties chez des patients plus jeunes et plus sportif. Ce type d'implants représente de nos jours près de 40% des prothèses posées en France [115]. La luxation étant une des causes les plus courantes de reprise de PTH, le Pr. Bousquet, de Saint-Étienne, crée en 1975 la prothèse à double mobilité avec un insert en polyéthylène servant d'interface entre une tête et un cotyle « durs », en métal ou en céramique. Ce type d'implant représente également une forte proportion de ceux posés en France, notamment dans le cas de reprises chez des patients à risque de luxation.

2. Aspects socio-économiques de la prothèse de hanche

L'arthroplastie de hanche est l'une des chirurgies les plus pratiquées en France, avec 135400 actes répertoriés en 2012 [115, 116]. Elle consiste en le remplacement de l'articulation par un implant artificiel, et peut être de deux types principaux : l'hémiarthroplastie, ou prothèse unipolaire, qui est le remplacement de la seule extrémité proximale du fémur, ou l'arthroplastie totale, appelée également prothèse bipolaire, dans laquelle le chirurgien remplace l'extrémité proximale du fémur et l'acétabulum. Ce deuxième type est le plus fréquent, 111000 ayant été réalisés en 2012, et se pratique principalement dans le cadre de pathologies dégénératives comme l'arthrose. Les prothèses partielles, de leur côté, sont posées surtout en traumatologie sans atteinte du cartilage acétabulaire ou alors dans des cas d'arthrose naissante où l'acétabulum n'est pas encore touché. Dans le cadre de ce travail, nous nous intéresserons uniquement aux seules arthroplasties totales de hanche.

Parmi les pathologies de la hanche (tableau 1.2), l'arthrose est la principale indication de l'arthroplastie dont elle représente quasiment 90% des indications. C'est donc une chirurgie

Indication	Proportion
Arthrose	88,3%
Fracture du col du fémur	4,6%
Ostéonécrose de la tête fémorale	3,2%
Dysplasie de développement	1,3%
Polyarthrite rhumatoïde	0,9%
Tumeur osseuse	0,6%
Autres	1,1%

Tableau 1.2 : Principales indications de l'arthroplastie de hanche.

pratiquée principalement chez la personne âgée même si de nombreux patients jeunes sont implantés chaque année, notamment pour des raisons d'ostéonécrose de la tête fémorale ou de dysplasie de développement.

3. Design et matériaux

a. Design de la prothèse

La prothèse de hanche est composée de plusieurs pièces (figure 1.18) :

- La partie proximale va prendre la forme d'une cupule. Implantée dans le bassin, elle peut être fixée grâce à un ciment de polyméthyle méthacrylate [117] supplémenté ou non en antibiotiques, peut être vissée ou encore fixée par méthode *press-fit*, c'est-à-dire que l'implant va s'enfoncer et se stabiliser dans la cavité acétabulaire lorsque le patient se lèvera et mettra en charge sa prothèse. Elle peut être constituée d'une seule pièce dans le cas des cotyles cimentés en polyéthylène ou bien de deux pièces, la surface de frottement (l'insert, ou *liner*) et le *metal-back* qui assurera la fixation au substrat osseux. Dans le cas de traumatismes importants ou si une résection importante est nécessaire (dans le cadre d'une tumeur osseuse par exemple), des implants de reconstructions supplémentaires peuvent être ajoutés pour faire le lien entre la prothèse de hanche elle-même et le bassin.
- La partie distale de la prothèse est constituée de trois parties : la tête, le col et la tige. Si les trois sont moulées d'une seule pièce, on parlera alors de tige monobloc, dans le cas contraire on utilisera le terme de tige modulaire, permettant de faire varier la longueur de la tige, du col ou la taille de la tête en fonction du patient et utilisée principalement dans la chirurgie de reprise. Dans ce cas-là, les différentes parties de la prothèse sont assemblées à l'aide d'un système dit de cône morse, qui combine une pièce mâle et une pièce femelle impactées l'une dans l'autre par le chirurgien pour les fixer par déformation plastique des matériaux (figure 1.16.d) [80]. Comme pour la cupule, la tige, de longueur variable, peut être cimentée ou fixée par méthode *press-fit*, en fonction du stock osseux du patient et du choix du chirurgien. Certaines prothèses de reconstruction utilisées en traumatologies ou après résections osseuses pour cause de tumeur peuvent également être fixées par des vis (tige dite verrouillée), des broches, ou renforcées de cerclages en fonction de l'état du fémur du patient.

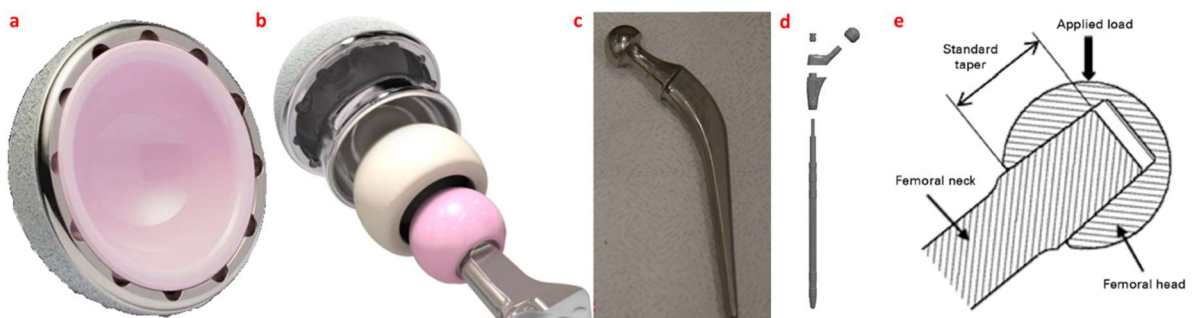


Figure 1.18 : Les différentes parties de la prothèse de hanche : a) cupule simple mobilité Trinity™ céramique et *metal-back press-fit* de chez Corin, b) Différentes parties d'un implant double mobilité Trinity™ de chez Corin, c) tige monobloc, d) tige modulaire Extreme® de chez Amplitude et e) schéma en coupe d'un cône morse [118].

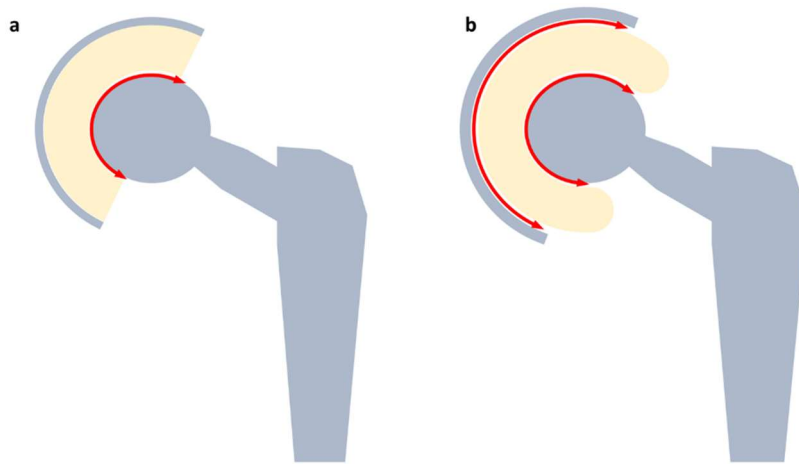


Figure 1.19 : Deux designs de prothèse : les prothèses a) simple mobilité et b) double mobilité. En rouge, les plans de glissement.

La prothèse classique est dite à simple mobilité, ou anatomique, c'est-à-dire qu'elle va reproduire fidèlement l'articulation physiologique. Une tête va s'articuler avec une cupule, donnant un simple plan de glissement, d'où le nom de simple mobilité (figure 1.19.a). Cependant, comme vu précédemment, le conflit entre le col et la cupule acétabulaire et le risque de luxation des prothèses a introduit le concept de prothèse double mobilité (figure 1.19.b) [3]. Dans ce type de prothèses, l'insert en polyéthylène se referme plus autour du col de la prothèse pour limiter les risques de luxation et, en contrepartie, il n'est pas fixé au *metal-back* ce qui donne un plan de glissement supplémentaire pour conserver l'amplitude du mouvement. Auparavant relativement confidentielle et réalisée principalement en France, à raison d'environ 20% de l'ensemble des actes de PTH [116] la pose de prothèses de hanche double mobilité se généralise depuis une dizaine d'années, avec les premières d'entre elles posées en Australie en 2009 par exemple selon le registre australien [119].

Le design de l'implant est important pour ce travail car il va définir le ou les lieux où s'usera la prothèse, chaque zone de frottement étant une cible potentielle. Dans le cas de tiges modulaires, le contact tête/col et col/tige peut également être sujet à l'usure par le truchement de différents mécanismes et donc multiplier les sources potentielles de particules (voir partie 2).

b. Matériau constitutif de la prothèse

Trois catégories de matériaux peuvent constituer une prothèse :

Les métaux

Matériaux présents dans tous les implants de hanche, les métaux peuvent être de plusieurs types et présentent des caractéristiques mécaniques différentes (tableau 1.3). Le but de chaque alliage est de se rapprocher au plus proche des caractéristiques mécaniques de l'os pour faciliter l'intégration de l'implant, tout en limitant au maximum sa corrosion qui pourrait entraîner des effets néfastes pour l'organisme [120].

Les surfaces frottantes comme la tête de la prothèse ou la cupule double-mobilité sont fabriqués en grande majorité en alliages cobalt-chrome-molybdène dont les concentrations varient mais sont de l'ordre de 60-70% de cobalt, 27-30% de chrome et 5-7% de molybdène avec des traces d'autres métaux comme le fer, le nickel ou encore le magnésium [121]. Cet alliage a montré une forte biocompatibilité car il se forme à sa surface une couche stable d'oxydes Cr_2O_3 limitant la progression de la corrosion, et donc la libération d'ions métalliques [122].

Matériau	Composition de l'alliage	Module d'élasticité (GPa)	Limite d'élasticité (MPa)
CrCoMo F-75	Base cobalt 27-30% Cr 5-7% Mo 2,5% Ni maxi.	223-230	275-1585
Acier 316L	Base fer 17-20% Cr 12-14% Ni 2-3% Mo 0,03% C maxi.	205-210	170-750
Ti6Al4V	Base Ti 5,5-6,5 Al 3,5-4,5 V	110	850-900
Os cortical	-	17,9±3,9	71,56±10,19

Tableau 1.3 : Propriétés mécaniques des principaux alliages utilisés en orthopédie [123, 124].

Des aciers inoxydables peuvent également être utilisés, comme l'acier 316L à base de fer avec 19% de chrome, 15% de nickel, 3,5% de molybdène et des traces de cuivre, de magnésium et de silicium entre autres [125, 126]. Ce composant est néanmoins moins utilisé pour les composants de la prothèse même, mais plutôt pour des pièces comme les vis ou les plaques pouvant être couplées à une arthroplastie car ses qualités mécaniques et de biocompatibilité sont moins importantes que celles des autres matériaux [122].

Enfin, un alliage à base de titane supplémenté en aluminium, vanadium et niobium, le Ti6Al4V, est généralement utilisé pour les tiges des prothèses et parfois pour les composants *metal-back*. Son plus faible module de Young et sa plus grande dureté lui permet de mieux redistribuer les contraintes à l'os dans lequel il est implanté et la formation d'une couche d'oxide TiO_2 à sa surface limite la corrosion en profondeur et le rend fortement biocompatible [122]. Cependant, sa résistance à l'usure est faible, cet alliage n'est donc pas utilisé dans les zones frottantes des implants, ni même dans les héli-prothèses car il donne de mauvais résultats contre le cartilage articulaire comme contre le polyéthylène [127].

Les polymères

Les polymères utilisés en orthopédie ont été choisis pour avoir une dureté limitant leur usure, mais également le relargage des ions métalliques de la tête fémorale. Leur élasticité (tableau 1.4) va également les rapprocher du cartilage et participer à l'absorption des chocs au sein de l'articulation, limitant les risques de fracture de l'implant, notamment dans le cas de têtes en céramique.

Le plus utilisé actuellement est le polyéthylène de haut poids moléculaire (UHMWPE) qui a remplacé dès les années 60 le Téflon dont l'usure était trop importante [123]. Utilisé sous la même forme de nombreuses années, il est la pièce limitante de nombreux implants avec une durabilité d'une quinzaine d'années à cause de son usure, et les industriels ont donc cherché à améliorer le matériau par la création du polyéthylène hautement réticulé (XUHMWPE), plus résistant, grâce à un bombardement de rayons gamma. Ces derniers ont présenté une avancée pour les chirurgiens car ils réduisent drastiquement l'usure de l'insert

Matériau	Module d'élasticité (GPa)
PEEK	3-4
UHMWPE	0,8±0,08
XUHMWPE	0,6±0,05
PTFE	0,55
Cartilage	0,02

Tableau 1.4 : Elasticité des polymères utilisés en orthopédie [128-131].

et donc augmentent virtuellement la durée de vie de l'implant qui est régulièrement retiré dans le but de changer son composant polyéthylène. Même si le recul n'est pas encore très important sur ce genre de matériaux, une baisse du taux de reprise est constatée au sein du registre australien et la HAS a rendu un avis en faveur de l'intérêt des prothèses avec composant en polyéthylène réticulé [116, 119].

Pour limiter les risques de descellement aseptique, principale cause de reprise de ces implants, des polymères supplémentés en vitamine E ont également été introduit afin de profiter de l'effet anti-oxydant de cet additif [123]. Cependant le suivi des patients est encore trop court pour pouvoir avoir une idée définitive de l'amélioration apportée. Même si des études prouvent la baisse d'usure de ces implants, elles ne permettent pas de définir si cela vient de la vitamine E ou de la réticulation de ces implants, le faible recul ne permet pas non plus de montrer une différence significative avec les implants non supplémentés en termes de reprise, ni non plus d'avoir une idée de leur devenir à long terme [132].

Au cours de son implantation dans le corps du patient, les propriétés mécaniques du polyéthylène vont être modifiées [133]. La stérilisation aux rayons gamma crée des radicaux libres dans le PE qui vont réagir avec les molécules d'oxygène du milieu biologique diffusant en son sein. D'autres radicaux libres présents également dans le liquide synovial peuvent aussi aller réagir avec le matériau. L'oxydation des chaînes de polymères va alors entraîner une baisse du travail de rupture qui s'accroît avec l'augmentation du temps d'implantation. Cette diminution est plus importante en surface de l'implant, où le matériau s'oxyde le plus, et dans les zones non usées, le volume oxydé du matériau ayant sans doute été retiré lors du frottement. Le taux d'usure de prothèses retirées de patients après quinze ans d'implantation peut ainsi grimper jusqu'à trois fois celui d'un implant neuf lorsqu'il est testé sur simulateur.

Les céramiques

Les céramiques sont des matériaux inorganiques non métalliques manufacturés par frittage de poudres à haute température. Ce ne sont donc pas des matériaux homogènes, mais des assemblages de billes soudées entre elles puis polies jusqu'à atteindre une rugosité de 4nm en moyenne, bien inférieure à celle des autres implants ou du cartilage (tableau 1.5) [79]. Plus dure que les métaux, leur module d'élasticité est 200 GPa, de 350 GPa pour l'alumine et de 289 GPa pour la céramique mixte, en faisant les matériaux les moins élastiques utilisés pour la fabrication d'implants [134]. C'est également un matériau beaucoup plus lisse que les autres et l'absence de rugosité va limiter la part de lubrification limite du contact, favorisant la lubrification hydrodynamique, que ce soit dans le cadre d'une prothèse céramique-céramique ou céramique-polyéthylène après abrasion des stries d'usinage de ce dernier composant. De plus, même si la céramique est considérée comme un matériau cassant concerné par plus de fractures d'implant que les autres, ce risque n'est que de 0,01% selon la FDA [135].

Matériau	Céramique	Métal	Polyéthylène	Cartilage
Rugosité (μm)	0,004	0,02	Variable (stries)	2-20

Tableau 1.5 : Rugosité de surface de différentes classes de matériaux retrouvés dans le contact articulaire [29, 49, 79].

Ceramtec (Plochingen, Allemagne) possède, selon la HAS, le quasi-monopole mondial de la fabrication de céramique pour les implants orthopédiques, fournissant à chaque industriel les mêmes têtes et cupules sur lesquelles ils adaptent leurs tiges, *metal-back* et inserts polyéthylène [116]. C'est même depuis 2013 le seul fournisseur des composants céramique implantés en France. Leurs premiers implants étaient constitués d'alumine pure (proportion supérieure à 99%) et commercialisés sous la marque BioloX® depuis 1974, puis améliorés

sous la forme de la céramique BioloX[®] forte, elle aussi à base d'alumine pure, mais dont les grains étaient plus de deux fois plus petits pour obtenir un matériau plus homogène [136], encore porté par certains patients.

Ce sont désormais des implants de leur dernière marque, BioloX[®] delta, qui constituent l'intégralité des implants céramique utilisés en France. Ce dernier matériau est de l'alumine renforcée par de la zircone (*zirconia toughened alumina*), avec des grains encore plus petits, et dans lequel a été ajouté environ 1,4% d'oxyde de strontium sous forme de plaquettes afin de limiter la propagation des fissures et donc le risque de fracture prothétique (figure 1.20). Des indications dans le sens de cette baisse des fractures de ces implants a été remarquée par la HAS, sans toutefois que cette différence soit significative [116]. Cependant ces prothèses ne sont posées que depuis 2004, et représentent 100% des arthroplasties céramique en France depuis 2013, même si les quantités sont là le recul manque pour connaître totalement la biocompatibilité à long terme du matériau.

Des essais ont également été menés avec de la zircone pure, beaucoup plus dure, mais des résultats non concluants l'ont fait progressivement disparaître, avec aucune implantation recensée en Australie depuis 2009 et quasiment plus en France depuis 2001 [116, 119].

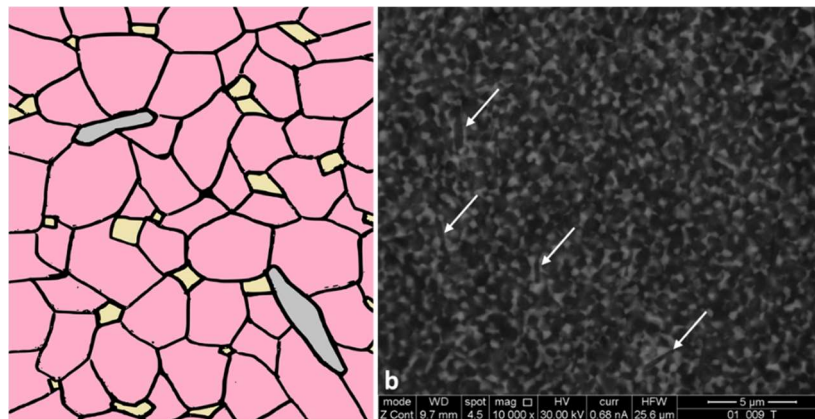


Figure 1.20 : a) Schéma représentant la composition de BioloX[®] delta, alumine en rose, zircone en jaune et oxyde de strontium en gris et b) la céramique regardée au MEB, alumine en noir, zircone en gris clair et plaquettes de strontium (flèches).

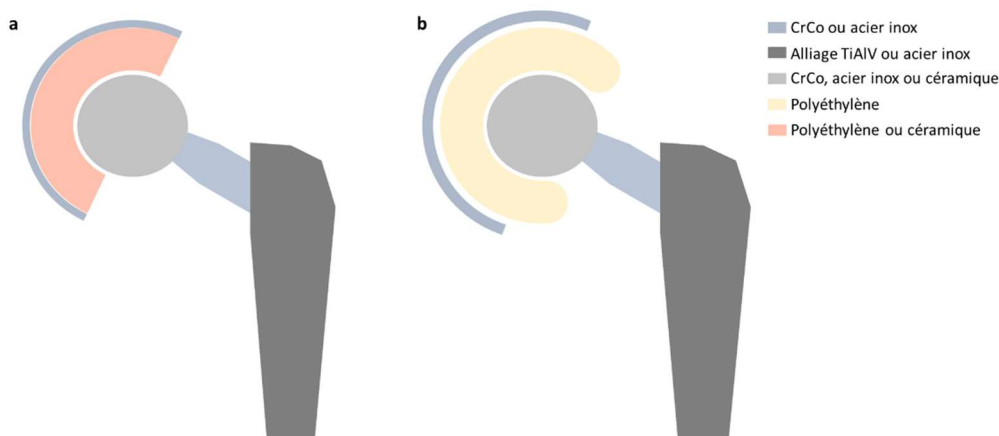


Figure 1.21 : Récapitulatif des matériaux composant les différentes parties des implants a. simple mobilité et b. double mobilité

S'usant moins que les autres matériaux constitutifs des prothèses, les céramiques sont recommandées pour les patients jeunes car ils sont censés avoir une durée d'implantation, limitant ainsi le nombre de reprises envisagées au long de sa vie. De plus une baisse du risque

de luxation a été reportée pour les prothèses céramique/céramique avec un effet inflammatoire moins important des particules [137-140], ce qui fait envisager des indications particulières pour ces implants, dans le cas de patients à fort risque de luxation.

Proportion de prothèses implantées par matériaux

En plus du design de la prothèse, son usure et sa durabilité vont donc être déterminées par le couple de frottement de l'implant. Le chirurgien va pouvoir choisir l'implant en fonction de son patient. En France, les implants les plus posés en 2012 (dernières données publiées par la HAS [116]) étaient les implants métal-polyéthylène (40,9), devant les céramique-céramique (39%) puis les céramique-polyéthylène (18,3%). Il faut remarquer que la forte implantation de prothèses céramique-céramique semble être une spécificité française (figure 19.a), même si la quantité deux fois moindre du registre australien pourrait être due à leur méthode de calcul par période (2003-2018 en l'occurrence) et non par année.

S'il y a une différence en fonction des pays, on remarquera également une évolution des pratiques au cours du temps (figure 1.19.b). On note par exemple la chute de l'implantation des prothèses métal-métal au début des années 2010 après un scandale ayant conduit au retrait de ces implants du marché (voir plus loin) [116, 141, 142].

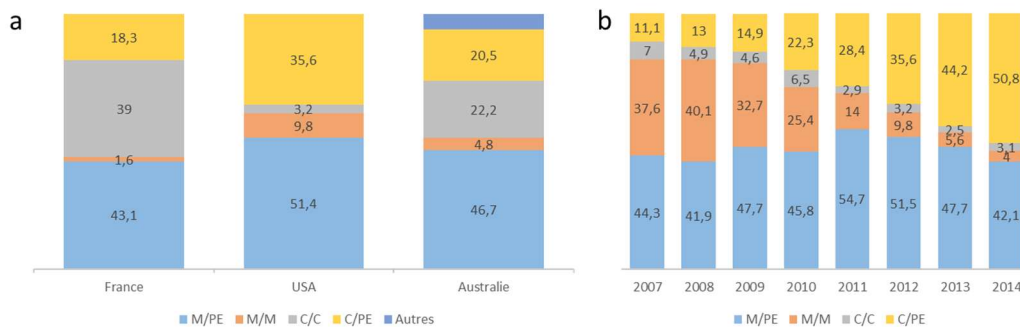


Figure 1.19 : a) couples de matériaux les plus posés en 2012 (France et USA) et sur la période 2003-2018 (Australie) et b) évolution au cours du temps aux Etats-Unis [116, 119, 143].

4. Tests *in vitro* d'usure des implants

« Des usures »

L'usure peut avoir différentes significations, que le terme soit utilisé dans un contexte courant où il signifiera un vieillissement, une baisse des capacités ou une dégradation visuelle d'un appareil par exemple, ou dans un cadre scientifique où chaque domaine peut avoir sa propre définition de l'usure. En tribologie, le terme d'usure caractérise la matière éjectée du contact et qui ne participe donc plus à l'accommodation des contraintes subies par le système. Elle peut être mesurée et présentée de diverses manières :

- L'usure massique : elle correspond à la perte de masse d'un premier corps entre le début et la fin du frottement. Il s'agit de l'un des deux critères retenus pour l'étude *in vitro* des implants de hanche après test d'usure, et sa détermination par « méthode de variation gravimétrique » est régie par la norme ISO 14242-2 [144]. Les implants doivent être rincés à l'eau déionisée et plongés dans un bain à ultrasons quatre fois de suite avec adjonction d'un détergent pour retirer le plus d'impuretés possible puis séchés sous vide pour être sûr de ne peser que l'implant et non le lubrifiant dont il pourrait être imbibé, qui pourrait avoir coagulé dessus, ou les couches de particules adsorbées. Afin de limiter encore les biais, l'effet du gonflement constaté lors des tests et lié à l'immersion dans un liquide est pris en compte par la comparaison au gain de masse d'un

implant témoin plongé dans du lubrifiant et mis en charge, mais sans frottement. Après une pesée initiale de l'implant neuf, la perte de masse est obtenue grâce à la formule $Wn = Wan + Sn$ où Wn est la perte de masse après n cycles de frottement, Wan la perte de masse moyenne mesurée et Sn le gain de masse de l'éprouvette témoin durant la même durée.

- L'usure volumique : de la même manière que l'usure massique, l'usure volumétrique, ou de variation dimensionnelle, est validée par la norme ISO 14242-2. Il est indiqué que l'éprouvette doit juste être « nettoyée », et que la machine utilisée doit avoir une précision suffisante mesurée selon la formule $D = 4 + 4l \times 10^{-6}$ avec D précision minimale en micromètres et l la taille de la pièce en mètres. Pour une tête fémorale de 28 mm de diamètre, la précision autorisée est ainsi de 4,112 μm , soit huit fois le diamètre théorique d'un grain de céramique BioloX Delta® par exemple, ce qui peut être problématique pour ce genre d'implants s'usant très peu. L'usure est alors calculée de manière à ce que $\Delta Vn = Vn - Vo$ avec ΔVn l'usure volumique, Vn le volume mesuré et Vo le volume initial, sans prendre en compte le gonflement dans ce cas-là.

- L'usure linéaire : dans notre cas l'usure linéaire, ou rugosité, peut se définir par la distance minimale en un point entre la surface d'un échantillon et la sphère du diamètre théorique de la cupule ou de la tête fémorale étudiée. Plusieurs types de rugosité peuvent être obtenues de cette manière [145] :

- Ra est la rugosité moyenne arithmétique, c'est-à-dire la moyenne de la déviation du profil par rapport au profil moyen,
- Rp est la plus grande des hauteurs du profil,
- Rv est la plus grande profondeur des creux du profil,
- Rc est la moyenne des hauteurs des éléments de profil (c'est-à-dire un creux et un pic qui se suivent) du profil,
- Rz est la plus grande hauteur du profil, c'est-à-dire entre le pic le plus haut et le creux le plus profond.

La mesure de ces différentes rugosités permet d'appréhender de manière plus exhaustive les modifications de surfaces, afin de voir si ces dernières sont homogènes, comme dans le cas de surfaces de polyéthylène neuves présentant des stries d'usinage, ou au contraire réparties de manière plus espacée, comme des arrachements de grains de céramique ou des rayures isolées.

Le test de marche

A la suite du développement de leurs nouveaux implants, les industriels doivent suivre une procédure de test rigoureuse avant de pouvoir entamer des études cliniques puis obtenir leur marquage CE et leur autorisation de mise sur le marché par la haute autorité de santé (HAS). Pour ce faire, ils réalisent entre autres des tests de frottement très encadrés sur simulateur de marche [41], permettant de simuler l'usure que subirait la prothèse après quinze ans d'implantation chez un patient. Les protocoles de tests sont encadrés par les normes internationales ISO 14242-X dont la première version date de 2002 et qui ont été révisées depuis en moyenne tous les huit ans. Le but de ce test est de mesurer l'usure des pièces et de vérifier qu'elles auront une durée de vie suffisante pour limiter le nombre de reprises précoces.

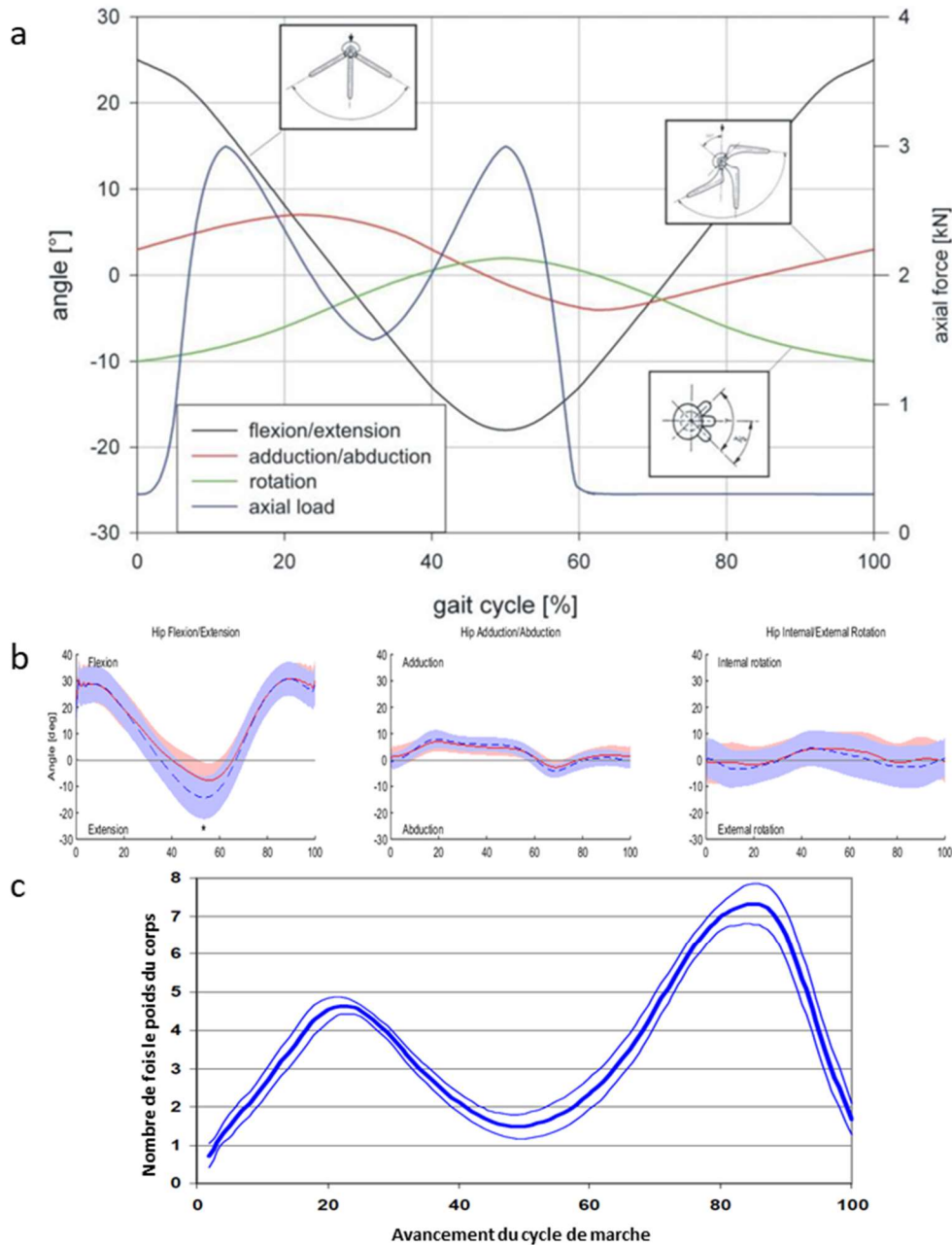


Figure 1.20 : a) cycle d'un test d'usure de prothèse de hanche, b) comparaison à la mobilisation réelle de la hanche saine et c) à la charge subie par l'articulation lors du cycle de marche [83, 89].

Ainsi, les tests réalisés consistent en une mobilisation répétée d'une prothèse en trois dimensions avec une charge fixe. Les mouvements doivent être réalisés avec une fréquence de 1 Hz pour représenter à peu près la fréquence de la marche, et le nombre de cinq millions de cycles a été retenu pour représenter le nombre de pas réalisés en quinze ans. Comme les matériaux de l'implant n'ont pas le temps de se dégrader durant les quelques semaines de test comme ils le feraient avec les années dans un milieu biologique, les composants en polyéthylène doivent subir une procédure de vieillissement accéléré en les plaçant dans un autoclave à 70°C pendant quatorze jours dans une atmosphère d'oxygène pur à 5 fois la pression atmosphérique. Cela permet de se mettre dans une situation de test dite « la pire possible », ou *worst case scenario*, lors de laquelle les résultats ne peuvent être théoriquement que moins bons que dans la réalité.

Les mouvements à réaliser sont également codifiés dans les trois plans afin de faire travailler l'implant en flexion-extension, en abduction-adduction et en rotation interne-externe dans des amplitudes à peu près comparables à celles d'une articulation physiologique (figure 1.20) [93, 146]. De même, une charge variant jusqu'à un maximum de 3 kN est appliquée afin de représenter la force retrouvée dans l'articulation, qui peut atteindre des valeurs jusqu'à quatre fois le poids du corps au pic du cycle de marche.

Afin que la lubrification soit semblable à celle d'une articulation classique, le lubrifiant doit être du sérum bovin dilué d'un coefficient 2,2, afin de correspondre à une concentration en protéines d'environ 30 mg.mL⁻¹, semblable à celle retrouvée dans le liquide synovial (voir plus haut). Il s'agit de la seule recommandation de la norme sur le lubrifiant, qui ne prend donc pas en compte la structure tridimensionnelle du liquide synovial, ni sa composition en d'autres molécules comme les lipides et l'acide hyaluronique. La norme précise cependant qu'il est possible d'ajouter des composants au lubrifiant si la bibliographie permet de démontrer un rapprochement des résultats *in vivo* et *in vitro* avec cette nouvelle formule, tant que la concentration en protéines demandée est conservée. La littérature montre que c'est bien l'albumine qui donne ses qualités lubrifiantes au sérum bovin [147], ce qui explique cette recommandation.

Enfin, pour mesurer l'usure des implants, ces derniers sont nettoyés grâce à des détergents et en immersion dans un bac à ultrasons puis leur usure peut être déterminée de deux manières : une mesure gravimétrique pour calculer l'usure massique ou alors une mesure de variation tridimensionnelle pour obtenir une valeur d'usure volumique [144]. Pour écarter le biais du gonflement des pièces immergées dans un milieu liquide, leur masse est comparée à celle d'un témoin de gonflement subissant la même charge dans le même lubrifiant et dans les mêmes conditions de température, mais sans frottement. Même si ce type de test permet de suivre l'évolution de l'usure au cours du temps, elle va cependant supprimer les couches de troisième corps adsorbées sur les deux premiers corps en contact à chaque nettoyage, pouvant modifier la tribologie du frottement à chaque reprise du test après un lavage.

Les particules issues de l'implant peuvent également être récupérées dans le lubrifiant puis analysées pour essayer de comprendre la tribologie du contact et la manière dont s'usent les premiers corps. Les normes américaines et internationales [148, 149] recommandent pour ce faire l'utilisation de bases et d'acides forts pour digérer le lubrifiant et récupérer respectivement les particules de polyéthylène et de métaux. Les particules de céramique étant inertes, elles ne sont affectées par aucune des deux techniques qui peuvent donc permettre également leur récupération. Les débris de l'implant sont ensuite séparés de leur milieu biologique par ultracentrifugation en gradient de sucrose puis par filtration sur une membrane pores d'un diamètre de 0,1µm avant d'être analysés par microscopie optique ou électronique.

Résultats des tests in vitro

Les tests ainsi réalisés montrent clairement un avantage des couples dur-dur, en particulier des couples céramique-céramique, en termes d'usure, seule caractéristique évaluée selon la norme (figure 1.21) [150, 151]. Les couples dur-mou, pour leur part, vont s'user différemment en fonction du type de polymère utilisé, les nouveaux implants en polyéthylène réticulé (XLPE) perdant jusqu'à vingt fois moins de volume que ceux utilisant du polyéthylène « classique », identique à celui des prothèses Charnley des années 70. Cela pourrait s'expliquer par une différence d'hydrophobie entre les différents polymères et à des stries d'usinage profondes pour le polyéthylène réticulé qui permettraient de piéger plus de lubrifiant, participant à la préservation de la surface de l'implant malgré une augmentation de la rugosité [29]. De plus, les têtes céramiques usent moins l'insert polyéthylène que les têtes métalliques, leur meilleure

mouillabilité permettant une lubrification plus efficace qui engendre la baisse du coefficient de frottement de l'articulation [152].

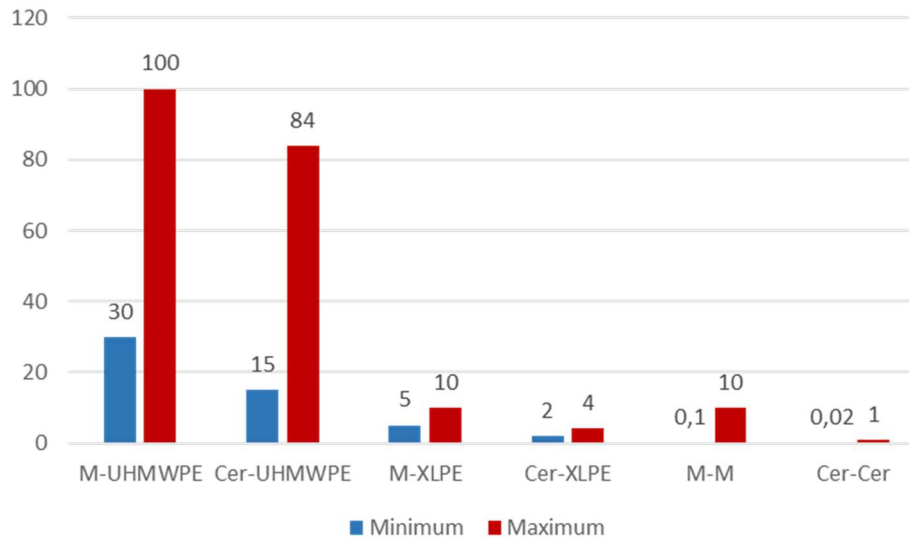


Figure 1.21 : Usure volumique par couple de matériau en $\text{mm}^3.\text{Mcycle}^{-1}$ [150, 151]

Cependant, ces résultats ne sont pas du tout les mêmes si l'on prend en compte d'autres facteurs que l'usure volumique, ainsi la taille des particules est proportionnelle à l'usure, mais inversement proportionnelle à leur nombre. Les particules de polyéthylène classique forment généralement des flocons de 0,1 à plusieurs dizaines de micromètres de diamètre, plus petites lorsqu'il est réticulé, alors que les particules de métal vont mesurer 30 ± 5 nm et celles de céramique $9 \pm 0,5$ nm, mais seront jusqu'à cent fois plus nombreuses malgré un volume global plus faible [153, 154]. Ces particules plus petites vont être plus à même pénétrer le système circulatoire et peuvent ensuite se retrouver à distance de l'articulation opérée, que ce soit dans les ganglions, les reins ou la rate par exemple [155-157]. Le souci de ces particules pourrait être leur grande réactivité, la surface de contact globale avec le tissu étant bien plus grandes pour des nanoparticules à masse égale.

A la vue du résultat de ces expérimentations, et dans le but de prolonger la durée de vie de l'implant, les prothèses à couple dur-dur ont été implantés de plus en plus chez les patients jeunes et actifs, et notamment le couple céramique-céramique, afin de limiter au maximum le taux de reprise pour cause d'usure. Les industriels s'orientent également de plus en plus vers les polyéthylènes réticulés pour les couples dur-mou, avec donc une modification des particules émises, et un effet différent sur les tissus périprothétiques et les causes de reprise ultérieures.

5. Devenir de la prothèse *in vivo* et causes de reprise

Lorsque l'arthroplastie présente des conséquences néfastes pour le patient et que le rapport bénéfices/risques devient défavorable, le chirurgien doit réopérer pour nettoyer l'articulation, retirer ou changer l'implant, on parle alors de reprise d'arthroplastie. Le nombre de ces chirurgies augmente chaque année, mais plus à cause du vieillissement de la population et du nombre d'arthroplasties initiales, la proportion des reprises par rapport à la totalité des chirurgies d'arthroplastie ayant même diminué ces dernières années (figure 1.22.a). Sa fréquence varie en fonction des types d'implants utilisés, et permet aux organismes de santé d'exercer leur rôle de vigilance en retirant de la vente les dispositifs médicaux qui feraient

porter un risque plus important que les autres aux patients. Les données sont recueillies de manières différente en fonction des pays, ainsi en

Australie les chirurgiens doivent déclarer dans un registre chaque chirurgie réalisée, les implants employés, certaines données du patient et les effets indésirables, faisant du registre australien le plus garni au monde [119]. Au contraire, en France, la HAS ne dispose pas de registre exhaustif et doit se contenter d'extrapoler les résultats à partir des actes côtés par les chirurgiens, des implants facturés par les établissements hospitaliers et des résultats d'études bibliographiques [116]. La plupart des statistiques présentées dans cette partie seront donc, sauf mention contraire, issues du registre australien.

Les principales causes de reprises des prothèses de hanche (tableau 1.6) sont bien sûr reliées aux couples les plus implantés, les métalloses, par exemple, retrouvées en grande majorité avec les prothèses métal-métal, ne représentent que 0,8% du total des révisions alors qu'elles ont conduit au retrait du marché des prothèses métal-métal à grosse tête.

Cause	Proportion
Descellement	24,6%
Luxation de l'implant	20,8%
Fracture osseuse	20,7%
Infection	18,2%
Lyse osseuse	2,1%
Douleurs	1,9%
Différence de longueur du membre inférieur	1,6%
Malposition	1,4%
Instabilité	1,3%
Rupture de la tige	1,1%
Rupture de l'insert	0,9%
Usure de l'insert PE	0,8%
Métallose	0,8%
Défaut de taille	0,7%
Rupture de la cupule	0,6%
Rupture de la tête	0,3%
Autre	2%

Tableau 1.6 : Répartition des causes de reprise de PTH [78].

Le descellement aseptique, principale cause de reprise, est ainsi relié aux implants en polyéthylène, soit plus des deux tiers des prothèses utilisées en Australie. Les luxations d'implant sont également très présentes car les prothèses double mobilité, créées spécifiquement pour limiter ce risque, ne représentent que 1,8% des implants du registre australien. Enfin, les fractures osseuses périprothétiques et les infections sont possibles pour tous les types d'implants. Dans le cadre de ce travail, orienté vers l'étude des causes mécaniques des reprise de prothèses totales de hanche, nous ne nous intéresserons pas aux causes infectieuses de reprise.

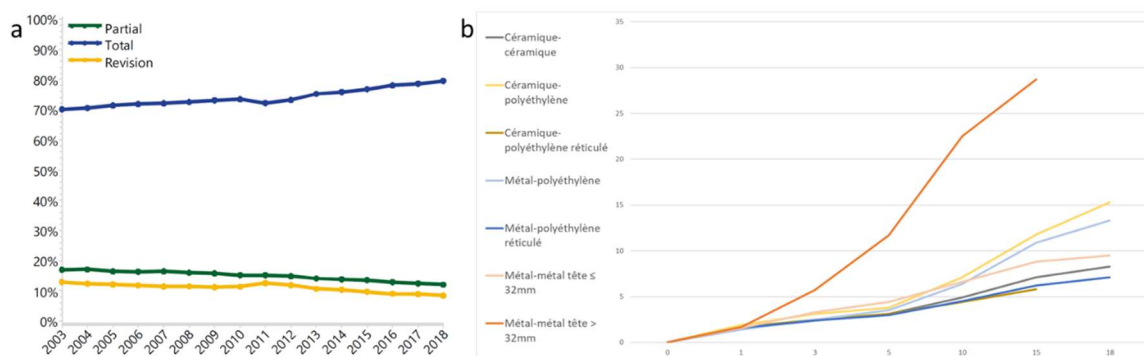


Figure 1.22 : a) proportion de chaque type d'arthroplastie de hanche et b) taux de reprise en fonction du type de contact [119]

Le taux de reprise peut également être relié au couple de frottement (figure 1.22.b). Les données montrent des courbes comparables jusqu'à quinze ans pour les prothèses à couple métal- polyéthylène hautement réticulé et céramique-céramique avec une différence non significative ($p=0,711$), et une différence non significative également entre les couples métal-

et céramique-polyéthylène hautement réticulé ($p=0,747$). L'usure des implants métal-métal à grosse tête est par contre statistiquement supérieure ($p<0,001$), de même que celle des prothèses avec insert en polyéthylène non réticulé ($p<0,001$). De leur côté, les implants à couple métal-métal avec grosses têtes, de diamètre supérieur à 32 mm, ont montré de très mauvais résultats, avec un taux de reprise plus de deux fois supérieurs à ceux des autres matériaux.

Le descellement aseptique et l'usure de l'implant PE

Principale cause de reprise des prothèses de hanche, le descellement aseptique, c'est-à-dire la perte de l'ostéointégration de la tige ou du *metal-back* sans infection par un microorganisme pathogène, représente près du quart des causes de réintervention. Des particules des implants, et surtout du ciment utilisé pour les fixer, ont été retrouvées depuis plusieurs dizaines d'années au niveau des prothèses descellées, ce qui a conduit à suggérer qu'elles étaient responsables du dysfonctionnement et donc de la reprise [158]. Une simple radiographie permet de détecter ce descellement par une migration de l'implant ou une augmentation de la radiotransparence périprothétique au-delà de deux millimètres [159]. Cependant cet espace, s'il reste faible, n'est pas pathologique car une membrane se développe très fréquemment entre l'os et le ciment, constituée, de l'extérieur vers l'intérieur, d'une couche fibreuse, d'une couche mêlant histiocytes et résidus de polyéthylène et de ciment, puis au contact de la prothèse d'une couche constituée de cellules semblables aux synoviocytes.

Des travaux ultérieurs [158, 160] ont montré que les particules de polyéthylène de grande taille sont particulièrement impliquées dans ce processus. Selon le mécanisme proposé, les macrophages présents dans le tissu osseux vont phagocyter les particules issues de la dégradation de l'implant. Cependant, les particules de polyéthylène étant insensibles aux enzymes et de grande taille [161], le macrophage n'arrive pas à les dégrader et va alors sécréter des cytokines pro-inflammatoires qui vont entraîner le développement d'une épaisse couche granulomateuse. Les ostéoclastes, provenant de la même lignée cellulaire que les macrophages, vont également être activés ce qui va enclencher la résorption osseuse à proximité de la tige ou du *metal-back* de la prothèse.

Plus que le matériau en tant que tel, il semblerait bien que ce soit l'état inflammatoire qui déclencherait le descellement. En effet, des patients ayant déjà vu leur prothèse reprise pour cause d'infection présentent ensuite un risque près de cinq fois plus élevé de voir leur prothèse se desceller [162]. Dans le même temps, il a également été montré que toutes les particules, polyéthylène, métal et céramique confondus, peuvent déclencher ces effets indésirables si tant est qu'elles sont de taille suffisamment grande [163]. Les prothèses à couple métal-métal et céramique-céramique, ou encore avec du polyéthylène réticulé seraient donc moins à risque de descellement du fait de la taille inférieure des particules qui seraient créées dans le contact. Afin de limiter le nombre de particules émises, certaines études recommandent d'assembler l'implant en dehors du patient avant de le fixer lorsque c'est possible, même si l'incision doit alors être plus importante pour pouvoir aborder l'articulation, cela risquerait cependant d'entraîner la pose de têtes à la taille moins adaptée au patient [164].

La luxation prothétique

La luxation est la deuxième cause de reprise des prothèses de hanche. Ses facteurs de risques sont nombreux, avec par exemple la faible expérience du chirurgien (moins de trente-cinq prothèses de hanche par an), un âge du patient inférieur à 50 ans ou supérieur à 70 ans (sans qu'une explication ne puisse être avancée) ou encore l'obésité [165]. Un autre facteur

de risque dont le mécanisme d'action est expliqué et la présence d'une maladie neurologique, en effet cette dernière va réduire la masse musculaire ou le contrôle de stabilité de la hanche, et donc conduire à un risque supérieur de luxation. Les voies d'abord postérieures sont également à risque car il semblerait que malgré un positionnement en moyenne meilleur qu'avec les autres méthodes, la capsule serait plus atteinte et ne jouerait plus aussi bien son rôle de maintien de la tête fémorale dans l'acétabulum.

Selon la même étude, il serait possible de réduire les risques de luxation en faisant pratiquer l'opération par des chirurgiens expérimentés et en réparant bien la capsule en fin d'intervention. L'utilisation d'implants particuliers pour les personnes les plus à risque permet également de faire baisser la survenue de luxations, pour cela le chirurgien a à sa disposition les prothèses double mobilité ou, pour les simples mobilité, des inserts polyéthylène particuliers comme les inserts au bord supérieur relevé ou les inserts contraints, ces deux derniers limitant cependant l'amplitude articulaire. De plus, une tête plus grosse va également réduire le risque de luxation [164] mais va externaliser le centre de rotation de l'implant, augmentant du même coup l'usure et le risque de squeaking des prothèses céramique-céramique, c'est-à-dire un grincement audible lors de la mobilisation de l'articulation pouvant lui-même conduire à une reprise lorsque le patient ne le supporte plus.

Enfin, les prothèses céramique-céramique montrent un taux de reprise pour luxation de 2% à trente ans, bien inférieur aux 13% des autres couples de frottement, ce qui serait expliqué par une membrane néosynoviale, reformée après la première chirurgie, bien moins vascularisée mais beaucoup plus fibreuse, dure et épaisse (à 7 mm contre 0,2 à 2 mm habituellement) [137-139]. Ce serait dû aux particules d'usure de céramique, produite en nombre beaucoup plus important dans les contacts céramique-céramique que dans les contacts durs-mous, mais de taille bien plus faible ($9\pm 0,5$ nm), qui ne permettent pas cependant d'atteindre une concentration suffisante pour déclencher une réaction inflammatoire [140, 153].

La fracture périprothétique

Troisième cause de complication et de reprise de la prothèse, la fracture périprothétique peut être de deux types différents : per-opératoire, c'est-à-dire pendant la chirurgie, et post-opératoire. Dans le premier cas, elle arrive en général lors de l'impaction dans l'os d'un implant *press-fit*, majoritairement chez les femmes âgées de plus de 60 ans, sans doute à cause de la forte prévalence de l'ostéoporose dans cette population [166]. Les fractures sont alors à 60% fémorales et au niveau du bassin dans les autres cas. Toujours selon la même étude, le risque de fracture per-opératoire pour un implant cimenté est ainsi de 0,23% contre 3% pour un implant *press-fit*, et cette tendance se confirme à long terme avec un risque de fracture post-opératoire à trente jours dix fois supérieur et de 2,1% contre 7,7% à 10 ans. Cela peut s'expliquer par le fait qu'un implant cimenté sera scellé dès la fin de la chirurgie, alors qu'un implant *press-fit* va continuer à s'impacter lors de la marche en post-opératoire. Au total, dans le cadre d'un suivi à 20 ans, environ 4% des prothèses auront été retirées pour cause de fracture.

Parmi les facteurs de risque, les tiges courtes, utilisées dans un but de préservation du stock osseux, semblent être les plus dangereuses avec parfois jusqu'à 50% de reprises pour cause de fracture sur certaines séries [169]. Les femmes sont également plus à risque, comme indiqué précédemment, et un âge supérieur à 80 ans est aussi un facteur aggravant quel que soit le sexe [168]. Enfin, les patients recevant une prothèse posée sur un terrain de polyarthrite

rhumatoïde ou pour cause d'ostéonécrose de la tête fémorale sont également plus touchés, sans doute à cause d'une faible qualité osseuse.

Lors de ces fractures, une reprise chirurgicale est obligatoire afin de stabiliser tout d'abord le trait de fracture, si nécessaire après réduction, puis l'implant en lui-même [169]. Lorsque la prothèse est en bon état, elle est généralement laissée en place mais peut être stabilisée par l'ajout d'autres matériels comme des cerclages, des broches ou des vis. Cette chirurgie permet une évaluation de l'état de l'implant et, si besoin, le chirurgien peut changer la cupule si elle est trop usée.

La métallose

Cause de révision moins fréquente des prothèses totales de hanche, la métallose est une réaction de synovite granulomateuse en réaction à une contamination par des éléments métalliques [170]. Les ions métalliques, reconnus par les lymphocytes T et B comme des antigènes non spécifiques, vont entraîner une réaction d'hyper sensibilité de type IV. Le système immunitaire réagit alors par la création de pseudo tumeurs constituées de fibrine, de macrophages et de lymphocytes. Des cytokines pro inflammatoires IL-1 β et TNF- α sont ensuite sécrétées ainsi que des espèces d'oxygène réactives, entraînant un début de nécrose locale pouvant expliquer l'aspect noir des tissus et du liquide synovial des articulations atteintes par la métallose [16]. L'activité ostéoclastique peut également être stimulée, ainsi que la différenciation en ostéoclaste par la production d'ODF par les macrophages, donnant ainsi une ostéolyse périprothétique secondaire. Bien que ce type de réaction puisse être rapproché des cas d'allergie ou d'hypersensibilité aux métaux, aucune relation n'a pu être établie entre les deux [12]

Contrairement au descellement qui va être dû aux particules, plutôt de grande taille, sans considération de leur matériau constitutif, la métallose va donc de son côté être induite par les ions métalliques, qui vont pouvoir pénétrer les cellules de part leur petite taille puis passer dans la circulation sanguine et avoir des effets systémiques [17, 171, 172]. L'usure va donc avoir un impact important sur la diffusion de ces ions dans les milieux biologiques car la biocompatibilité de l'alliage chrome-cobalt, principal pourvoyeur de métalloses [155], vient de la couche d'oxydes très stable qui se forme à sa surface lorsqu'il est plongé dans un milieu oxydant. Or l'abrasion de cette couche lors du frottement va entraîner la corrosion du métal et le relargage d'ions métalliques, le temps qu'elle se reconstitue à nouveau [131]. Ainsi, les implants s'usant le plus, même sans forcément rejeter des particules suffisamment grosses pour mener à un descellement, vont libérer beaucoup plus d'ions, c'est le cas par exemple des prothèses métal-métal à grosse tête.

De nombreux organes peuvent être atteints par ces ions métalliques, et notamment ceux très vascularisés ou assurant une fonction de filtration comme les ganglions lymphatiques, la rate, le foie ou encore les reins [16]. Les effets secondaires de cette contamination vont inclure des douleurs locales ou projetées, des effets de neuro-oculo toxicité, de cardiotoxicité ou encore de toxicité thyroïdienne [12] voire même potentiellement induire le développement de cancers à distance et même après le retrait de l'implant et la baisse du taux de métaux sanguins [173].

Même s'il est vrai que les implants métal-métal sont les plus concernés avec un risque dix à vingt fois supérieur aux autres couples de frottement [174], tous les types d'implants peuvent être concernés, et notamment les implants en céramiques ou les reprises de tels implants [175]. En effet, la céramique est plus dure que le métal et va pouvoir l'user par un mécanisme abrasif ou érosif, même s'il n'est pas constitutif des surfaces frottantes. Ainsi, de nombreuses

traces et particules retrouvées après des reprises de prothèses céramique-céramique montrent un conflit fémoro-acétabulaire dans lequel le col de la prothèse va venir s'impacter sur le pourtour de l'insert céramique. De plus, le chirurgien doit faire attention lors d'une reprise de prothèse céramique-céramique, il lui faut pratiquer une résection totale de la capsule articulaire et procéder au nettoyage intensif de l'articulation afin de retirer le plus de particules de céramique possible ce qui évitera qu'elles n'attaquent la nouvelle tête si celle-ci est en métal [135].

Les douleurs périarticulaires et le squeaking

Les douleurs périarticulaires, même si elles ne représentent que 1,9% des causes de reprise de PTH selon le tableau présenté précédemment, sont en réalité bien plus fréquentes. En effet, la plupart des patients consultant pour des douleurs se voient poser un diagnostic plus précis, elles peuvent n'être qu'un des symptômes d'une métallose [176], d'une malposition [177], d'une infection, d'un descellement ou encore d'une fracture périprothétique [178], et seules les douleurs non expliquées vont être reportées comme telles en tant que cause de reprise. Cependant, elles n'entraînent pas toujours un changement de prothèse, le traitement de sa cause peut suffire à la faire disparaître (ponction en cas d'infection ou kinésithérapie pour une tendinite périphérique par exemple).

Le *squeaking*, pour sa part, est un bruit audible lors de la mobilisation en charge de l'articulation remplacée, semblable à un grincement de porte ou au couinement d'une souris. Sa survenue est favorisée chez un patient jeune, par l'obésité, par un placement trop latéralisé du *metal-back* favorisant le conflit fémoro-acétabulaire ainsi que par certains matériaux et dessins d'implants, mais il n'est pas dangereux pour le patient, même si la gêne qu'il implique peut conduire dans de rares cas à des reprises [179]. Touchant les prothèses à couple de frottement céramique-céramique en très grande majorité, le mécanisme retenu est une usure du col de l'implant frottant contre le bord de l'insert céramique, qui va produire des particules se retrouvant alors dans le contact. Elles vont séparer les deux surfaces frottantes et favoriser la lubrification limite, créant des vibrations qui peuvent faire entrer en résonance la queue de la prothèse en fonction de sa taille et de sa composition, rendant le bruit audible [180].

La rupture de l'implant

La rupture de l'implant, bien que d'occurrence faible par rapport aux autres causes de reprise, est fortement reliée à des causes mécaniques et très handicapante pour le patient qui subit immédiatement une forte limitation dans ses activités de la vie quotidienne. Les ruptures de la tête, de la cupule et de l'insert sont généralement des casses dues à une chute ou à un impact important sur l'articulation, c'est notamment ce qui est reproché aux implants en céramique d'ancienne génération [164]. La casse de la tige, en revanche, intervient lorsque cette dernière ne subit pas les forces qu'elle devrait subir habituellement, que ce soit à cause d'un défaut d'implantation ou surtout d'un défaut d'intégration osseuse. Cette dernière peut être due à un déficit du capital osseux du patient, par exemple après la résection d'une tumeur osseuse ou encore après une ostéolyse ou un descellement de la tige. Le contact tige-os ne sera alors pas continu sur toute la longueur de l'implant et des surcharges de contraintes vont s'appliquer sur la pièce. Il en résulte une fissuration progressive de la tige (Figure 1.23), la fracture progresse peu à peu jusqu'à ce que l'épaisseur restante de métal casse, lors d'un effort plus soutenu ou même parfois simplement lors de la marche.

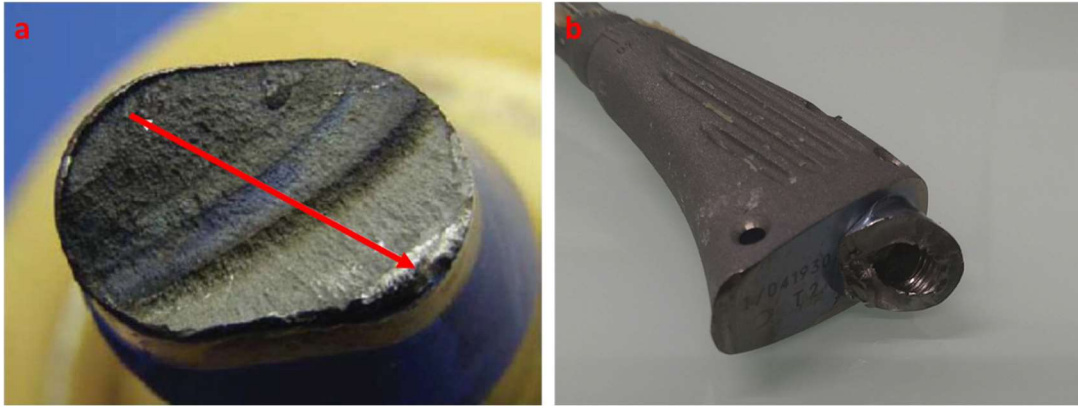


Figure 1.23 : photo de prothèses de hanche après fracture de fatigue : a. L'oxydation progressive du matériau de la tige suite à la progression du trait de fracture est visible selon le sens de la flèche [181] et b. fracture au niveau du cône morse d'une prothèse modulaire

6. Différence entre résultats des tests *in vitro* et devenir *in vivo*

Différence entre le taux d'usure in vitro et celui de reprise in vivo

Les tests effectués par les industriels lors de la phase d'étude pré-clinique en vue d'une obtention de marquage CE pour permettre la mise sur le marché de leurs implants doivent anticiper les bénéfices et les risques auxquels peut être exposé le patient. Ils consistent en des tests d'usure comme mentionnés plus haut, d'autres visant à analyser le fretting-corrosion au niveau du cône morse de l'implant, la biocompatibilité des matériaux, le vieillissement des différents constituants en milieu biologique et leur résistance à la corrosion notamment. Cependant, les résultats de ces tests ne sont pas représentatifs du devenir *in vivo* des prothèses.

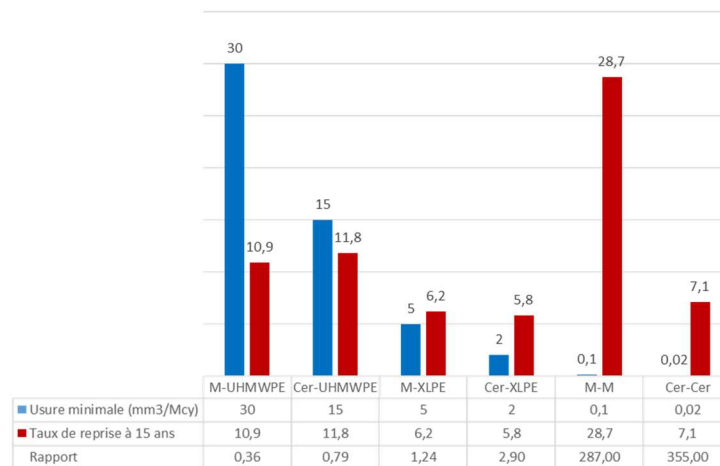


Figure 1.24 : Rapport entre l'usure volumique d'un couple de frottement et son taux de reprise *in vivo* [119, 151].

Tout d'abord, les tests de biocompatibilité des matériaux et de résistance à la corrosion sont réalisés avec des implants non soumis au frottement, ainsi les couches d'oxyde stables qui se forment à leur surface ne sont pas retirées lors de la mobilisation de l'articulation. La corrosion des matériaux métalliques est donc sous-évaluée de même que la quantité de particules et d'ions relargués, alors que ce sont eux qui vont avoir des effets délétères sur les tissus biologiques.

Alors que le résultat aux tests d'usure est considéré comme représentatif du taux de reprise, aucun rapport ne peut être établi entre les deux chiffres (figure 1.24). En effet, même si la probabilité de certaines causes de reprise comme le descellement aseptique ou l'usure de l'insert polyéthylène va être réduite avec les implants de nouvelle génération, d'autres vont voir leur survenue augmenter, comme les métalloses par exemple, ce qui permet de tendre vers des taux d'usure de six à sept pourcent à quinze ans pour les dernières générations de prothèses de hanches.

Même si le taux d'usure réel d'un nouvel implant peut être approché à l'avance juste avec un test de marche, le taux de reprise ne peut pas être anticipé par cette simple évaluation.

Effets biologiques des particules

La toxicité des différents dispositifs médicaux est analysée par des cultures cellulaires au contact d'implants massifs et non usés, ou d'un morceau de ceux-ci, sans frottement [182]. De plus, une fois un matériau validé par les autorités délivrant les autorisations de mise sur le marché, les industriels n'ont pas besoin de refaire ces tests pour de nouveaux designs d'implants. Cette méthode de validation a deux inconvénients : tout d'abord elle ne prend pas en compte l'effet des particules de petites tailles sur les tissus périprothétiques, et deuxièmement elle ne permet pas d'évaluer les composés issus de réactions chimiques entre ces particules et le milieu biologique. Plusieurs institutions nationales ou internationales ont cependant alerté sur les risques de certains matériaux pour la santé, c'est par exemple le cas du centre international de recherche contre le cancer (CIRC) qui les classe en différents groupes en fonction de leur effet carcinogène, c'est-à-dire leur capacité à favoriser l'apparition d'un cancer (tableau 1.7) [183].

Substance	Groupe
Chrome (métal)	3
Composé de chrome IV	1
Composé de chrome III	3
Cobalt et composés	2B
Nickel (métal)	2B
Composés nickel	1
Vanadium et ses composés	Ø

Groupe 1 : carcinogène
Groupe 2A : probablement carcinogène
Groupe 2B : possiblement carcinogène
Groupe 3 : non classé comme carcinogène
Ø : non classifié

Tableau 1.7 : classification par le CIRC des métaux en fonction de leur carcinogénicité

Alors que les effets d'un métal comme le cobalt par exemple vont être constants lorsqu'il est massif puis lorsqu'il forme des composés au sein du milieu biologique, d'autres vont au contraire voir leur dangerosité augmenter drastiquement comme le chrome dont les effets du métal sont minimes mais dont les composés sont carcinogènes de façon certaine. Il ne paraît donc pas pertinent de ne pas tester les éléments réellement en contact avec les tissus, c'est-à-dire les particules, les ions et les composés chimiques pouvant être retrouvés dans les tissus. De plus, une modification du design d'un implant, comme le passage d'une simple-mobilité à une double-mobilité, va modifier la manière dont les surfaces s'usent, et donc les particules émises.

Certaines études se sont cependant penchées sur les effets biologiques de différents types de particules (tableau 1.8). Les résultats montrent tout d'abord un effet inflammatoire de tout type de particule, qu'elle soit nanométrique ou micrométrique, par activation des macrophages. Alors qu'une grosse taille va limiter l'effet de la particule à l'articulation, les plus petites vont pouvoir se reprendre dans l'organisme et s'accumuler dans d'autres organes où elles pourront entraîner des pathologies à distance, rendant difficile leur anticipation et donc leur diagnostic précoce. Enfin, certaines particules peuvent présenter des effets bénéfiques pour le patient, notamment les particules de céramique.

Types de particules	Effet biologique	Référence
Taille 0,2-10µm	Stimulation de la sécrétion de TNF-α, pro-inflammatoire, par stimulation des macrophages	[153]
Métalliques	Nécrose des tissus périphériques et des ganglions lymphatiques	[155,184]
	Infiltration des monocytes et macrophages avec fibrose et granulomes	[184]
	Métallose et pathologies chroniques inflammatoires (activation des cytokines)	[141]
	Effets carcinogènes probables à distance dans les sites d'accumulation des particules	[173]
Zircon (ciment)	Inflammation ganglionnaire	[157]
Céramique	Hypertrophie de la membrane synoviale, mais moins d'interleukines 1-B et 6 (donc moins d'inflammation).	[138, 140]
Polyéthylène	Phagocytose des grosses particules par les macrophages puis descellement aseptique	[160]

Tableau 1.8 : Effets biologiques de différents types de particules d'usure d'implants

Malgré le développement continu des implants par la recherche de nouveaux matériaux ou de nouveaux designs et la certification de ces produits avant leur commercialisation, de nombreuses réactions biologiques non prévues par les tests peuvent se présenter. Les différents tests prévus ne permettent donc pas de prévoir ces réactions et de certifier la durée de vie réelle des implants. Le problème vient de la focalisation sur la seule usure massive des implants au cours du test de marche, leur biocompatibilité étant évaluée uniquement sur dossier par équivalence avec des prothèses déjà posées, aucune évaluation des particules en elle-même et de leur toxicité n'est donc effectuée. Ce travail a donc cherché à mettre en place une stratégie visant à prendre en compte toutes les facettes du fonctionnement des implants pour mieux cerner leurs effets sur le patient.

Deuxième partie. Stratégie de recherche

« La stratégie est nécessaire pour donner une vision, un cap, et gagner la guerre. La tactique est indispensable pour emporter la victoire dans le court terme et gagner la bataille. »

Général Pierre de Villiers, *Qu'est-ce qu'un chef ?*, 2018

Le travail dans le cadre de cette thèse a donc été mené pour aborder le problème de l'usure des implants par une approche plus globale que le simple prisme de la perte de masse ou de volume. Il s'agit tout d'abord d'analyser des implants ayant frotté *in vivo* issus du protocole MiNaPUIH (voir plus loin) pour comprendre la manière par laquelle ils s'usent, créent de particules, et comment ces dernières circulent dans le contact avant d'en sortir et d'impacter les tissus.

A. Approche tribologique

La première étape pour comprendre la tribologie des implants de hanche a été d'identifier les mécanismes d'usure responsables de la création des particules, ces derniers peuvent être de plusieurs types [185] :

- Abrasif : des particules du troisième corps ou des protubérances d'un des premiers corps ont un mouvement contraint le long de l'autre premier corps. Il y a alors arrachement de matière sur la surface du deuxième (figure 2.1).

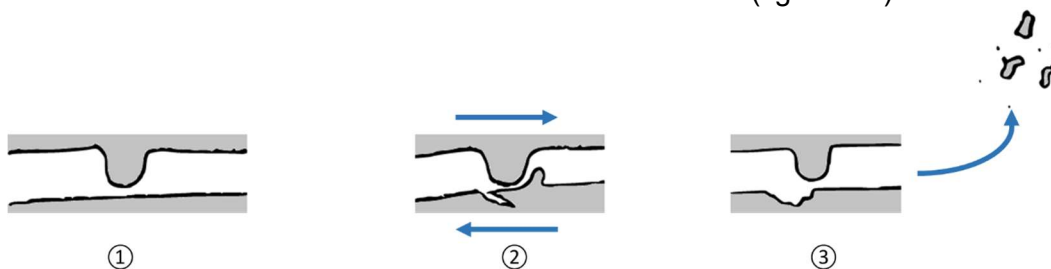


Figure 2.1 : Mécanisme abrasif, ① état initial, ② arrachement de matière par une particule ou une protubérance, ③ modification de la surface opposée à la protubérance et maintien des particules dans le premier corps ou éjection hors du système (usure).

- Erosif : contrairement à l'usure abrasive due à des particules ou protubérances présentes initialement dans le système, elle est due à l'apport de particules extérieures au contact, qui peuvent être des particules d'usure qui en sont sorties puis y ont été réinjectées (figure 2.2).

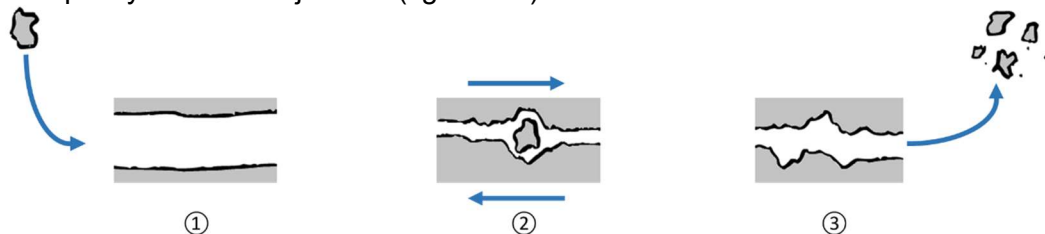


Figure 2.2 : Mécanisme érosif, ① état initial, ② entrée de particules extérieures dans le système, ③ arrachement de matière par la particule, ③ maintien des particules entre les premiers corps ou éjection hors du système (usure), les deux surfaces peuvent être modifiées.

- Adhésif : lors du glissement des deux surfaces l'une sur l'autre, l'adhésion induite par les charges électriques de surface ou par le troisième corps est plus importante que les forces de cohésion au sein des premiers corps, ce qui conduit à des arrachements de matière (figure 2.3).

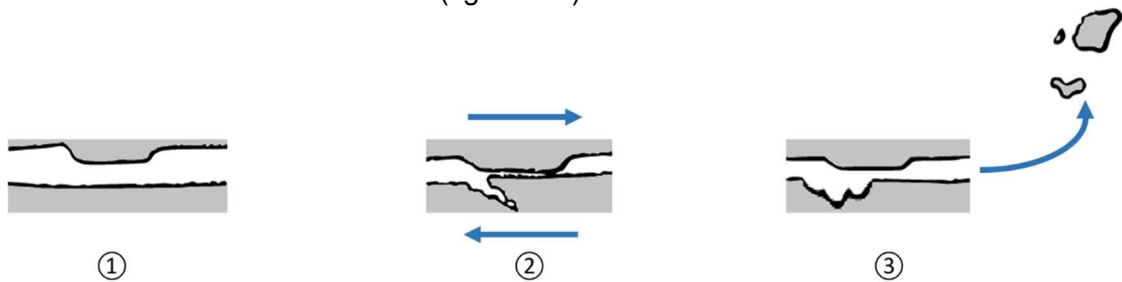


Figure 2.3 : Mécanisme adhésif, ① état initial, ② adhésion entre les surfaces, arrachant des fragments de premier corps si plus forte que la cohésion au sein de la matière, ③ maintien des particules entre les premiers corps ou éjection hors du système (usure), apparition d'un trou à l'emplacement de la matière retirée.

- De fatigue : elle peut provenir d'un choc, d'un défaut de fabrication, d'un défaut au sein du matériau ou d'une erreur de placement de l'implant qui modifie les contraintes mécaniques locales et va conduire à une fissuration qui peut aller jusqu'à la rupture de l'implant (figure 2.4).

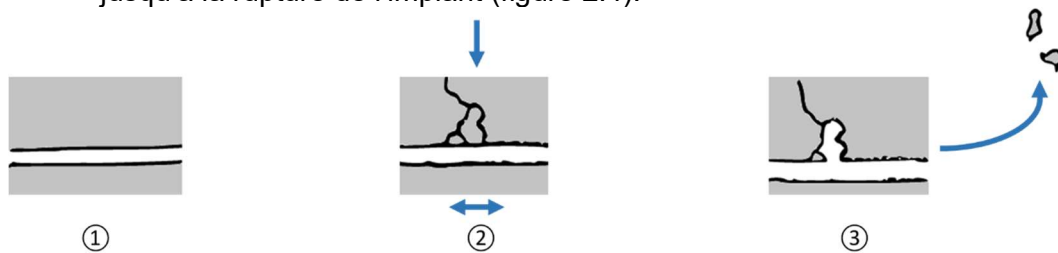


Figure 2.4 : Mécanisme de fatigue, ① état initial, ② choc, effort anormal ou répété pouvant profiter d'un défaut de fabrication ou dans la matière conduisant à une fissuration, ③ création possible de particules pouvant être éjectées du système ou s'y maintenir.

- De fretting : dans le cas de vibrations internes ou externes au système, les micromouvements induits vont conduire à de l'usure et à la création de nombreuses nanoparticules, par exemple à l'interface tête/col des prothèses modulaires (figure 2.5).

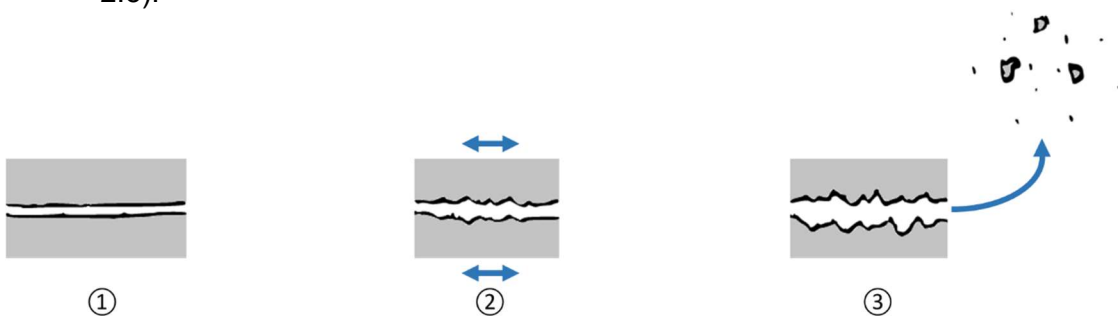


Figure 2.5 : Mécanisme de fretting, ① état initial, ② vibrations et micromouvements, ③ création d'ions et de nanoparticules.

- Corrosif : provient de réactions chimiques sur les surfaces de frottement modifiant les caractéristiques mécaniques (oxydation, ...), qui se traduit par la perte de matière sous forme d'ions et d'oxydes. La corrosion peut se stabiliser en absence de frottement lorsqu'une couche stable d'oxydes s'est formée, c'est ce que l'on appelle la passivation. On la retrouve sur les surfaces d'alliages chrome-cobalt et



titane notamment, l'émission d'ion est alors réduite, parfois drastiquement, puis peut augmenter à nouveau lorsque cette couche a été retirée lors du frottement. Ce type d'usure est très souvent relié au fretting car il a lieu dans les mêmes zones de l'implant, c'est-à-dire au niveau des cônes morses reliant les différentes parties d'un implant modulaire (figure 2.6). La corrosion galvanique est un type particulier d'usure corrosive qui nécessite la présence de deux métaux différents en contact au niveau du cône morse avec une infiltration liquide entre les deux, historiquement c'est le contact titane-acier inoxydable qui a été mis en cause même si le contact titane-chrome-cobalt est parfois également impliqué [118]. Les deux métaux vont alors se comporter comme une pile et se corroder rapidement en émettant des ions métalliques. Même si le fretting peut être une explication à cette infiltration, l'assemblage de l'implant *in situ* plutôt que sur table peut également être mis en cause car l'impaction du cône morse par le chirurgien peut être réalisé avec une mauvaise incidence ou se faire avec des surfaces déjà souillées par le sang du patient.

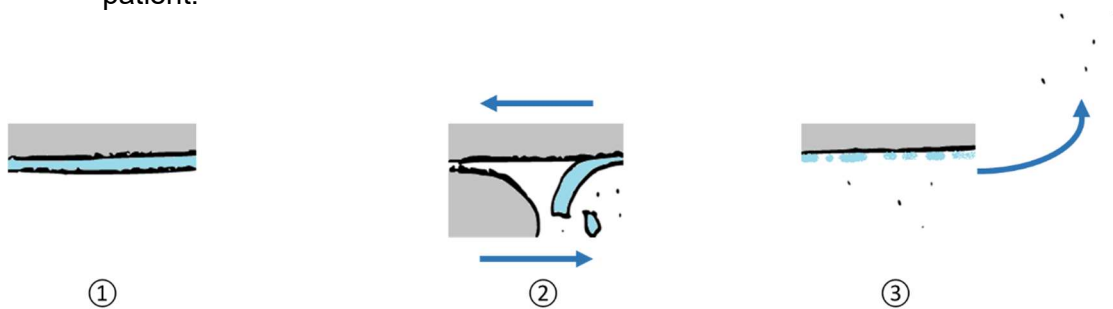


Figure 2.6 : Mécanisme corrosif, exemple de l'alliage chrome-cobalt, ① état initial, présence d'une couche d'oxydes stable, ② arrachement de la couche d'oxydes par la contre face, ③ re création de la couche et émission d'ions métalliques.

La lubrification, qu'elle soit liquide à l'aide d'une huile ou d'une graisse par exemple, ou solide par les particules d'usure émises lors de la phase de rodage du contact, peut protéger de l'usure. Cette protection sera différente en fonction du mode de lubrification et donc de la viscosité du lubrifiant ou de la force appliquée (cf figure 1.11).

Cependant, ces mécanismes se focalisent sur une échelle très locale et ne s'appliquent pas à l'ensemble du système. Pour cela, une approche plus globale a été entreprise via le concept du triplet tribologique. Ce dernier a été développé par Maurice Gaudet au milieu des années soixante-dix et vise à analyser l'accommodation du mouvement dans un système frottant en séparant ce dernier en trois parties (figure 27) [186] :

- Les premiers corps, c'est-à-dire les deux surfaces frottant l'une contre l'autre. Au niveau de l'articulation fémoro-acétabulaire, les premiers corps sont les cartilages de la tête du fémur et de l'acétabulum ou bien leur pendant prothétique dans le cas d'une arthroplastie. Dans certains cas particuliers, une seule des deux faces peut avoir été remplacée et un matériau artificiel va alors être en contact avec du cartilage.
- Le troisième corps, qui constitue l'interface entre les deux premiers. Le lubrifiant du système analysé ici est le liquide synovial, sain ou pathologique, et les différents composants additionnels que l'on peut y retrouver (cellules, particules, etc...).
- Le mécanisme, soit l'ensemble des conditions de mobilisation ou de résistance au mouvement du système, il s'agit dans le cas de la hanche du complexe musculo-ligamentaire qui en même temps met en mouvement l'articulation, mais également qui en limite les amplitudes.

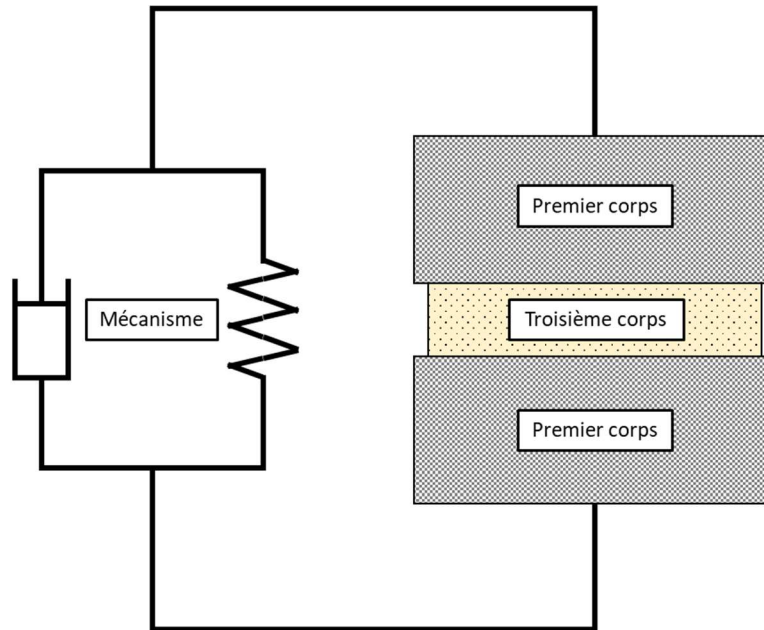


Figure 2.7 : Le concept du triplet tribologique.

Afin de reproduire le comportement véritable d'une prothèse implantée chez un patient, il convient que le test *in vitro* cherche à simuler au plus proche le triplet tribologique réel pour espérer retrouver des moyens d'accommodation et une usure similaires. Actuellement, les premiers corps sont très bien contrôlés car la fabrication des implants est identique pour ceux qui sont destinés à la mise sur le marché ou au test. Le mécanisme, comme vu au chapitre précédent, se rapproche du cycle de marche par la maîtrise de l'amplitude du mouvement et de la force normale appliquée, même s'il ne prend pas en compte les cas extrêmes auxquels pourrait être soumise la prothèse. Par contre, le troisième corps est très peu représentatif du liquide synovial, car seule sa composition en protéines est réglementée.

Afin d'expliquer comment les mécanismes d'usure s'appliquent au triplet tribologique, des modes d'accommodation des vitesses et des mouvements peuvent être définis. Ils vont tout d'abord l'être par leur site, l'endroit où ils s'appliquent :

- S_0 , le mécanisme, c'est-à-dire l'ensemble des éléments qui mettent en mouvement le système ou le limitent.
- S_1 et S_2 , les premiers corps, au sein desquels peut avoir lieu une transformation des matériaux.
- S_3 , l'intérieur du troisième corps, dont les propriétés mécaniques peuvent être modifiées, ou bien où les particules peuvent permettre de limiter l'usure des corps en contact.
- S_4 et S_5 , les interfaces, ou écrans, c'est-à-dire la première couche de troisième corps directement en contact avec les premiers.

Dans la suite de ce travail, plusieurs triplets tribologiques pourront être étudiés, pour chaque contact entre les différentes pièces d'un même implant, avec donc des sites différents et parfois les deux faces d'une même pièce. Pour éviter les incompréhensions, les sites S_1 et S_4 représenteront systématiquement la partie proximale du contact, c'est-à-dire le premier corps le plus proche de la racine du membre et sa surface. Au contraire, les sites S_2 et S_5 représenteront le premier corps distal et son interface avec le troisième corps, c'est-à-dire le plus proche de l'extrémité du membre.

Le mode d'accommodation (figure 2.8), ensuite, pourra être :

- une simple déformation élastique (M_0) qui revient à sa configuration initiale lorsque la sollicitation cesse ;
- une déformation plastique (M_1) lors de laquelle la nouvelle structure est conservée, comme par exemple après abrasion d'une surface par un matériau plus dur ;
- une fracturation (M_2) avec propagation de fissures, très présente dans le cas des matériaux durs ou en cas de défaut de fabrication au sein du premier corps, particulièrement retrouvé en cas d'usure de fatigue ;
- du cisaillement (M_3) lorsque le matériaux de la surface frottante, plutôt ductile, va perdre sa cohésion sous la contrainte puis voir différentes couches se former en son sein et glisser les unes sur les autres ;
- le roulement (M_4) dans lequel le troisième corps se rassemble en rouleaux et facilite le glissement en séparant les surfaces, par exemple dans le cas de grosses particules de polyéthylène issues d'une usure adhésive s'enroulant sur elles-mêmes au sein du contact.

Le cumul d'un site et d'un mode donne un mécanisme d'accommodation qui sera noté S_iM_j .

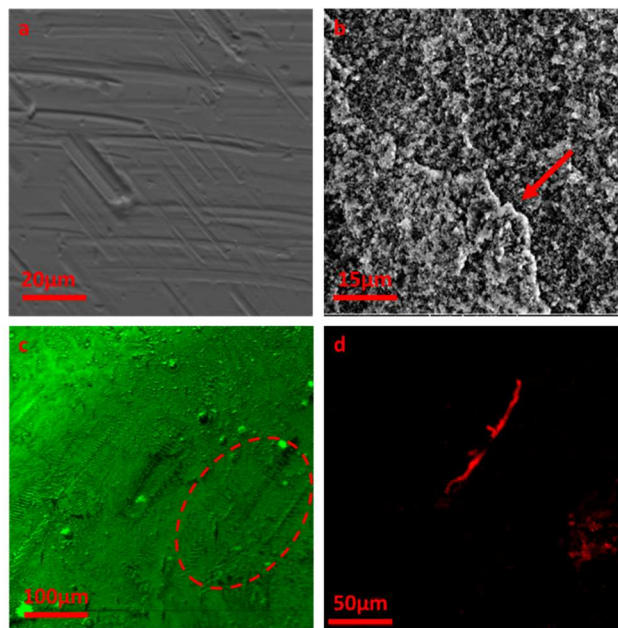


Figure 2.8 : les différents modes d'accommodation : a) déformation plastique M_1 d'une surface métallique, b) fracturation M_2 d'une surface en céramique, c) zones de cisaillement M_3 en surface d'un implant métallique et d) rouleau M_4 de polyéthylène dans un contact métal-PE

L'accommodation du mouvement, même si elle n'est pas forcément synonyme d'usure, va entraîner des modifications en surface des premiers corps, c'est-à-dire aux sites S_4 et S_5 . Les « transformations tribologiques de surface » (TTS) observées (stries, fissurations, arrachements de matière, étalements de troisième corps, modifications plastiques, ...) renseignent sur le mode d'accommodation, mais peuvent également remonter aux mécanismes d'usure, c'est-à-dire la manière par laquelle les surfaces vont perdre de la matière. Les particules ainsi créées peuvent ensuite entrer dans la composition du troisième corps ou alors être expulsées du contact, et donc du triplet tribologique, c'est à ce moment seulement que l'on parlera d'usure.

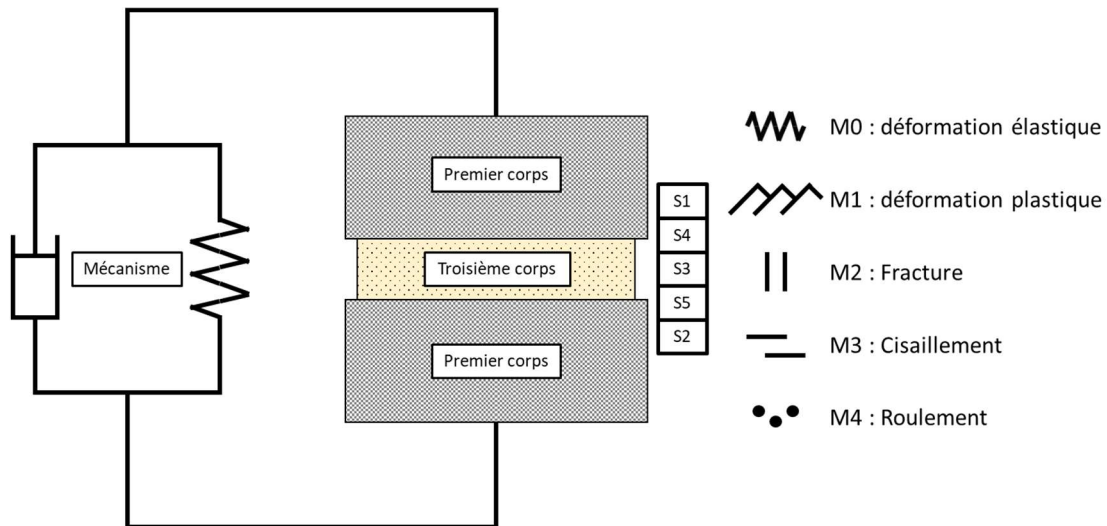


Figure 2.9 : sites et modes d'accommodation au sein du triplet tribologique

Au sein de ce triplet tribologique, le troisième corps n'est pas fixe, qu'il soit liquide ou solide. Il va migrer au sein du système, format plusieurs flux qui peuvent être définis de la façon suivante (figure 2.10) :

- Q_s , le débit de source interne, qui correspond au troisième corps issu des deux premiers, par exemple la poudre de craie créée lors du frottement sur le tableau.
- Q_{es} , le débit source externe, correspondant au troisième corps entrant dans le système, comme par exemple le sable projeté à l'avant des roues de train pour améliorer les performances de freinage.
- Q_i , le débit interne, c'est-à-dire le déplacement du lubrifiant au sein du contact durant le frottement.
- Q_e , le débit d'éjection, correspondant au lubrifiant éjecté du contact et qui se décompose en deux flux :
 - Q_r , le débit réinjecté dans le contact,
 - et Q_w , le débit d'usure, c'est-à-dire les particules définitivement éjectées du contact.

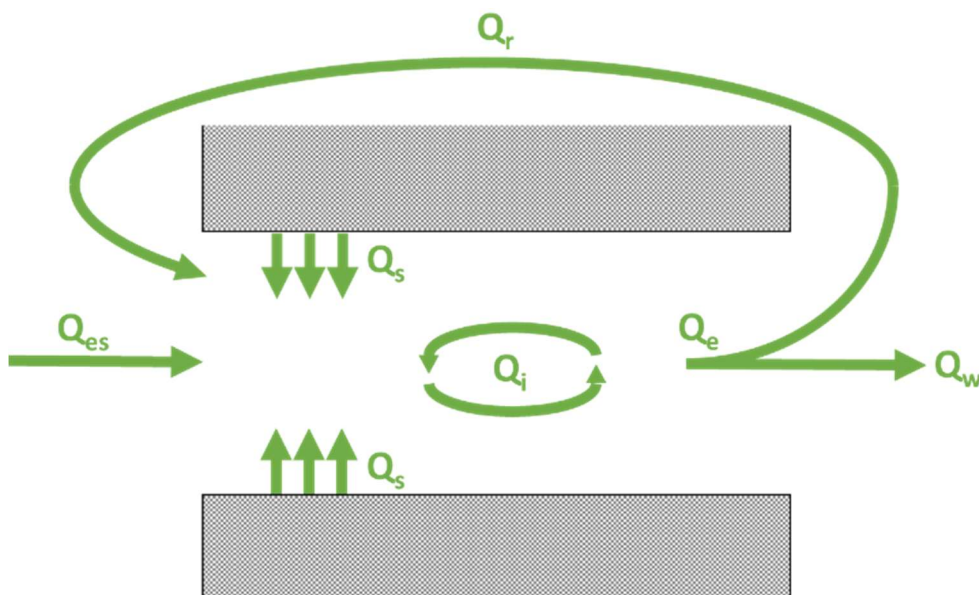


Figure 2.10 : les différents flux de lubrifiant au sein du triplet tribologique

B. Exemple d'analyse d'implant : la prothèse à simple mobilité métal-UHMWPE

La prothèse de hanche simple mobilité à couple de frottement métal-polyéthylène est le *gold standard* de la prothèse de hanche. Elle est un exemple sur la manière avec laquelle les différentes techniques d'imagerie (décrites dans le chapitre suivant) peuvent permettre de comprendre la tribologie du contact au sein d'une articulation.

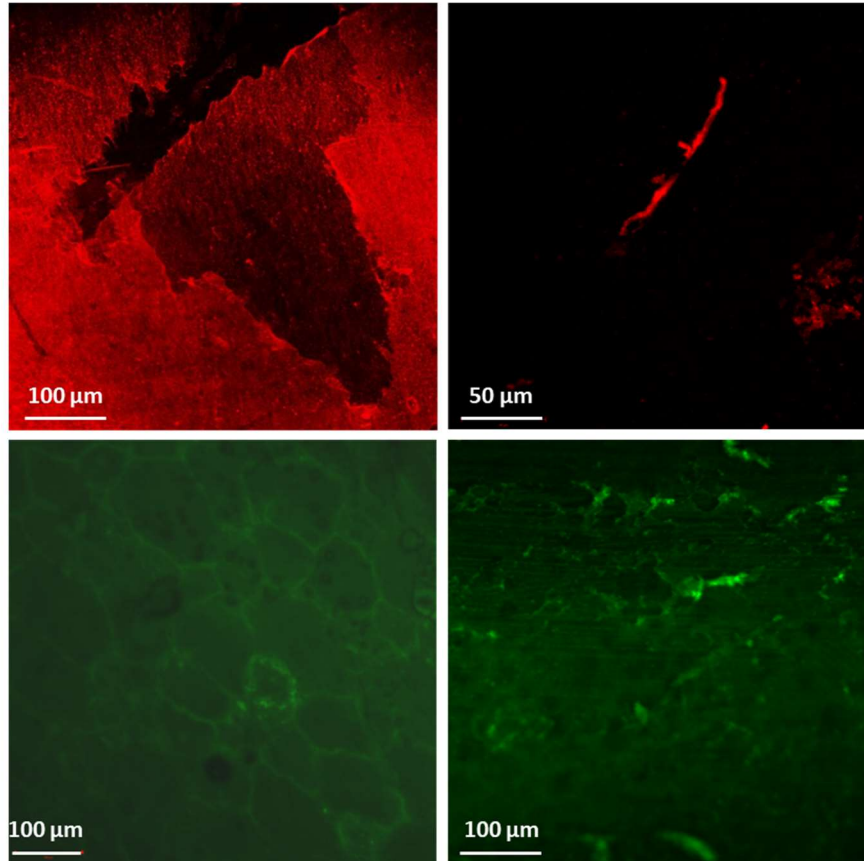


Figure 2.11 : images montrant les TTS sur la tête métallique d'un implant à simple mobilité (en haut), sur sa cupule en polyéthylène (au bas)

Les résultats (figure 2.11) montrent tout d'abord que la quasi-totalité de la zone de frottement de la tête métallique est recouverte d'une couche de transfert en polyéthylène, visible en rouge sur la première image. Ce serait cette couche qui protégerait le métal de l'usure et le polyéthylène, moins dur, est ainsi le matériau qui s'use le plus dans ce genre d'implant. Cette couche stabiliserait l'usure après un temps de rodage juste après l'arthroplastie. Des morceaux de cette couche peuvent être arrachés en s'enroulant sous l'effet des va-et-vient de l'articulation et former des rouleaux protégeant encore plus les surfaces (S_4M_4), comme visible sur l'image en haut à droite prise en bordure de la zone de frottement. Au niveau de la zone de frottement de la cupule, le polyéthylène apparaît sous un aspect marbré typique du polyéthylène plastifié. Cette transformation, sous l'effet de la pression et de l'échauffement dû au frottement, se traduit par la création d'une zone plus dense dans la couche superficielle du polyéthylène qui va ensuite être délaminiée sous l'effet d'un mécanisme d'usure adhésive et former de gros flocons de plusieurs dizaines de micromètres de large, comme visible sur l'image en bas, à droite. Ce sont ces derniers qui vont ensuite former la couche de transfert adsorbée sur la tête.

Des analyses de la membrane synoviale (figure 2.12) permettent ensuite de suivre le devenir de ces particules une fois éjectées du contact. Les particules de polyéthylène sont facilement visibles au microscope optique, souvent phagocytées par des cellules du système

immunitaire ou bien libre au sein de tissus fibreux, alors que celles en métal, plus petites, sont retrouvées en microscopie électronique à balayage.

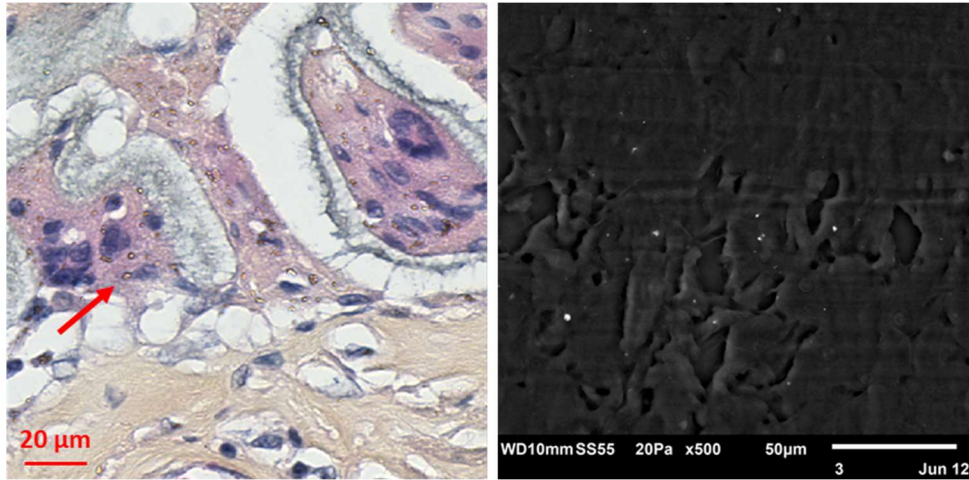


Figure 2.12 : coupe d'une membrane synoviale d'un patient porteur d'un implant métal-PE à simple mobilité montrant des particules de polyéthylène au sein de cellules polynucléaires, observées au microscope optique (à gauche) et des particules métalliques observées en microscopie électronique.

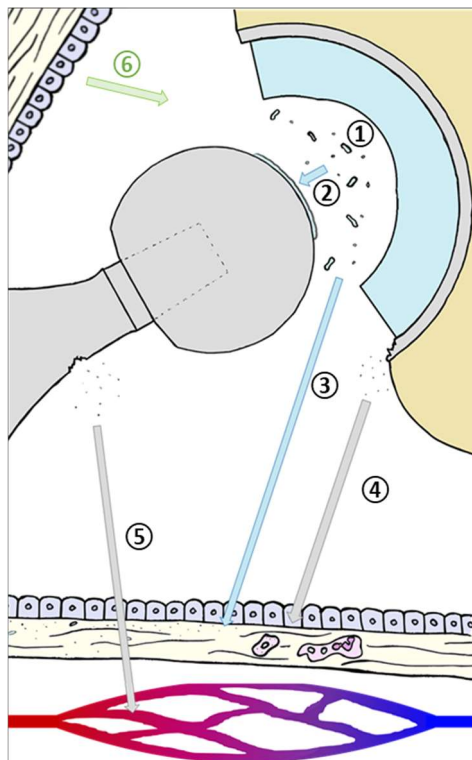


Figure 2.13 : schéma récapitulatif des prothèses à simple mobilité métal-polyéthylène

Les résultats obtenus permettent de résumer ainsi le devenir des implants chez les patients (figure 2.13) :

- ① sous l'effet de la charge et de l'échauffement dus au frottement, la couche superficielle du polyéthylène se plastifie et finit par être délaminiée sous l'effet d'un phénomène d'usure adhésive.
- ② ces particules peuvent alors venir se déposer sur la tête et former une couche de transfert uniforme sur la zone de frottement, ce qui la protège de l'usure. Cette dernière peut être arrachée par endroits et former des rouleaux de plusieurs dizaines de micromètres de long.

- ③ ces particules peuvent également être éjectées du contact, elles se retrouvent alors dans l'espace articulaire avant de migrer dans la membrane synoviale, où elles peuvent être captées par les cellules du système immunitaire.
- Des particules métalliques peuvent également être émises, au niveau de la tête ou du conflit fémoro-acétabulaire, elles vont alors soit être arrêtées par la membrane synoviale pour les plus grosses ④ soit diffuser jusque dans la circulation générale avec des risques de pathologies systémiques ⑤
- ⑥ en permanence, la membrane synoviale filtre le sérum sanguin et synthétise le liquide synovial.

C. Le protocole MiNaPUIH

Pour pouvoir proposer des adaptations du protocole de test, il a fallu commencer par récupérer des implants ayant frotté *in vivo* pour les étudier avant de pouvoir proposer des pistes d'amélioration. Mené en collaboration avec les hospices civiles de Lyon, et plus particulièrement le service de chirurgie orthopédique et de médecine du sport de l'hôpital de la Croix-Rousse (dirigé par le professeur Elvire Servien) et celui de chirurgie orthopédique et urgences traumatologiques du membre inférieure de l'hôpital Edouard Herriot (dirigé par le professeur Frédéric Rongieras), le protocole Minéralo-Nano-Pathologies : Usure des Implants de Hanche (MiNaPUIH) a également pour but de mieux comprendre l'impact de l'usure des implants de hanche sur les tissus périprothétiques (figure 2.14). L'analyse de ces implants et des tissus biologiques récupérés lors de la reprise chirurgicale devra permettre de comprendre les défauts des tests *in vitro* d'usure sur simulateur et la manière d'adapter ces derniers pour rendre leur fonctionnement plus physiologique.

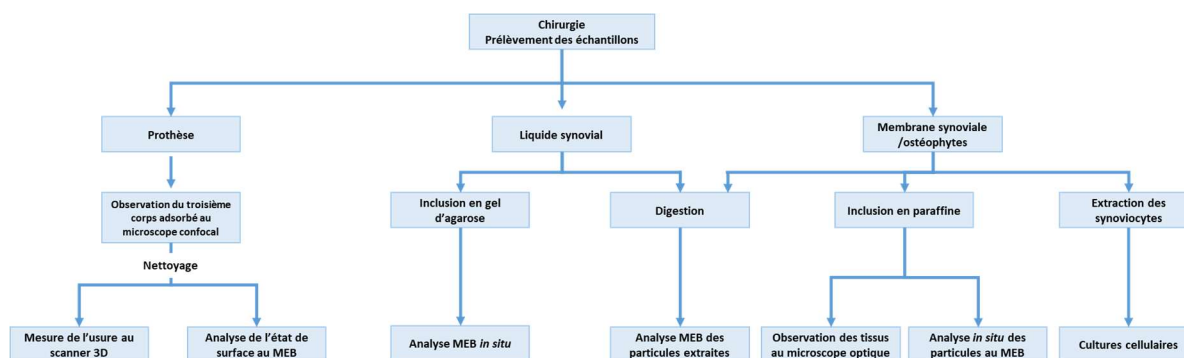


Figure 2.14 : représentation schématique de l'étude MiNaPUIH.

Le protocole doit permettre d'inclure 135 patients en sept groupes : quatre groupes « test » majeurs de 25 patients chacun pour lesquels on aura retiré une prothèse à couple métal-polyéthylène simple mobilité, métal-polyéthylène double mobilité, céramique-polyéthylène simple mobilité ou céramique-polyéthylène double mobilité, deux groupes « test » mineurs de 5 patients chacun opérés pour une reprise de prothèse de hanche céramique-céramique ou métal-métal, qui sont comparés à un groupe de 25 patients témoins opérés pour la pose d'une première prothèse de hanche. Les témoins sont des patients dont la hanche est pathologique, et non saine car une arthroplastie est toujours entreprise sur un terrain pathologique et inflammatoire, qui doit donc servir de base pour étudier les modifications apportées aux tissus par l'exposition aux implants et à leurs particules d'usure et pour définir les nouvelles normes de test des implants. Le protocole a mis du temps à être lancé avec une durée d'un an entre le début de la thèse et l'accord du comité de protection des personnes, puis l'arrêt du bloc opératoire pendant les premières phases de la pandémie à COVID-19 a encore limité le nombre de patients pouvant être inclus, malgré l'ouverture du deuxième centre à l'hôpital Édouard Herriot. Plusieurs autres implants issus de dons spontanés ou de collaborations avec

des industriels ont donc également été étudiés même s'ils n'étaient pas accompagnés de prélèvements biologiques. Pour ne pas les confondre, les implants issus du protocole MiNaPUIH seront désignés par des numéros et ceux issus d'autres sources le seront par des lettres. La liste complète des implants étudiés est disponible en annexe I.

Le protocole MinaPUIH permet donc d'analyser la totalité du triplet tribologique articulaire après la pose d'un implant, mais également chez des patients témoin venant pour une première arthroplastie. L'ensemble des données récoltées permettra de mieux comprendre le fonctionnement de ces systèmes ainsi que les liens entre les SiMj et l'usure pour les types d'implants étudiés.

Troisième partie. Développement des méthodes

« *L'homme est un apprenti, la douleur est son maître, nul ne se connaît tant qu'il n'a pas souffert* »

Alfred de Musset, *La nuit d'octobre*, 1837

Afin d'adapter les protocoles d'analyse des implants et de définir les mécanismes tribologiques qui régissent leur usure, plusieurs méthodes déjà existantes ont été mises en relation, alors que d'autres ont été développées et adaptées au sujet de recherche. Elles peuvent être séparées en plusieurs groupes :

- l'analyse des premiers corps, permettant de détecter les transformations tribologiques de surface et de mesurer l'usure massique ou volumique ;
- l'analyse du troisième corps, permettant de retrouver les particules, ions et composés issus des matériaux de l'implant au sein du lubrifiant pour mieux comprendre les mécanismes d'usure ayant conduit aux TTS observées ;
- l'étude de l'environnement biologique pour observer l'impact de ces émissions sur les tissus biologiques ;
- les méthodes de validation des résultats obtenus.

A. Méthodes d'analyse des premiers corps

Le but de l'étude des premiers corps était donc de déterminer leur usure, mais également la manière dont ils s'usent. Pour conserver au maximum les TTS et éviter de les détruire, les implants récupérés au bloc opératoire ont tout d'abord simplement été immergés deux semaines dans un bœcher contenant du tampon phosphate (*phosphate buffer saline*, PBS) et un peu d'azoture de sodium pour éviter le développement de bactéries et de champignons. Ce délai était imposé par le protocole MiNaPUIH car l'étude des échantillons était interdite si le caractère septique de l'articulation était prouvé, ce temps d'attente avait donc été mis en place pour attendre la réponse au test bactériologique pratique lors de la chirurgie.

Afin de développer un protocole d'analyse des implants qui ne se limite pas à la mesure de l'usure volumique et/ou massique, plusieurs techniques existant dans la littérature ont été comparées (tableau 3.1). Elles ne sont cependant que rarement utilisées de concert, ne permettant pas de les comparer sur les mêmes implants.

La plupart des études suivent les normes ISO et ne mesurent que la perte de masse ou de volume. En orthopédie, les chirurgiens essaient aussi d'estimer l'usure grâce à l'enfoncement de la tête fémorale dans la cupule polyéthylène, mesurable par radio, ce qui permet d'avoir une idée de l'usure *in vivo* de l'implant et d'envisager en cas de besoin une chirurgie de reprise. Cependant, cela permet de mesurer l'usure et donc d'estimer une durée de vie en cas d'absence de pathologie due aux particules, mais pas d'étudier la tribologie des différents implants. Les articles qui s'y intéressent utilisent des techniques d'imagerie et de rugosimétrie pour l'étude des surfaces usées, mais utilisent également le scanner tridimensionnel, comme dans la norme ISO, mais en cherchant à identifier les zones d'intérêt à explorer plus en détail et non simplement comme moyen d'obtenir une valeur d'usure volumique.


Etude	Méthode utilisée	Résultats	Avantages/limites
 ISO 14242-2 [144]	Nettoyage et pesée à sec	-	Norme ISO pour la mesure de l'usure des prothèses
	Scanner tridimensionnel	-	Le nettoyage de l'implant retire la couche de troisième corps adsorbé sur les implants
[3]	Rugosimètre mécanique	Rugosité et usure faibles à l'apex de la prothèse mais faisant une collerette sur son bord.	S'intéresse aux implants double-mobilité.
	Scan 3D à palpeur	Stries d'usinage visibles en dehors de la colerette	
[159]	Mesure sur radiographie	Environ -0,15mm/an, une forte usure est liée à un fort taux d'ostéolyse	Ne s'intéresse pas aux différents types de PE, très faible précision
[150]	Pesée/volume	Usure Métal-PE > Cer-PE > Métal-Métal > Cer-M > Cer-Cer	Revue bibliographique de nombreuses études sur l'usure selon la norme ISO, et sur de nombreux matériaux
[29]	AFM, scan 3D, MEB, pesée	Lubrifiant ISO : PE>XPE>XPE vit Lubrifiant bio. : PE>XPE=XPE vit	Comparaison de l'usure des différents types de PE <i>in vitro</i> pour des implants double mobilité, les résultats sont différents avec un lubrifiant biomimétique.

Tableau 3.1 : Différentes techniques référencées d'analyses de l'usure

Ce travail cherchera donc à utiliser ces différentes techniques, à comparer leurs avantages et inconvénients et à les appliquer sur différents types d'implants ayant frotté *in vivo* dans le but d'identifier celles qui sont le plus pertinentes pour anticiper les problèmes biologiques induits par les particules d'usure. Afin de ne pas faire disparaître les transformations tribologiques de surface, les couches de transfert adsorbées en surface des premiers corps et les particules, les implants seront nettoyés progressivement au cours de leur cycle d'analyse, en fonction du degré de propreté nécessité par la technique utilisée. Il s'agit d'éviter les limitations du protocole recommandé par la norme ISO qui cherche à avoir les implants les plus propres possibles par des nettoyages successifs au détergent et des séchages sous vide pour limiter au maximum les biais lors de la pesée, ce qui va cacher les traces pouvant remonter au mécanisme d'usure.

1. Microscopie confocale à fluorescence

Une fois ce délai écoulé, la microscopie confocale à fluorescence a été la première technique utilisée, sur des implants simplement rincés à l'eau pure. Elle a été réalisée à l'aide d'un microscope LSM 700 (Zeiss, Jena, Allemagne), qui permet l'émission laser à quatre longueurs d'onde : 405, 488, 555 et 639 nm. Pour identifier plus facilement les matériaux observés, les couleurs des images ont été définies en fonction de la longueur d'onde utilisée : bleue à 405nm, verte à 488nm, rouge à 555 nm et rose à 639 nm. Les matériaux observés réagissent différemment en fonction de la longueur d'onde du laser utilisé et de leurs propriétés de fluorescence ce qui permet de confirmer en partie la composition des surfaces et des particules observées. Cependant cette technique sert principalement à observer les dépôts de troisième corps sur les surfaces plus que les premiers corps eux-mêmes, qui restent cachés sous une couche de transfert constituée de particules et de lubrifiant mêlés. Pour les implants analysés, le premier laser utilisé a été celui à 488 nm car il permet de visualiser tous les matériaux, de repérer les TTS et les particules (figure 3.1.a). Une fois la zone d'intérêt identifiée, le laser à 555 nm a permis de voir quelles particules et zones de la couche de transfert sont constituées de polyéthylène et de protéines, qui apparaissent alors en rouge (figure 3.1.b). En cas de quantité trop importante de protéines, par exemple si l'implant n'a pas été suffisamment rincé, l'image peut montrer un fond rouge intense qui va alors cacher les plus petites particules et nécessiter un post-traitement de l'image. Pour séparer les particules

de polyéthylène des agglomérats de protéines, une dernière image peut être nécessaire avec le laser à 405 nm (figure 3.1.c), seul l'UHMWPE étant fluorescent à cette longueur d'onde. Cependant, certains des polyéthylènes les plus récents ne sont pas non plus fluorescents à cette longueur d'onde, il est alors difficile d'en identifier les particules.

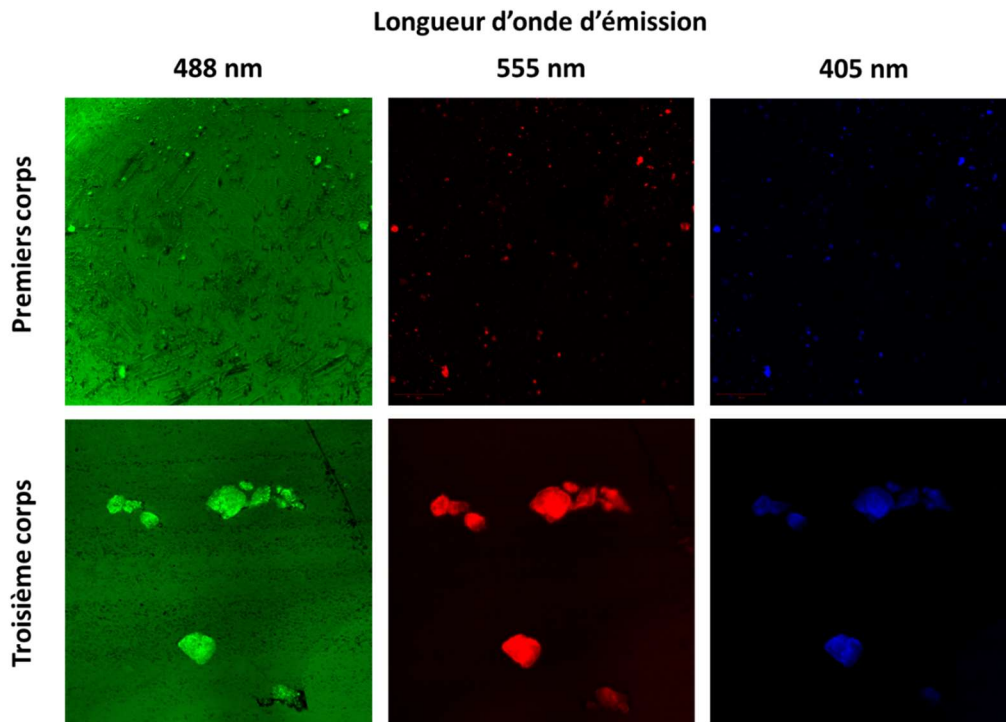


Figure 3.1 : observation de la surface d'une tête métallique en microscopie confocale et du liquide synovial sur un filtre papier

Même si les lasers à 555 et 405 nm permettent tous deux de ne voir que le polyéthylène, c'est celui à 555 nm qui a été utilisé dans la suite de cette étude car les propriétés de fluorescence du matériaux lui donnent un pic d'émission beaucoup moins large à cette longueur d'onde et d'une intensité plus importante (figure 3.2). Cela permet d'être plus spécifique et d'avoir des images de meilleure qualité.

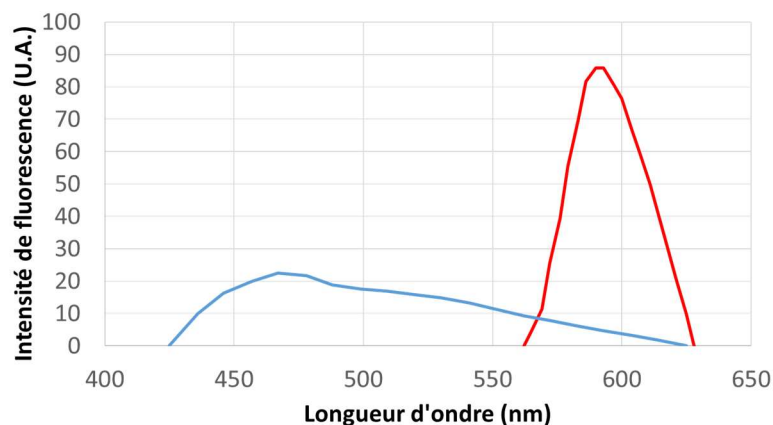


Figure 3.2 : spectre d'émission du polyéthylène pour une excitation à 555 nm (en rouge) et à 405 nm (en bleu)

Toutes les images ont été prises avec le logiciel ZEN 2 du fabricant puis, en cas de besoin de post-traitement, retouchées avec le logiciel libre de droit ImageJ. Afin de faciliter l'observation des TTS, il est alors possible de modifier le contraste et la luminosité des images

via ImageJ en cas de faible fluorescence des matériaux ou de flou causé par un fort taux de protéines dans la couche adsorbée (figure 3.3).

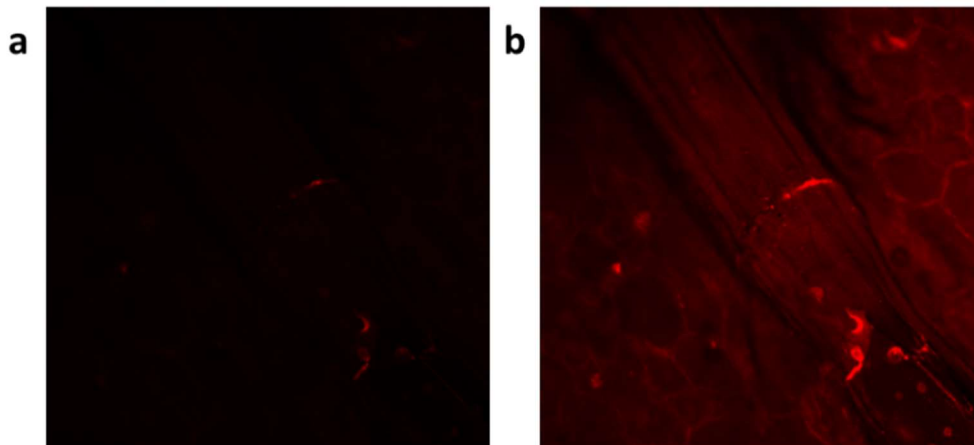


Figure 3.3 : Observation de la surface d'une cupule en polyéthylène en microscopie confocale avec un laser à 555 nm a. avant et b. après augmentation du contraste

Le matériel et la technique utilisés permettent de détecter des particules jusqu'à 150 nm.

2. Microscopie électronique à balayage

Les implants étaient ensuite rincés une seconde fois à l'aide d'éthanol pour retirer le maximum de troisième corps organique pour éviter sa vaporisation sous la faible pression qui régnait dans la chambre du microscope. Le LaMCoS est équipé d'un modèle Quanta 600 (FEI, Hillsboro, USA) couplé à une sonde EDS-SDD X-Max[®] (Oxford Instruments, Abingdon, UK) et au logiciel INCA Energy (Oxford Instruments), et cette technique va de son côté s'intéresser beaucoup plus aux surfaces des premiers corps, même si les implants ne sont pas nettoyés totalement pour essayer de conserver au maximum la couche de transfert et les particules. L'utilisation du mode environnemental du microscope, qui permet de ne pas faire le vide total au sein de la chambre mais de conserver une faible pression de vapeur d'eau, permet d'observer aussi des implants en céramique malgré la faible conductivité du matériau. Après identification des zones d'intérêt, la sonde EDS permet d'analyser la composition élémentaire des différentes particules observées, mais également celle des premiers corps dont la composition exacte n'est pas toujours connue pour les pièces métalliques. Tout comme la microscopie confocale, la précision de MEB est de 150 nm en mode environnemental et avec des échantillons qui peuvent être de mauvais conducteurs comme la céramique et les polymères.

3. Scanner tridimensionnel

Afin de déterminer les zones qui ont le plus perdu ou gagné de matière, les explants, les prothèses testées *in vivo* et des implants neufs ont été scannés à l'aide d'un palpeur mécanique Contura (Zeiss, Jena, Allemagne) possédant une tête en rubis synthétique, puis les nuages de points ainsi obtenus ont été traités à l'aide des logiciels de la suite Polywork (InnovMetric, Québec, Canada). La norme ISO 14242-2 [144] exige pour calculer l'usure de soustraire le volume d'un maillage obtenu après n cycles à celui issu du scan initial avant frottement, or pour les implants ayant été récupérés après la chirurgie il n'est pas possible d'avoir leur volume initial exact. Un autre biais existe car les tailles d'implants sont données au millimètre près par le fabricant, sans indication quant au jeu de fonctionnement permettant l'emboîtement des deux pôles ni quant à la tolérance en termes de diamètre et de rugosité. Les seules données sont celles du leader mondial des implants céramique, Ceramtec[®], qui annonce dans ses brochures publicitaires une rugosité moyenne Ra de 2 nm et une tolérance

d'1 μm pour ce qui est de la variation de sphéricité [136]. La précision du capteur utilisé est calculée par la formule $p = 1,5 + L/350$ avec p en μm et L en mm, soit environ 1,6 μm dans le cas des implants étudiés, soit de l'ordre de grandeur des variations de sphéricité annoncées par le fabricant. Il est donc possible d'identifier des zones d'usure mais pas les TTS ni de mesurer la rugosité des surfaces. Le scan se fait en continu avec un déplacement du capteur en spirale du bas de l'implant vers le haut, en frottant le long de la pièce, des artefacts peuvent alors être repérés sur la reconstruction 3D lorsqu'une saleté reste accrochée à la tête en rubis, donnant une ligne horizontale plus épaisse mais facilement identifiable (Figure 3.4). L'ensemble des résultats est donné selon une échelle de couleur allant du violet (zone d'usure maximale) au rouge (zone présentant le plus de gain de matière), mais aucune comparaison ne peut être faite entre deux images en se fiant uniquement à la couleur, car l'échelle est normalisée en fonction des valeurs retrouvées sur chaque échantillon.

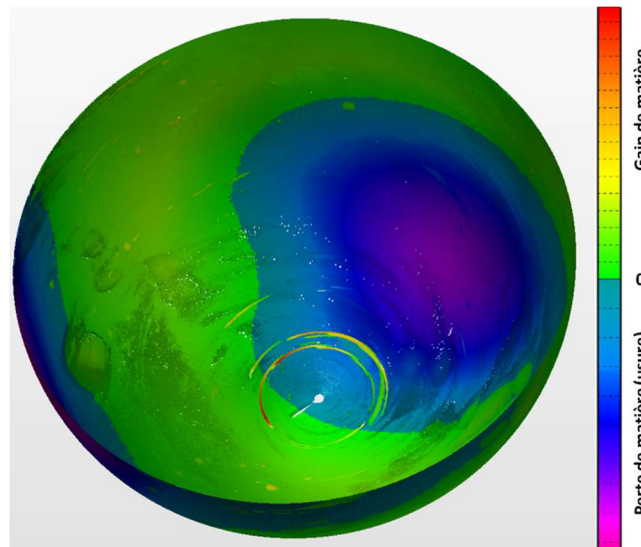


Figure 3.4 : Scan 3D du *metal-back* de l'implant n°4 montrant des artefacts dus à la saleté et échelle colorimétrique utilisée

4. Rugosimétrie

Le scanner tridimensionnel n'étant pas assez précis, des mesures de rugosimétrie ont été menées pour préciser l'état de surface dans les zones usées ou non des implants. Cette technique a été réalisée à l'aide d'un rugosimètre laser Altisurf[®] 500 (Altimet, Thonon-les-Bains, France) avant un traitement des données grâce au logiciel MountainsMap[®] (DigitalSurf, Besançon, France), et permet de mesurer des profils de rugosité linéaire ou surfaciques d'un échantillon. Les résultats sont beaucoup plus précis que ceux obtenus à l'aide du scanner tridimensionnel, mais la surface étudiée beaucoup plus faible, d'où la nécessité d'identifier au préalable les zones d'intérêt. La durée de mesure étant très importante, seuls des profils en deux dimensions seront analysés. De plus, seuls les implants en céramique ont été analysés du fait d'une faible disponibilité de la machine.

La rotondité importante des pièces oblige également à faire un choix entre précision de mesure et longueur ou surface mesurée lors de la sélection du capteur, car le laser de la machine ne peut pas focaliser correctement sur tous les points en cas de différence de hauteur trop importante sur la longueur du profil. Les zones à analyser ont d'abord été repérées à l'œil nu car, lors du frottement, la surface de contact est dépolie et facilement identifiable (figure 3.5). Les mesures ont ensuite été réalisées une première fois avec le capteur à faible résolution pour étudier des profils de quelques millimètres de long et avant de « zoomer » sur les zones d'intérêt à l'aide du deuxième capteur dont la précision est de 80nm avec une

rugosité minimale mesurable de 30 nm mais ne tolérant qu'une Rz de 300 μm (différence de hauteur entre le point le plus haut et le point le plus bas). Dans le cadre de ce travail, plusieurs zones ont été analysées : les zones non frottées pour étudier l'état de surface initial du matériau, les zones frottées ayant perdu du volume et celles en ayant gagné dans le cas des inserts PE des prothèses double mobilité.

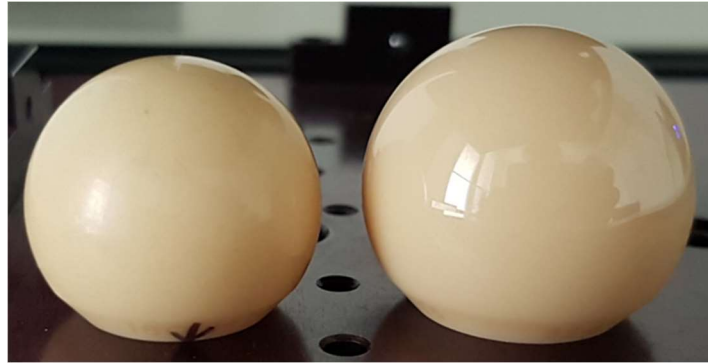


Figure 3.5 : Têtes de PTH en alumine neuve à droite et dépolie à gauche

B. Méthodes d'analyse du troisième corps

Le troisième corps présent dans le système articulaire est de deux types : un troisième corps biologique, le liquide synovial, et un troisième corps solide, les particules d'usure des implants, qui se mêlent pour lubrifier le contact. L'étude du lubrifiant suivait deux idées maîtresses : tout d'abord analyser la composition de sa partie biologique pour pouvoir la comparer à celle du sérum bovin dilué utilisé dans les tests ISO, puis ensuite détecter en son sein les particules d'usure et autres éléments relargués par les implants pour en comprendre la tribologie.

Actuellement, les techniques utilisées et validées par les normes internationales consistent toutes à digérer le tissu ou le lubrifiant puis à isoler les particules d'usure qui peuvent y être retrouvées (tableau 3.2). Six d'entre elles sont validées par la société américaine pour les tests et les matériaux (*American Society for Testing and Materials*, ASTM) et seulement deux par l'organisation internationale de normalisation (*International Organization for Standardization*, ISO). Cependant, ces méthodes possèdent toutes des limites, et peuvent se regrouper en trois catégories :

- les techniques aux bases fortes, très efficaces dans la digestion du tissu et permettant d'isoler facilement les particules de PE, mais dénaturant les particules métalliques ;
- les techniques aux acides forts, ne permettant de récupérer que certaines particules, métalliques ou PE, en fonction du type d'acide utilisé ;
- les techniques enzymatiques ou aux bases faibles ne dénaturant pas ou très peu les particules mais dont le réactif n'est pas suffisamment puissant pour digérer les membranes synoviales les plus dures, les tissus ayant été fixés à l'aide de formaldéhyde ou ceux ayant été inclus en bloc de paraffine.

A ces techniques validées par les normes internationales a été rajoutée la digestion à l'hypochlorite de sodium, méthode maîtrisée par la société MINAPATH et utilisée de manière routinière pour isoler les corps asbestosiques du tissu pulmonaire dans le diagnostic des maladies professionnelles dues à l'amiante.

Le but de ce travail sera de développer une technique qui, idéalement, ne présenterait pas les mêmes limitations, ou au minimum qui possède des avantages recoupant les limites des techniques actuelles.









Réactif	Indication	Durée	Avantages/limites	Référence	Validation
<i>Papaine</i>	Tissus souples	2 jours	Pour les tissus les plus tendres, non fibreux (poumon par exemple)	[187]	
<i>Bases fortes et protéases</i>	Tissus peu fibreux	1 semaine	Attaque les particules métalliques mais permet de retrouver de très petites part. de PE	[188] [189]	
<i>Acide nitrique</i>	Tissus résistants ou précédemment inclus	3 jours	Possible sur les tissus les plus durs. L'acide nitrique attaque le PE		
<i>Hydroxyde de sodium</i>	Tissus, liquide synovial, lubrifiant de simulateurs	1 jour	Mêmes soucis que les bases fortes avec protéases		 
<i>Potasse</i>	Lubrifiant de simulateurs uniquement	4 jours	Mêmes soucis que les bases fortes avec protéases		
<i>Acide chlorhydrique</i>	Lubrifiant de simulateurs uniquement	½ journée	Recommandé uniquement pour les particules de polyéthylène		 
<i>Hypochlorite de sodium</i>	Tissus mous	1 jour ½	Utilisé par MINAPATH sur le poumon. Ne fonctionne pas sur les membranes synoviales		

Tableau 3.2 : techniques existantes pour l'isolation des particules d'usure dans les tissus

1. Dosage des acides gras

Comme vu précédemment, seule la concentration en protéines doit être contrôlée dans le lubrifiant pour respecter la norme ISO car « elle conduit raisonnablement à des mécanismes et à des taux d'usure physiologiques avec divers matériaux dans une variété de simulateurs de hanche » [21]. Ainsi, dans le cadre des tests, il s'agit en général de sérum de veau dilué d'un facteur de 2,2 pour respecter la concentration de 30 g.l⁻¹ demandée. Cependant, les précédents travaux de l'équipe ont montré la capacité des lipides à former des assemblages avec les autres composants du liquide synovial pour assurer la lubrification de l'articulation. Il a donc été décidé de chercher à déterminer la concentration en différents acides gras dans les queues lipidiques pour créer un lubrifiant biomimétique plus proche du liquide synovial à partir de sérum de veau dilué.

Pour ce faire, des liquides synoviaux non souillés de sang lors de la chirurgie et issus de différents protocoles en collaboration avec les HCL ont été analysés. Après extraction des lipides, ces derniers ont été séparés par chromatographie sur couche mince en différentes classes (triglycérides, phospholipides, esters de stérols et stérols) puis les phospholipides ont à nouveau été séparés selon leur polarité. Après transméthylation des lipides, ils ont été séparés par chromatographie en phase gazeuse et leur concentration a été mesurée. L'ensemble du protocole est disponible en annexe II.

2. Digestion alcaline

Des essais de digestion alcaline de lubrifiant de simulateur ont été réalisés afin de comparer cette technique recommandée par les normes internationales aux autres qui ont été choisies pour ce travail et valider ce dernier. Ce lubrifiant a été choisi car il était disponible en grande quantité après des tests de frottement réalisés en collaboration avec la société Tornier et le laboratoire Endolab sur des implants double-mobilité à tête chrome-cobalt, ce qui permettait d'avoir plus de matière à traiter qu'en utilisant les très faibles échantillons de liquide synovial récupéré dans le cadre du protocole MiNaPUIH. De la soude à 5 M a tout d'abord été ajoutée à trois échantillons de lubrifiant issus de trois postes différents de la machine de test, ils ont ensuite été laissés à incuber trois heures à 65°C. A l'issue, le contenu du tube a été filtré sur deux filtres successifs dont les pores mesuraient 2 puis 0,05 μm , et ces derniers ont été observés au microscope électronique à balayage pour identifier les débris des implants. Contrairement aux recommandations, la visualisation a eu lieu en mode « composition » et le filtre n'a pas subi de dépôt d'or ou de carbone, les particules de polyéthylène ne sont donc pas visibles car elles ne peuvent être différenciées des filtres, dont la composition est elle aussi forte en carbone. Cependant, l'absence de dépôt d'or rend possible l'usage de la sonde EDS pour l'analyse de la composition des particules. De plus, en l'absence de matériel d'ultracentrifugation au laboratoire, il aurait été impossible de séparer les différents types de particules selon les recommandations.

Les résultats de la digestion alcaline réalisée par Inès Essefi dans le cadre de son master [29] (figure 3.6) confirment les effets néfastes de cette technique sur les particules de polyéthylène alors que la norme ISO indique que seuls les éléments métalliques sont attaqués par les bases. Alors que plus de 90% des particules dépassent la taille d'un micromètre lors de leur observation au sein d'un gel d'agarose (confère paragraphe suivant), elles représentent moins d'1% des particules après digestion.

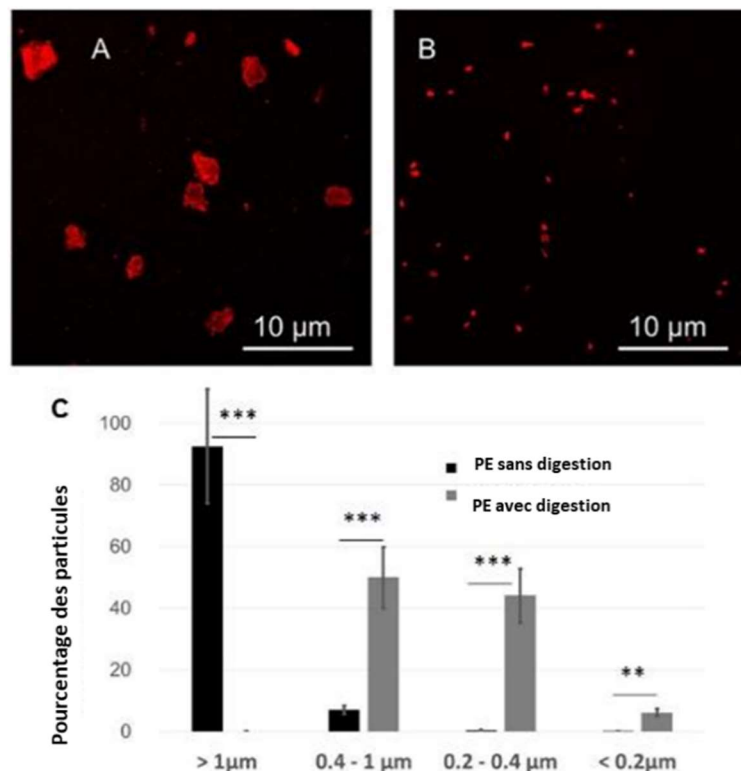
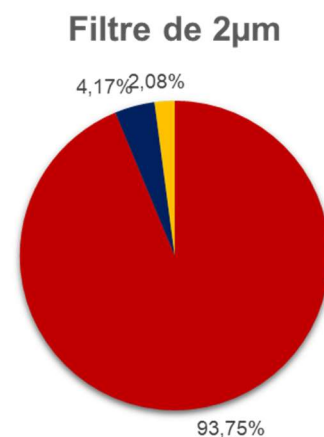


Figure 3.6 : taille des particules de polyéthylène issues d'un test de frottement a. sans et b. avec un protocole de digestion alcaline. c. histogramme des tailles mesurées [29]

Les résultats de l'analyse EDS des filtres après digestion (tableau 3.3) montrent tout d'abord la présence d'une seule particule clairement identifiable comme provenant de la tête, car contenant du cobalt malgré la présence également de nickel. En effet, celles contenant du chrome peuvent être rattachées soit à l'alliage chrome-cobalt de la tête, soit à l'acier inoxydable fer-chrome-nickel du *metal-back*. Cela confirme la très faible usure des têtes des implants double mobilité comme remarqué dans la partie précédente, le très fort taux de chrome retrouvé en ICP-MS dans le liquide synovial des patients porteurs du même design d'implant pouvant également confirmer que l'usure se fait au niveau de ce contact selon un mécanisme de fretting-corrosion libérant des ions et non des particules visibles au MEB. Les particules issues du *metal-back*, pour leur part, sont les plus nombreuses et d'une taille pouvant aller de quelques dizaines de nanomètres à plusieurs micromètres, très facilement reconnaissables par leur composition. Leur proportion est supérieure sur le filtre à 2 μm mais cette différence est due surtout à la faible taille des particules de titane issues de la tige qui sont toutes de taille nanométrique. La présence de ces dernières dans le lubrifiant est révélatrice d'une usure au niveau du cône morse reliant la tête au col de l'implant. En effet, les amplitudes de mouvement de la machine ne permettent pas de mettre en contact la tige et le *metal-back* comme lors du conflit fémoro-acétabulaire retrouvé sur les implants ayant frotté *in vivo*.

Filtre de 2 μm				
Origine	Matériau	Nombre		Proportion
Metal Back	FeCrNi	15	45	93,75%
	FeCr	3		
	FeNi	14		
	CrNi	1		
	Fe	6		
	Ni	6		
?	Cr	2	2	4,17%
Tête	CoNi	1	1	2,08%
TOTAL		48		100,00%



Filtre de 0,05 μm				
Origine	Matériau	Nombre		Proportion
Metal Back	FeCrNiMn	1	31	50,00%
	FeCrNi	10		
	FeNi	3		
	CrNi	4		
	Fe	6		
	Ni	7		
?	Cr	9	9	14,52%
Tige	TiAlPtVFe	2	22	35,48%
	TiAlVPt	1		
	TiAlV	13		
	TiAl	1		
	TiFe	1		
	Ti	4		
TOTAL		62		100,00%

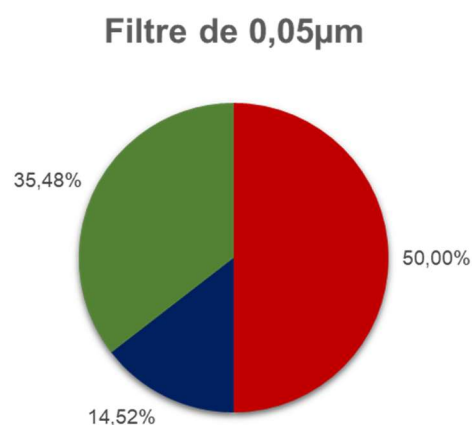


Tableau 3.3 : particules retrouvées sur les filtres après digestion du lubrifiant de simulateur

3. Microscopie confocale à fluorescence

La microscopie confocale à fluorescence ayant bien fonctionné pour étudier les pièces d'implant en polyéthylène, la technique a aussi servi à étudier les particules d'usure de PE au

sein du lubrifiant. Le principal avantage identifié était de ne pas altérer les particules par des méthodes d'extraction classiques, mais il était nécessaire de diluer le lubrifiant pour ne pas que les autres composants ne les masquent. Pour éviter que les particules ne bougent pendant la prise d'images, le sérum devait être fixé, et la première option envisagée a été d'utiliser de la résine époxy, qui pourrait également être découpée ultérieurement pour être étudiée ensuite en microscopie électronique. Trois essais ont été réalisés (figure 3.7) : tout d'abord en mélangeant simplement le sérum bovin à la résine, mais la réaction a également fait coaguler l'albumine ce qui a rendu le bloc opaque et non observable. Ensuite, le sérum a été mélangé à du gel d'agarose puis ce dernier a été inclus en résine. Cependant ce dernier s'est mis à flotter et la présence d'eau à l'intérieur ne lui a pas permis d'être correctement inclus. Enfin, le sérum a également été inclus dans du gel d'agarose, puis ce dernier a été déshydraté par des bains successifs d'éthanol et de toluène, comme pour l'inclusion en paraffine pour les coupes histologiques. Même s'il a été bien intégré, le gel s'est recroquevillé en un flocon flottant au sein de la résine et difficile à observer.

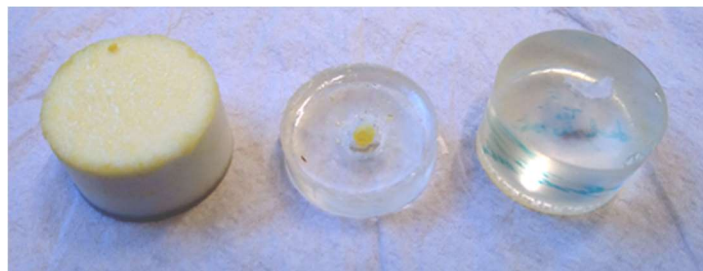


Figure 3.7 : les trois essais d'inclusion de sérum en résine époxy

L'inclusion en gel d'agarose s'était pour sa part révélée très rapide et aisée, aussi des tests ont été réalisés pour observer directement les particules à l'intérieur. 2 ml de lubrifiant ont été mélangés à 4 ml de gel dans des plaques de culture 6 puits avant de les laisser figer. Pour éviter la coagulation des protéines, il était nécessaire d'attendre au maximum que l'agarose refroidisse ce qui a pu occasionner quelques défauts d'homogénéité au sein des gels. Le premier essai (figure 3.8.a) présentait un fond diffus dû à l'opacité du sérum, un deuxième essai (figure 3.8.b) a donc été réalisé avec cette fois 5 ml d'agarose pour 1 ml de lubrifiant, permettant de réduire ce fond et de mieux voir les particules.

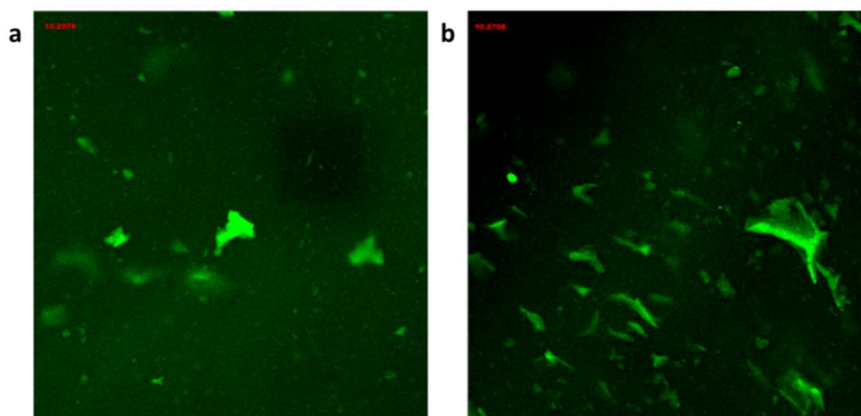


Figure 3.8 : Images en microscopie confocale à fluorescence avec un ratio gel/sérum a. de 2 pour 1 et b. de 5 pour 1

Les images obtenues ont ensuite été analysées grâce au logiciel ImageJ qui a permis de détecter les particules et de les classer en fonction de leur taille via le diamètre circulaire équivalent (*equivalent circle diameter*, ECD) et en fonction de leur forme grâce à l'indice nommé rapport de forme équivalente (*equivalent shape ratio*, ESR) [190] :

$$ECD = 2 \sqrt{\frac{A}{\pi}}$$

$$ESR = \frac{l}{w}$$

Avec $l = \frac{(P-w\pi)}{2} + w$

Et $w = \frac{(P - [P^2 - 4\pi A]^{\frac{1}{2}})}{\pi}$

Dans ces formules, A est l'aire de la particule et P son périmètre. La particule est classée comme ronde si $ESR < 1,5$, allongée si $1,5 < ESR < 3$ et fibrillaire si $ESR > 3$.

4. Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS)

Afin de déterminer les éléments présents sous forme ionique dans le liquide synovial, un dosage a été réalisé par technique d'ICP-MS en collaboration avec Mr Philippe Telouk, membre du LGLTPE de l'ENS Lyon. Cette technique a été réalisée sur tous les échantillons car elle ne nécessite qu'une très faible quantité de liquide, de l'ordre de 100 µl, ce qui est un gros avantage par rapport à la technique de fixation en gel d'agarose lorsque les quantités récoltées sont généralement en dessous du millilitre pour chaque patient.

La technique a permis de doser plusieurs éléments métalliques :

- aluminium issu de la céramique ou des tiges,
- titane et vanadium issus des tiges,
- chrome, cobalt et nickel issus des aciers inoxydable et de l'alliage Vitalium.

Le fer n'a pas été recherché car la forte contamination en sang de certains échantillons aurait pu biaiser les résultats, le fer étant un élément majeur de l'hémoglobine. L'aluminium étant présent à la fois dans la céramique d'alumine et dans les alliages Ti6Al4V, il est nécessaire de comparer sa présence à celle des deux autres éléments de l'alliage, notamment le vanadium, pour connaître son origine.

L'analyse des liquides synoviaux par la méthode d'ICP-MS permet de détecter jusqu'à leur forme ionique les différents éléments qui peuvent avoir été émis dans le cas d'une usure corrosive ou de la corrosion de particules d'usures plus grosses. Sa capacité à détecter de très petites quantités de matière permet également de repérer des nanoparticules qui sont de taille trop petite pour être repérées par nos autres méthodes de microscopie optique ou électronique. Les principaux éléments analysés sont ceux constitutifs des couples de

Cobaltémie (µg.l ⁻¹)	Risques pour le patient
<2	Aucun
2-7	<i>Risques pour les tissus mous</i>
>20	<i>Ostéolyse, nécrose tissulaire et effets à long terme</i>
>100	Risques systémiques thyroïdiens et hématologiques
>700	Risques systémiques cardiaques et neurologiques

Tableau 3.4 : risques liés à une cobaltémie élevée [191]

frottement, de la tige et du *metal-back* (aluminium et strontium pour les céramiques, chrome, cobalt et nickel pour les éléments métalliques frottants et enfin titane, aluminium et vanadium pour les tiges).

La concentration en cobalt sanguin, ou cobaltémie, est un élément très important dont l'étude a été recommandée par une conférence de consensus européenne après le « scandale » des prothèses à couple de frottement métal-métal pour permettre d'identifier les patients courant un risque de

pathologie liée à la surcharge en cobalt et dans le but de remplacer l'implant défectueux [192]. Les risques induits par une forte cobaltémie (tableau 3.4) peuvent également être évalués à partir du taux dans le liquide synovial car existe une forte corrélation entre les deux, ces ions diffusant très facilement à travers la membrane synoviale, mais ce n'est pas le cas du chrome qui a tendance à très rapidement se lier à d'autres éléments lorsqu'il est relâché dans l'espace articulaire où il reste donc fixé [193].

C. Méthodes d'analyse des tissus périprothétiques

Les analyses précédentes peuvent toutes être adaptées aux tests d'usure *in vitro* des prothèses pour améliorer l'étude de leur fonctionnement tribologique et de leurs particules, mais il est nécessaire de voir également ces dernières au sein des tissus adjacents. Le but est d'analyser la réaction biologique aux particules qui pourrait être considérée comme un deuxième mécanisme au sein du triplet tribologique articulaire.

Les pièces histologiques récupérées au bloc opératoire ont été fixées dans du fixateur à 4% de formaldéhyde pendant deux jours puis conservés dans du tampon phosphate (Phosphate Buffer Saline, PBS) avant le résultat du test bactériologique per-opératoire qui permet de valider ou non l'inclusion dans l'étude. Une fois le résultat négatif obtenu, les échantillons ont été confiés au Centre d'Imagerie Quantitative Lyon Est (CIQLE, Lyon, France) qui s'est chargé de leur inclusion en bloc de paraffine. En fonction de la technique utilisée, différentes préparations ont ensuite été effectuées : coupe et dépose sur lame de verre, coupe sur disque de carbone ou simplement bloc lissé.

1. Analyse histologique en microscopie optique

Réalisée également au CIQLE, la microscopie optique, ou photonique, a été faite sur des coupes de tissus déposées sur lame de verre et traitées par coloration HES, pour hématoxyline, éosine, safran qui permet de teinter :

- en bleu/violet les éléments basophiles comme les acides nucléiques par exemple (figure 3.9.a),
- en rose/rouge les éléments éosinophiles comme le cytoplasme, très visible par exemple dans le cas des cellules musculaires et des érythrocytes (figure 3.9.b),
- en jaune orangé le collagène (figure 3.9.c).

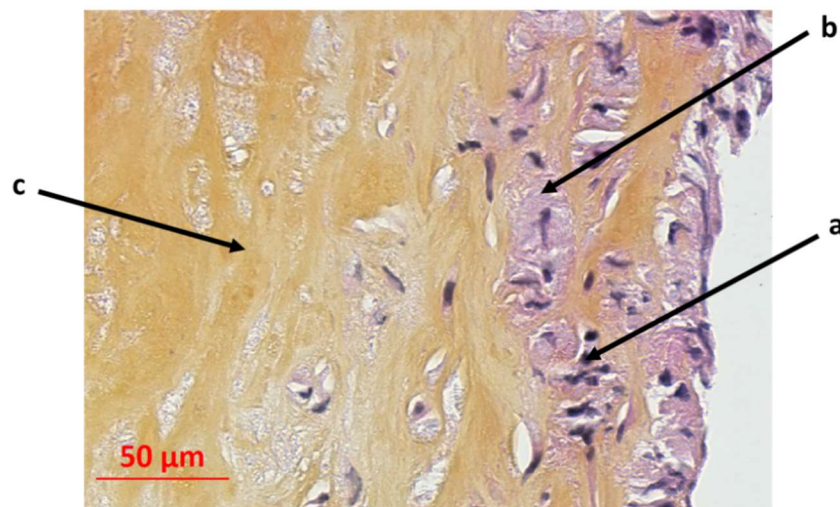


Figure 3.9 : coupe de membrane synoviale montrant a. des noyaux, b. le cytoplasme cellulaire et c. un tissu fibreux riche en collagène

Les lames ont ensuite été scannées à l'aide d'un microscope optique pour pouvoir être ensuite étudiées plus facilement à l'aide de la suite logicielle ZEN (Zeiss), comme pour la microscopie confocale à fluorescence. La microscopie optique permet d'observer des détails jusqu'à quelques centaines de nanomètres, en fonction de la qualité de la coupe, ce qui est suffisant pour observer des particules mais surtout leur position au sein de la membrane synoviale. L'observation des différents types de cellules présentes au sein des échantillons (figure 3.10) permettra également d'évaluer en partie leur effet inflammatoire.

Cependant, même si cette technique permet de facilement faire le lien entre la position des particules et les structures histologiques identifiables, il est impossible de déterminer leur composition ni de voir les plus petites. Il est donc nécessaire de combiner la microscopie optique à d'autres méthodes pour compléter les données obtenues.

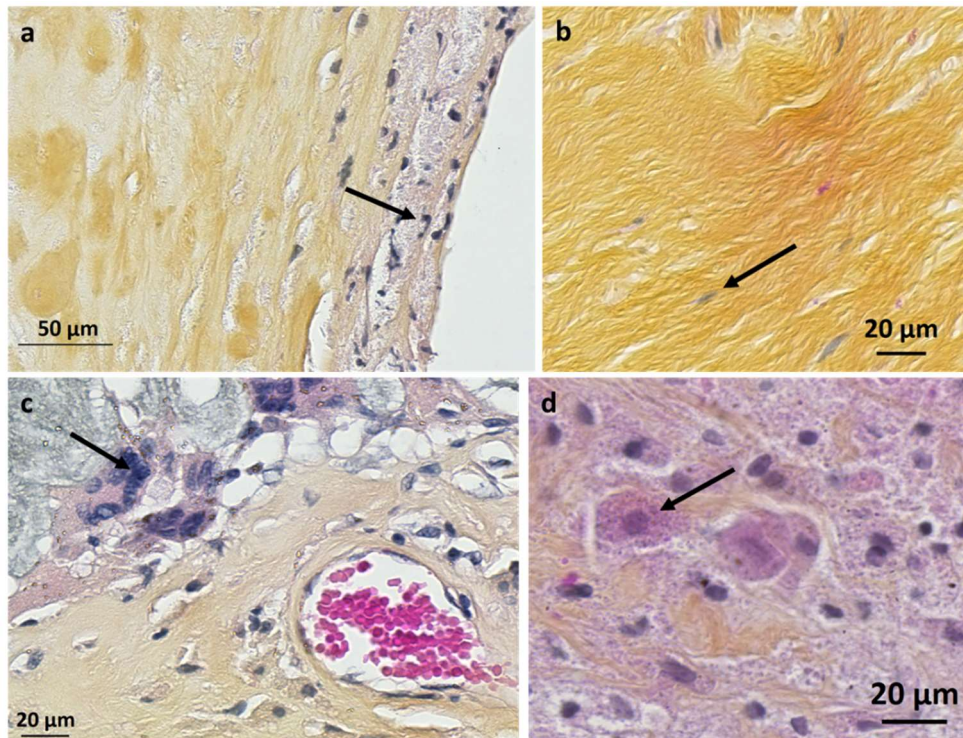


Figure 3.10 : Coupes de membranes synoviales montrant a. une couche de synoviocytes formant un tissu épithélial sur la surface intérieure de la membrane, b. des fibroblastes au sein d'un tissu conjonctif fibreux riche en collagène, c. des cellules immunitaires polynucléaires (flèche) ainsi que des érythrocytes (en rose foncé) et d. des macrophages caractéristiques de zones inflammatoires

2. Analyse minéralogique *in situ* en microscopie électronique à balayage

Contrairement aux techniques classiques qui consistent à digérer ou brûler la membrane pour en extraire les particules d'usure avant de les regarder en microscopie électronique, ce sont des coupes de tissu qui ont été observées directement dans le cadre de ce travail. Développée par la société Minapath, initialement pour l'analyse du tissu pulmonaire, la microscopie électronique à balayage *in situ* couplée à la spectroscopie à rayons X (MEB-EDX) a été utilisée pour obtenir la composition en éléments minéraux des particules observées en microscopie optique en utilisant un MEB JSM-6010LV Plus (JEOL, Tokyo, Japon) couplé à un détecteur EDS-SDD X-Max® (Oxford Instruments, Abingdon, UK) et le logiciel INCA Energy (Oxford Instruments). Ce microscope électronique n'est pas le même que celui utilisé pour analyser les implants, car il possède une chambre de taille plus faible, ne permettant pas d'y faire entrer une prothèse, mais une meilleure définition pour pouvoir rechercher les plus petites

particules. Le mode composition du MEB permet d'obtenir une image en nuances de gris en fonction de la composition élémentaire de l'échantillon étudié, ce qui permet aux particules métalliques et céramiques, constituées d'éléments plus lourds que le carbone, l'oxygène et l'hydrogène du tissu, de ressortir et d'être facilement visualisables jusqu'à des tailles de quelques dizaines de nanomètres. Comme l'analyse est élémentaire, les coupes analysées n'étaient pas déposées sur des lames de verre, riches en silicium, comme en histologie classique, mais sur des disques de carbone se confondant avec le tissu biologique. Le mode de microscopie environnementale permet de plus d'obtenir une image nette avec un faible vide alors que les microscopes classiques avec vide poussé nécessitent pour leur part de métalliser l'échantillon pour permettre l'évacuation des électrons, et donc de visualiser la coupe de tissus uniquement d'un point de vue topographique et non en composition.

En juxtaposant les images obtenues en microscopie électronique et photonique (figure 3.11), il est possible de retrouver la composition des particules observées au sein des tissus et de les relier aux structures histologiques, contrairement aux techniques de digestion ou de combustion des tissus. Cependant, la faible charge en particules de certains échantillons a forcé l'augmentation du contraste pour pouvoir les détecter tout en scannant l'entièreté de la coupe, sans possibilité de le faire de manière automatique. La durée de l'analyse pouvait donc être de quelques dizaines de minutes pour les échantillons les plus contaminés et monter jusqu'à une journée pour les plus « propres », où les cristallisations de sels minéraux présents naturellement dans le tissu pouvaient également faire croire à des particules et ralentir encore l'analyse.

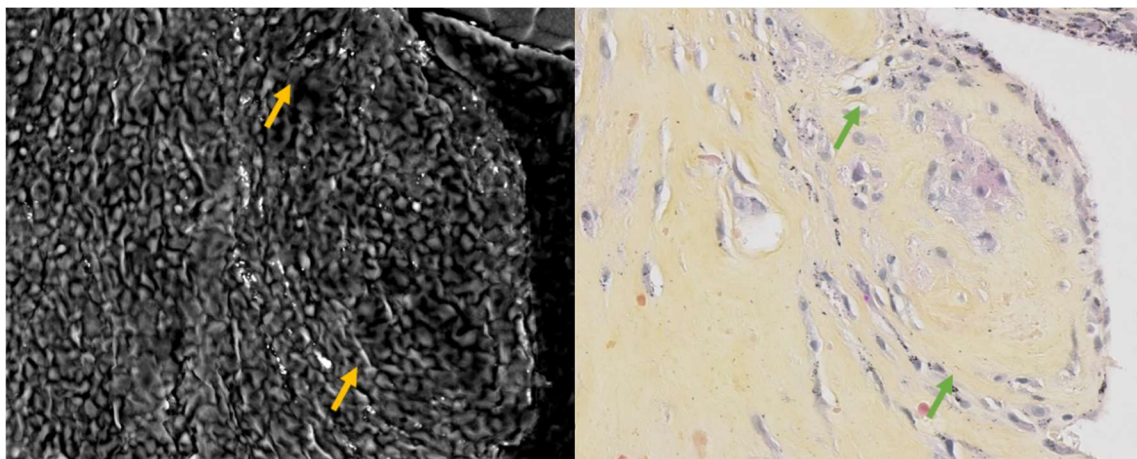


Figure 3.11 : même zone d'une coupe de la membrane néosynoviale du patient n°7 au MEB et en microscopie optique. Flèches pleines vertes : particules PE et en jaune position sur la coupe observée au MEB. La position des particules métalliques et de céramique est par contre bien repérable sur les deux images

Le MEB a néanmoins permis de détecter un autre biais possible dans l'analyse des biopsies. En effet, de nombreuses particules rondes, de quelques micromètres de diamètre, ont pu être retrouvées dans les tissus ou dans le liquide synovial (figure 3.12). Même si leur composition peut faire penser aux aciers utilisés dans la fabrication de certains implants, leur forme très ronde ne semble pas correspondre à des particules d'usure. Certaines ont également été retrouvées dans les tissus de patients portant des prothèses qui ne sont pas constituées d'acier, il semblerait donc qu'elles soient issues de la combustion du bistouri électrique lors de l'abord de l'articulation et de la résection de la capsule.

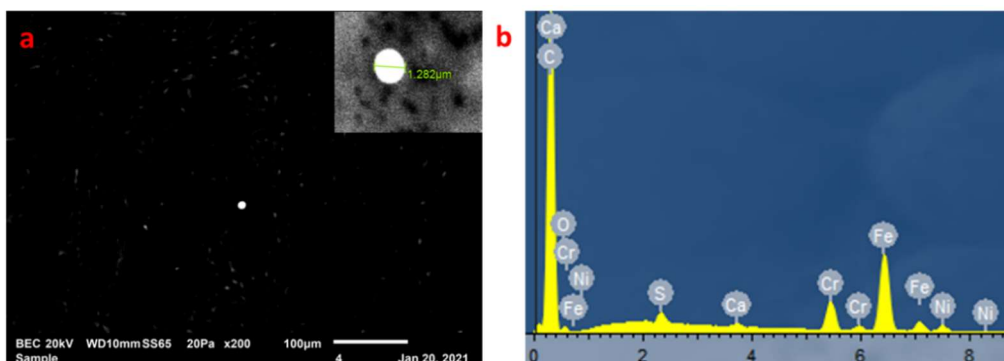


Figure 3.12 : particules de bistouri a. retrouvées *in situ* dans les tissus ou après digestion et b. leur composition analysée par EDS

3. Spectrométrie d'émission atomique de plasma induit par laser

Dernière technique adaptée aux tissus périprothétiques, la spectroscopie de plasma induit par laser (LIBS), réalisée en collaboration avec la société ABLATOM (Villeurbanne, France), permet de détecter des surcharges élémentaires dans le milieu. Ainsi, même la présence d'ions ou de nanoparticules extrêmement fines peut être détectée lorsque que les techniques de microscopie ne le permettent pas, comme de précédents travaux de la Minapath ont déjà pu le démontrer [173], d'où la volonté de l'ajouter au protocole d'analyse malgré l'absence d'autres publications antérieures. Le LIBS consiste à émettre une impulsion laser très énergétique focalisée à la surface d'un matériau afin de vaporiser la matière au point d'impact, puis de transformer cette vapeur en plasma dont la composition est déterminée par la méthode de spectroscopie d'émission atomique. Dans le cas de ce travail, il a été réalisé directement sur les blocs de paraffine préalablement recoupés pour être les plus lisses possible, permettant une focalisation optimale du laser en tout point de l'échantillon.

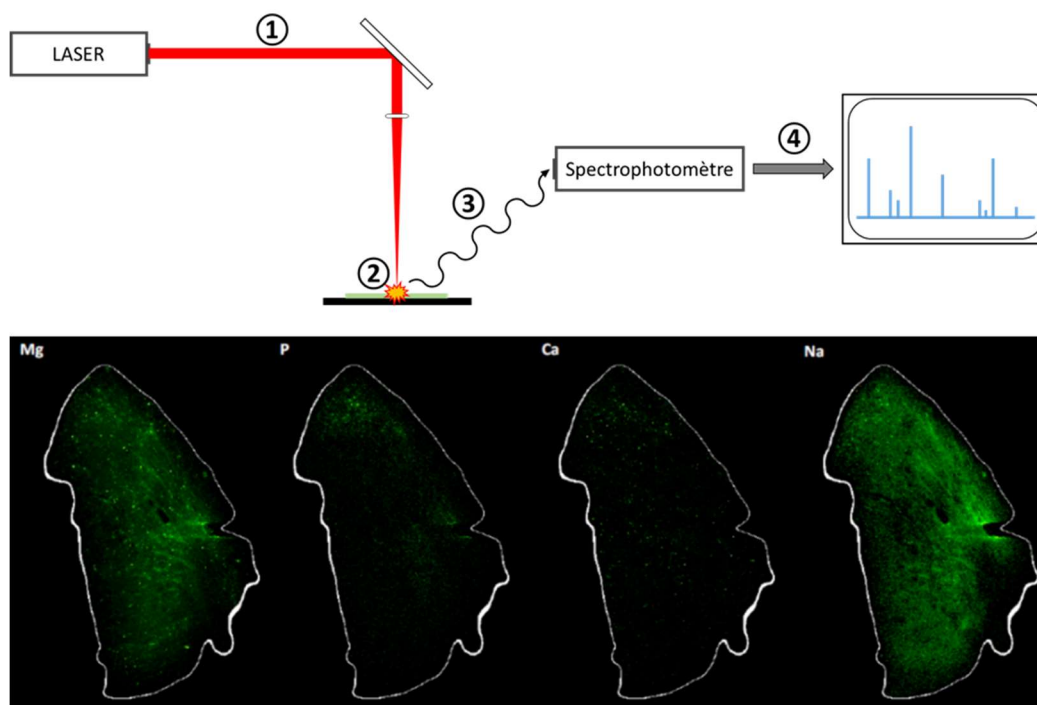


Figure 3.13 : En haut : principe de fonctionnement du LIBS : ① émission laser ② focalisation en un point de l'échantillon, ce dernier est transformé en plasma ③ émission lumineuse du plasma ④ transformation des émissions lumineuses en spectre d'émission. En bas : exemple de carte de répartition d'éléments dans une coupe de rein [173]

Le LIBS, tout comme la technique d'ICP-MS utilisée pour le liquide synovial, permet donc uniquement une détection des éléments sans pouvoir donner l'idée de liaisons moléculaires entre eux car la taille du laser, de l'ordre de 50 μ m de diamètre, ne permet pas de conclure sur la colocalisation des éléments. De plus, les résultats sont présentés sous la forme d'une carte de surcharge élémentaire en chaque élément (figure 3.13), représentée par des *spots*. Un *spot* est défini par un ensemble de pixels présentant l'élément recherché et entouré uniquement de pixels n'en contenant pas. Ainsi, une seule particule nanométrique contenant assez de l'élément recherché pour dépasser la limite de détection pourra donner un *spot* qui sera mis au même niveau que celui issu d'un amas de particules micrométriques suffisamment resserrées pour apparaître ensemble. Un défaut technique lors de la réalisation des analyses a empêché de détecter le cobalt dans les tissus, il ne sera donc pas présenté dans les résultats.

D. Validation des résultats

Les résultats observés sur les échantillons du protocole MiNaPUIH devront ensuite être reproduits *in vitro* pour être validés. Le « premier mécanisme », c'est-à-dire l'usure des matériaux de l'implant, a été validé avec un test sur simulateur de marche en conditions contrôlées, notamment avec un lubrifiant biomimétique reproduisant les qualités lubrifiantes du liquide synovial. Le « deuxième mécanisme », c'est-à-dire la réaction biologique, doit être validé de son côté par des cultures cellulaires.

1. Tests d'usure sur simulateur

Le test d'usure a été réalisé dans les locaux de la société Tornier sur un simulateur possédant quatre postes (figure 3.14), trois étant utilisés pour faire frotter les implants, et le dernier comme témoin de charge sans mouvement afin de pouvoir soustraire au résultat d'usure les effets du fluage et de l'imbibition par le lubrifiant.

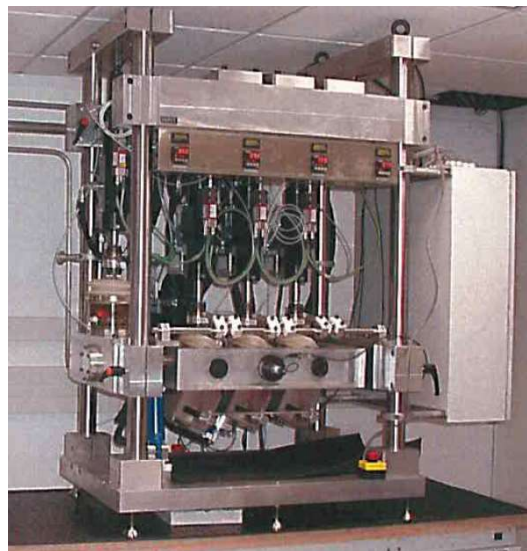


Figure 3.14 : simulateur quatre postes de chez Tornier

Les mouvements et les charges appliquées étaient conformes aux recommandations internationales et à la littérature (tableau 3.5). Les implants testés étaient des prothèses double mobilité à tête métallique, frottant pour le premier test dans du sérum de veau selon la norme ISO, et pour le deuxième dans un lubrifiant biomimétique synthétisé par l'équipe (cf. partie 6). La fréquence de frottement était de 1 Hz et le test a porté sur deux millions de cycles de marche, avec un changement de lubrifiant tous les 500 000 cycles. Comme le but de l'expérience était de comprendre l'usure des implants et non pas d'obtenir la valeur la plus

importante possible pour correspondre au *worst case scenario*, les pièces en polyéthylène n'ont pas été vieillies artificiellement comme c'est normalement le cas pour les tests de validation réalisés par les fabricants [194].

Paramètre	Valeur	Incertitude
Force	Cyclique, maximum 3 kN	3%
Fréquence	1 Hz	0,1 Hz
Flexion/extension	25° / 18°	± 3°
Abduction/adduction	4° / 7°	± 3°
Rotation interne/externe	10° / 2°	± 3°
Température	37°C	± 2°C

Tableau 3.5 : paramètres d'essai du test d'usure

2. Cultures cellulaires de synoviocytes

Une fois les différentes particules identifiées dans les tissus, leurs effets sur le métabolisme ont été étudiés via des cultures cellulaires de synoviocytes des membranes synoviales du groupe de patients témoin permettent ensuite de déterminer la qualité du liquide synovial synthétisé en fonction de l'état inflammatoire du tissu et de particules auxquelles ils peuvent être exposés. Après purification des synoviocytes, il est alors possible d'exposer à nouveau ces lignées purifiées à différentes particules de matériaux constitutifs des implants afin de voir leur effet sur leur survivabilité et leur inflammation. La mortalité cellulaire et la vitesse à laquelle croissent les cultures donne ensuite une indication sur la biocompatibilité des différents matériaux constitutifs des implants, et pas forcément sous leur forme simplement massive.

Trois différents protocoles de recueil des échantillons de tissus et d'acheminement ont été comparés pour amener la membrane synoviale du bloc opératoire à la salle L2 du LaMCoS où les synoviocytes sont ensuite extraits et purifiés. Le but étant, dans un premier temps, de récupérer des cellules n'ayant pas été préalablement en contact avec des particules pour vérifier leur biocompatibilité, seules les membranes des patients témoins ont été utilisées à cette fin. Dans les trois cas de figure, le transport du bloc opératoire au laboratoire s'est déroulé en moins de 45 minutes pour limiter au maximum la mort cellulaire.

Les trois protocoles comparés sont :

- Récupération dans du milieu de culture puis transport dans une glacière : même si ce protocole semblait le meilleur avec un apport de nutriments par le milieu de culture et une température froide pour limiter les risques d'apoptose cellulaire, il se trouve que cette méthode a donné les moins bons résultats. En effet, nos boîtes à biopsie sont étanches à température ambiante, mais elles se sont mises à fuir car les variations de température ont entraîné une constriction ou une dilatation de l'air à l'intérieur, selon qu'elles étaient sorties ou mises dans la glacière. Les fuites vers l'intérieur peuvent avoir conduit à des contaminations de l'échantillon et ultérieurement à la mort des synoviocyte
- Récupération dans du milieu de culture puis transport à température ambiante : Même sans la glacière, les variations de la température entre le bloc opératoire climatisé et l'air extérieur au mois de juin ont conduit aux mêmes fuites des boîtes à biopsie, les synoviocytes n'ont pas pu être purifiés non plus.
- Récupération dans un tube sec et transport dans une glacière : Il s'agit de la méthode qui a donné les meilleurs résultats. L'absence de milieu de culture est compensée par la faible température de la glacière qui entraîne une baisse du métabolisme et permet aux synoviocytes de tenir les quelques dizaines de minutes séparant leur prélèvement de leur prise en charge en salle L2.

Un petit fragment de membrane synoviale a ensuite été déposé au fond d'un puit de culture et maintenu au fond par une lamelle de verre, ce qui a permis aux synoviocytes de venir adhérer au fond de la plaque. Cette adhésion signifie que la cellule est en bonne santé, celles qui meurent se détachent et sont éliminées lors du changement de milieu, tous les deux jours environ. Ils ont ensuite été purifiés pour les séparer des autres types de cellules qui peuvent être présentes. Les cellules sont cultivées dans des flasques jusqu'à convergence cellulaire puis comptées et à nouveau séparées entre plusieurs autres plaques ou flasques de plus en plus grandes pour leur permettre de se multiplier et de s'étendre davantage. Chaque intervalle entre deux séparations des cultures est nommé « passage » et durait pour les synoviocytes entre sept et dix jours, sa durée dépend de la vitesse de croissance de la culture, et donc du type cellulaire, du milieu de culture, de la température ou de tout autre élément pouvant modifier le métabolisme cellulaire. C'est le nombre de passages qui est utilisé pour déterminer la pureté des lignées cellulaires, mais les cultiver trop longtemps peut entraîner une dénaturation des cellules.

Pour déterminer leur biocompatibilité et leurs effets sur les tissus vivants, plusieurs types de particules représentatives de celles retrouvées dans les membranes synoviales ont été mis en contact avec les synoviocytes. Les effets du métal sur les tissus biologiques, bien documentés et déjà analysés dans l'équipe lors d'une thèse précédente [17, 195], n'ont pas été testés. Deux expérimentations successives ont été faites sur la même lignée cellulaire et l'ensemble des protocoles est disponible en annexe III.

3. Dosages de la cytotoxicité et des marqueurs inflammatoires

Le dosage des marqueurs de l'inflammation TNF- α et IL-17A réalisé à l'aide de kits ELISA spécifiques (ThermoFisher Scientific, Waltham, USA), permet de mesurer la quantité de ces facteurs qui sont émis dans leur milieu de culture par les cellules cultivées. Cette technique est utilisée dans le cadre de cette étude pour évaluer l'impact de différents types de particules sur l'inflammation des synoviocytes. Ces tests consistent à introduire le surnageant dans des puits au fond desquels sont fixés des anticorps anti-TNF α ou anti-IL-17A. Après incubation, les puits sont rincés et un réactif est ajouté pour se lier aux molécules fixées aux anticorps. Ce réactif peut être directement couplé à un colorant ou bien une étape supplémentaire peut être nécessaire pour lier le réactif au réactif précédent. L'absorbance du colorant est alors mesurée par spectrophotométrie à 530 nm et la présence de standard de concentration connue permet de tracer une courbe de tendance et de retrouver la quantité du facteur recherché dans chaque surnageant.

Afin d'étudier plus en détails la cytotoxicité des particules, un dosage de l'activité de la lactate déshydrogénase, ou LDH, a été réalisé. Cette enzyme, dont le dosage est répandu en biologie [196], est un marqueur de la destruction cellulaire et de la cytotoxicité des composants ajoutés au milieu. Le kit utilisé permet de mesurer le taux de formazan dans le surnageant des cultures cellulaires. Ce colorant, qui peut être détecté par spectrophotométrie à 500 nm, est issu de la réaction entre le sel de tétrazolium et le pyruvate, lui-même produit par la LDH lors de l'oxydation du lactate. Le test a également été mené sur le milieu de culture prélevé à J8, le taux peut donc être ramené au nombre final de cellules comptabilisé dans chaque groupe pour donner une indication de l'activité enzymatique par cellule durant la semaine de culture. Cette valeur n'est cependant qu'indicative car à température ambiante l'activité reste très stable jusqu'à 45 jours [114], le test est donc effectué sur toute la quantité d'enzyme sécrétée au cours de la semaine.

L'ensemble de ces techniques n'ont pas pu être appliquées à chaque échantillon de chaque patient. En effet, dans certains cas, certains tissus biologiques n'ont pas pu être récupérés (par exemple la membrane synoviale chez certains patients présentant une métallose très

importante l'ayant détruite) alors que certaines pièces de l'implant ont pu être laissées en place, comme dans le cas d'une reprise unipolaire suite à une usure du composant PE par exemple.

Quatrième partie. Implants céramique-céramique

« Bonne cuisine et bon vin, c'est le paradis sur terre »

Henry IV

Les six prothèses au couple de frottement céramique-céramique étudiées dans le cadre de ce travail proviennent de deux origines différentes. Les implants notés A et B viennent d'une ancienne collaboration avec le fabricant Tornier (Montbonnot, France), appartenant désormais au groupe Stryker (Kalamazoo, USA), ils ont été récupérés dans le cadre d'une étude sur le *squeaking*, qui est à chaque fois une des causes de la reprise chirurgicale, et toutes les données du patient n'ont pas été récupérées (Tableau 4.1). Les autres, désignés par un numéro de patient, proviennent du protocole MiNaPUIH et ont été analysées selon l'intégralité des techniques présentées précédemment.

	N°	Sexe	Âge	Taille (cm)	Poids (kg)	Cause initiale	Cause reprise	Durée implantation
MiNaPUIH	5	H	62	173	96	?	Casse cupule	10 ans
	6	F	79	145	63	?	Descellement	13 ans
	9	H	48	186	87	ONA	Douleurs os.	12 ans
	10	H	72	170	76	Coxarthrose	Descellement	12 ans
Tornier	A	F	?	?	?	?	Douleurs et squeaking	3 ans
	B	H	?	?	?	?	Douleurs et squeaking	5 ans

Tableau 4.1 : implants à couple de frottement céramique-céramique étudiés dans cette partie

Les implants peuvent également être séparés en deux groupes en fonction du type de céramique utilisée : de la céramique d'alumine pure *BioloX Forte*[®] (implants des patients numéro 5 et 6, en jaune dans les tableaux et figures) ou de la céramique ZTA *BioloX Delta*[®] (implants des patients n°9 et 10 ainsi que les implants A et B, en rose dans les tableaux et figures). Même si le patient n°21 portait également un implant céramique-céramique, ce dernier n'a pas pu être étudié car il n'a été prélevé qu'à la mi-février 2022, trop tard pour être inclus dans ce travail.

Le couple de frottement céramique-céramique est celui présentant le moins d'usure linéaire et est recommandé pour les patients les plus jeunes et les plus sportifs, car l'absence de cupule ou d'insert en polyéthylène retire l'usure de ce matériau de la liste des causes de reprise possibles. Dans cette série, trois patients se voient changer leur prothèse à cause de douleurs osseuses, deux pour cause de descellement et le dernier suite à la casse de sa cupule survenue sur une chute quelques années avant la reprise.

A. Analyse des implants

Plusieurs zones d'intérêt seront analysées sur ces implants car elles correspondent à des zones de contrainte identifiées dans la littérature et lors de précédents travaux de l'équipe (figure 4.1) :

- la première (figure 4.1.a) est la zone de la tête et de la cupule sur laquelle s'applique la contrainte maximale au cours de la phase d'appui du cycle de marche, elle comporte en général une trace d'usure de forme elliptique (*streak wear*) ;
- la deuxième (figure 4.1.b), située sur le rebord supérieur de la cupule, correspond à la zone en contact lors du début du rappel du membre inférieur vers l'avant au cours du cycle de marche, lorsque la charge sur l'implant atteint le niveau maximal mesuré (*edge loading*) ;
- la troisième est située sur le rebord inférieur de la cupule, légèrement en avant, et correspond à la zone de conflit fémoro-acétabulaire (*impingement*) où le col de la prothèse entre en contact avec la cupule en cas de mouvement de flexion et d'abduction grande amplitude.

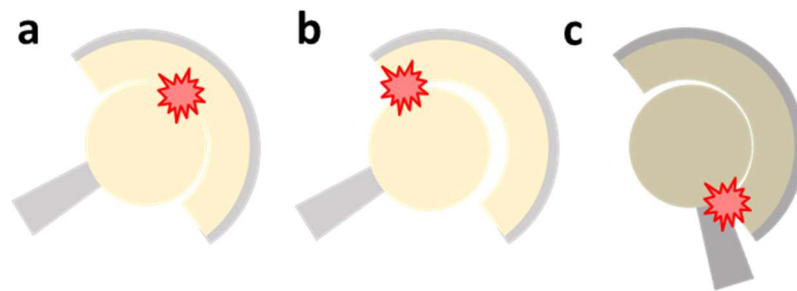


Figure 4.1 : zones d'intérêt pour l'étude des implants céramique-céramique

1. Scanner tridimensionnel

L'usure des prothèses simple mobilité céramique-céramique est caractéristique, et visible à une échelle macroscopique sur les têtes des pièces en alumine comme une zone dépolie (figure 4.1.a), qui tranche avec l'aspect poli miroir d'une zone non usée, et parfois même sur certains implants ZTA pour lesquels le dépolissage est cependant moins flagrant. Sur les six pièces récupérées, cette zone est sujette à une importante perte de matière, elle est située sur la partie supérieure de la tête et orientée dans le sens de sa rotation lors de la marche (figure 4.1.b). Cette ellipse correspond à la zone sur laquelle se déplace le point par lequel passe le vecteur force s'appliquant sur l'articulation, elle est retrouvée dans la très grande majorité des cas, que la prothèse soit en céramique *Biolox forte*[®] ou *Biolox delta*[®], et avec la même forme, même si elle est en moyenne moins profonde pour la dernière génération de céramiques. Dans le cas des implants ayant frotté *in vitro* (figure 4.8.c), cette ellipse est moins large et plus profonde, avec une position identique mais une orientation différente. Les mouvements du simulateur ne semblent donc pas être représentatifs du mouvement réel de la hanche lors de la marche, de même que l'axe de la force appliquée sur l'implant, trop verticale. Des dépôts de lubrifiant séchés peuvent être observés autour de cette ellipse, en jaune-orangé sur les images, avec un aspect granuleux. Le point le plus haut de la sphère est donc pris dans la zone verte correspondant à une zone non usée.

De la même manière, la cupule présente également une perte de volume de forme arrondie, légèrement décalée de son centre (figure 4.2.a). Il s'agit de la surface sur laquelle frotte la zone d'usure de la tête, là où les contraintes sont les plus importantes [197]. Cependant, sa profondeur est plus faible que sur la tête. Autour, un anneau non usé peut être retrouvé avec parfois des gains de volume (figure 4.2.b) correspondant à des particules éjectées du contact ou à des dépôts de lubrifiant. L'aspect en pommelé de certaines zones est dû au séchage de l'implant qui a été nettoyé le moins possible pour éviter de retirer le troisième corps déposé à sa surface. Pour les implants ZTA (figure 4.2.c), les variations de volume sont beaucoup plus faibles, quasiment nulles.

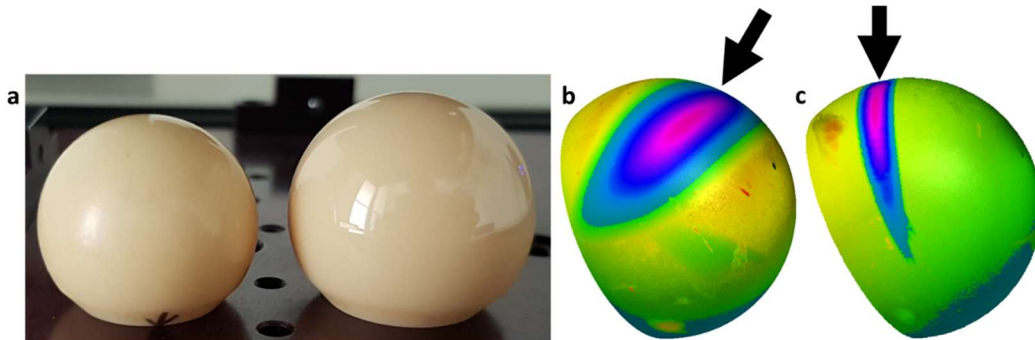


Figure 4.1 : Images de têtes alumine montrant a. une zone dépolie à gauche et polie miroir à droite, b. la zone elliptique de perte de masse en bleu et rose sur un implant *in vivo* alumine et c. la même zone sur un implant *in vitro* ZTA. Les flèches noires représentent l'axe d'application des forces.

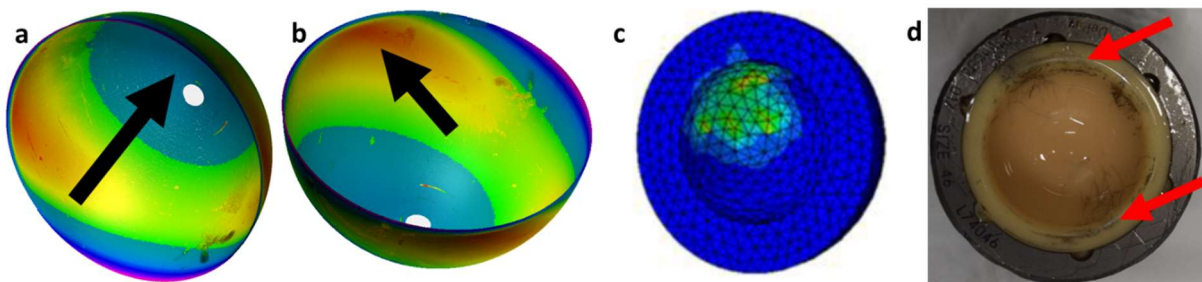


Figure 4.2 : Images de cupule montrant a. L'axe d'application des forces sur la zone usée de la cupule, b. la zone de gain de volume en rouge sur un implant alumine, c. simulation numérique de la répartition des contraintes dans la cupule lors de la phase d'appui [197] et d. les traces de conflit fémoro-acétabulaire sur le bord d'une cupule d'alumine.

Mais une aire d'usure peut également être retrouvée sur les cupules, sur leur périphérie, et correspond à la zone de conflit fémoro-acétabulaire, ou conflit antérieur, entre le bord de la cupule et le col de la prothèse (en haut, à droite sur la figure). Elle est marquée par des traces métalliques visibles à l'œil nu (figure 4.2.d) présentes en quantité variable sur la grande majorité des prothèses céramique-céramique ayant frotté *in vivo*. L'usure des éléments métalliques et la dissémination de leurs particules sont donc à prendre en compte pour ces implants alors que ces matériaux ne sont théoriquement pas constitutifs du couple de frottement.

Ces gains ou pertes de matière (tableau 4.2) sont visibles sur la majorité des implants récupérés au bloc opératoire, et sont également retrouvés sur les tests *in vitro*. L'usure linéaire des pièces en céramique d'alumine semble être supérieure à celle de la ZTA, surtout au niveau de la cupule, même si le faible nombre d'implants par groupe ne permet pas de conclure. La différence majeure entre implants *in vivo* et *in vitro*, au niveau de la cupule, réside en la trace du conflit fémoro-acétabulaire car les amplitudes des mouvements des simulateurs de marche ne sont pas suffisantes pour que le col puisse toucher la cupule. Dans le cas d'un fonctionnement *in vivo*, des malpositions de la prothèse en antéversion lors de l'arthroplastie ou dans le cas d'une migration de l'implant suite à un remaniement osseux pourrait entraîner une usure encore plus importante du bord de la cupule, mais donc également du col de la tige, en plus de provoquer éventuellement un conflit avec le muscle psoas.

Il est également intéressant de noter que les deux implants ZTA montrant le plus d'usure sont également ceux qui ont été implantés le moins longtemps. Les résultats obtenus précédemment par l'équipe [198] ont montré que l'usure des implants de type céramique-céramique augmente dans les six premiers mois puis se stabilise grâce à l'action protectrice d'une couche de troisième corps, et n'est donc pas proportionnelle à la durée d'implantation.

Une telle différence pour des prothèses plus jeunes pourrait donc s'expliquer soit par une usure supérieure en début d'implantation, soit par une déstabilisation de cette couche protectrice sous l'effet de vibrations assez importants pour devenir audibles.

		Patient n°5	Patient n°6	Patient n°9	Patient n°10	A	B
Durée d'implantation		10 ans	13 ans	12 ans	12 ans	3 ans	5 ans
Tête	Point le plus haut	+4 μm	+24 μm	+3 μm	+2 μm	+2 μm	+5 μm
	Point le plus bas	-17 μm	-75 μm	-20 μm	-2 μm	-13 μm	-22 μm
	Usure linéaire max	21 μm	99 μm	23 μm	4 μm	15 μm	27 μm
	Usure par an	2,1 μm	7,6 μm	1,9 μm	0,3 μm	5 μm	5,4 μm
Cupule	Point le plus haut	+4 μm	+49 μm	+5 μm	+2 μm	+5 μm	+4 μm
	Point le plus bas	-4 μm	-23 μm	-3 μm	-1 μm	-4 μm	-2 μm
	Usure linéaire max	8 μm	72 μm	8 μm	3 μm	9 μm	6 μm
	Trace de conflit	-80 μm	-150 μm	-19 μm	-23 μm	-8 μm	-13 μm
	Usure par an	0,8 μm	5,5 μm	0,6 μm	0,3 μm	3 μm	1,2 μm

Tableau 4.2 : gains et pertes de matière maximaux par rapport au rayon moyen pour les implants céramique-céramique

2. Rugosimétrie

Afin de compléter les résultats précédents, des mesures de rugosimétrie ont été menées pour préciser l'état de surface dans les zones usées ou non des prothèses céramique-céramique. Les premières analyses sur les zones apparaissant comme non usées au scanner tridimensionnel ou sur des implants neufs montrent une rugosité similaire de l'ordre de quelques dizaines de nanomètres, ce qui correspond à la précision du capteur, et ne permet pas de confirmer la rugosité moyenne R_a de 2 nm annoncée par le fabricant pour les implants *BioloX Delta*[®]. Dans tous les cas, une augmentation de la rugosité est détectée au passage d'une zone polie miroir à une zone de perte de matière sur les têtes (figure 4.3), mais elle varie, aux alentours de 0,3 μm pour le *BioloX Delta*[®] et de 0,6 μm pour le *BioloX Forte*[®], ce qui correspond à des variations semblables à la différence de taille de grain entre ces deux céramiques, soit environ 0,560 μm pour *BioloX Delta*[®] et 1,750 μm pour *BioloX Forte*[®] [95] (figure 4.4).

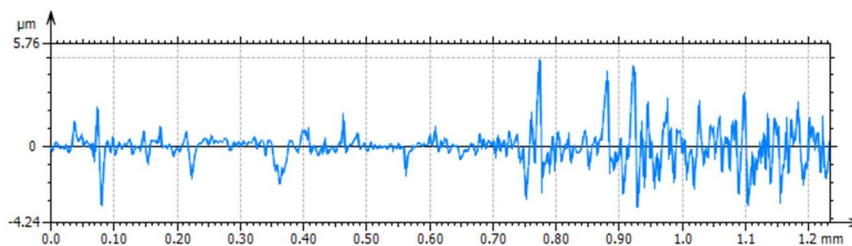


Figure 4.3 : Profil de rugosité d'une prothèse en céramique d'alumine avec passage d'une zone polie à une zone dépolie.

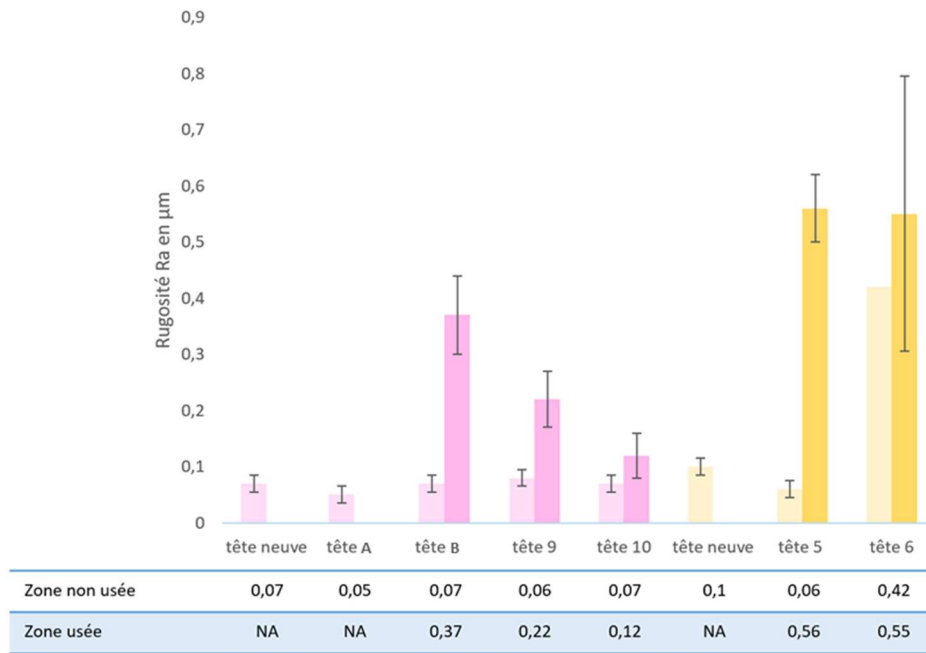


Figure 4.4 : rugosité moyenne sur les zones usées (barre sombre) ou non (barre claire) d'implants neufs ou ayant frotté *in vitro*

Au niveau des zones de gain de matière sur les cupules, la rugosité augmente également, mais plus faiblement que sur le pôle opposé (figure 4.5.a). Cette augmentation plus faible de la rugosité, combinée au gain de volume total retrouvée au scanner tridimensionnel, pourrait s'expliquer par un écrasement des grains arrachés sur la tête et l'étalement de leurs fragments sur la cupule. De la même manière, la *Ra* augmente aussi au niveau des traces métalliques sur la céramique (figure 4.5.b), alors que ces zones n'étaient pas identifiées comme présentant un gain ou une perte de matière au scanner tridimensionnel, il pourrait donc s'agir d'une fine couche de métal avec des particules de petite taille ou étalées à la surface de la céramique.

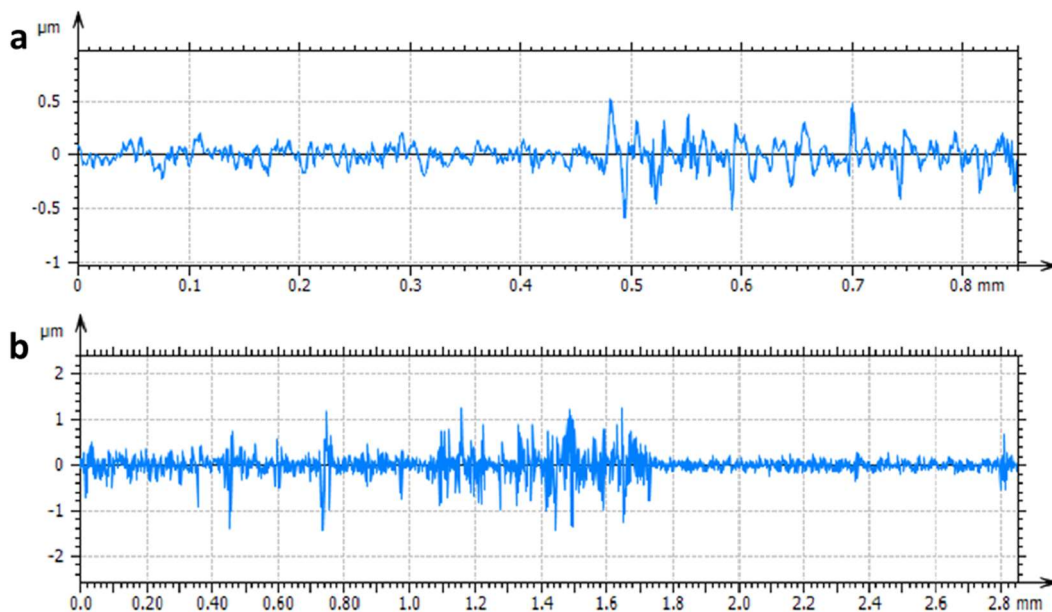


Figure 4.5 : Profils de rugosité d'une prothèse en céramique d'alumine a. à la limite d'une zone de gain de matière de la cupule et b. à la limite d'une trace métallique.

En combinant les résultats issus du scanner tridimensionnel et de la rugosimétrie, cette dernière confirmant les valeurs de taille de grain d'alumine données par le fabricant, il est possible d'estimer le nombre de grains arrachés des surfaces usées pour chaque tête céramique. Il en résulte que malgré un volume d'usure moyen inférieur pour les céramiques ZTA, le nombre de grain arraché est supérieur pour ces dernières mais reste du même ordre de grandeur que pour les implants en alumine pure ($6,20 \cdot 10^9$ grains ZTA contre $2,33 \cdot 10^9$ grains d'alumine en moyenne). Un nombre similaire de particules devrait donc être retrouvé dans le liquide synovial et dans les tissus adjacents pour les deux types d'implants en céramique.

3. Microscopie confocale à fluorescence

Comme les prothèses céramique/céramique ne comptent pas le polyéthylène dans leur composition, l'observation n'a été réalisée qu'à l'aide du premier laser à longueur d'onde de 488 nm. Les images des têtes prothétiques permettent d'observer la surface de l'implant qui présente des trous pouvant correspondre aux profils retrouvés avec le rugosimètre (figure 4.6). D'une taille moyenne égale à celle d'un grain d'alumine, et donc variable en fonction du type de céramique, ils sont répartis uniformément sur la surface frottante qui montre bien à l'observation un dépolissage consécutif à l'arrachement des grains. Des traces plus brillantes peuvent également être distinguées, cependant elles disparaissent lors de l'excitation à d'autres longueurs d'onde, il ne s'agit donc pas de protéines pouvant avoir parfois une faible fluorescence comparable à celle du polyéthylène à 405 nm. Elles sont également plus courantes sur les zones de conflit fémoro-acétabulaire, il s'agit donc vraisemblablement de dépôts de métal que leurs propriétés de réflexions font ressortir.

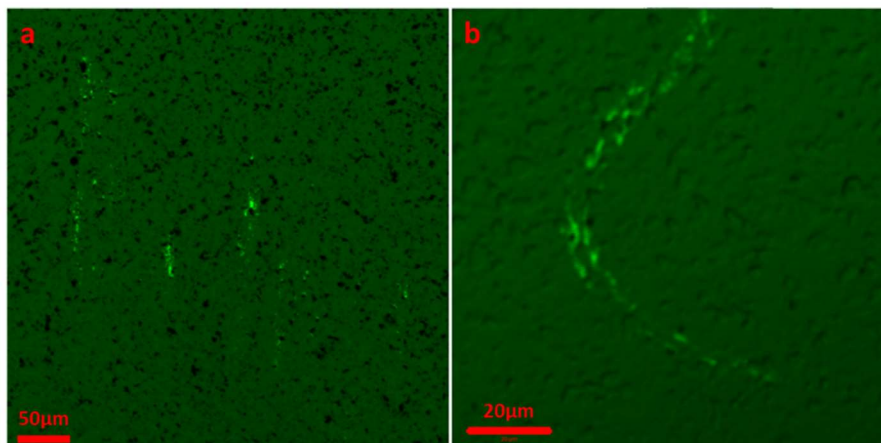


Figure 4.6 : Images au microscope confocal de la tête d'un implant céramique-céramique *Biolox Forte®* a. vue générale et b. zoom sur une trace métallique

4. Microscopie électronique à balayage

Les implants, nettoyés au minimum pour retirer le moins possible de particules métalliques et de céramique, ont ensuite été observés au MEB. Ces données permettent de confirmer les résultats des expérimentations précédentes et de proposer des hypothèses supplémentaires concernant la manière dont s'usent les implants de hanche.

Les images des implants d'alumine et ZTA montrent les mêmes résultats, avec cependant une différence dans la taille des modifications de surface qui est proportionnelle à la taille des grains. La structure des deux types de céramique est facilement identifiable sur les zones non frottantes (cf. figure 1.20) où l'on peut observer les différents composants. Cependant, au niveau des zones usées des têtes fémorales, la perte de matière grain par grain est facilement observable (figure 4.7.a), avec également quelques rayures orientées dans le sens du frottement qui semblent de leur côté être très « lisses », sans montrer de grain arraché. La

céramique ayant un module d'élasticité important, elle présente une faible propension à la déformation plastique, l'aspect très lisse des rayures est donc sans doute dû à la présence d'une faible couche de troisième corps étalé dans les fissures.

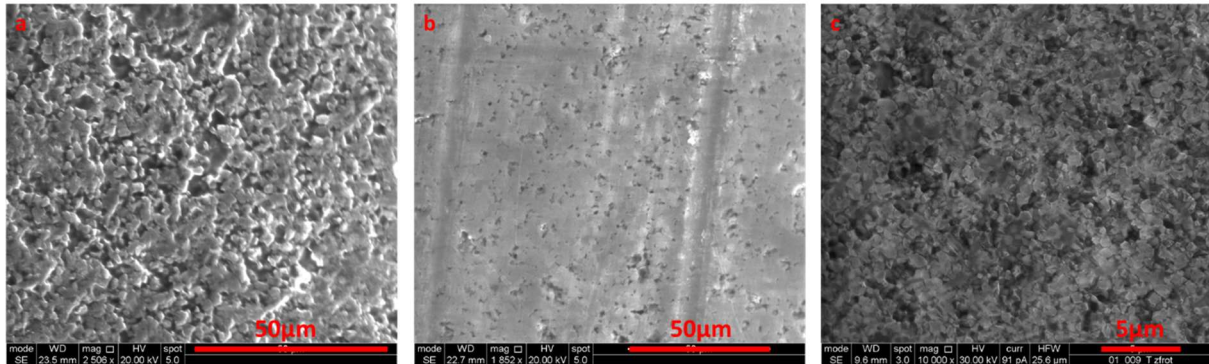


Figure 4.7 : Microscopie électronique à balayage de têtes d'implants céramique montrant a. une zone dépolie d'un implant d'alumine, b. des rayures lisses sur cette même zone et c. la zone dépolie d'un implant ZTA

Les résultats diffèrent au niveau des cupules céramiques, avec un arrachement beaucoup moins important des grains mais au contraire des dépôts de matière facilement visibles (figure 4.8). Ce troisième corps semble être étalé, « tartiné » sur la surface, dans le sens de l'axe de frottement. Quelques rares rayures sont visibles sur certains implants, mais en quantité et en profondeur bien plus faible que sur les têtes, et leur orientation perpendiculaire aux traces d'étalement de troisième corps peut faire penser à des cas d'usure non conforme, comme des coups du chirurgien lors du retrait de l'implant par exemple. Des craquelures peuvent également être observées en certains endroits.

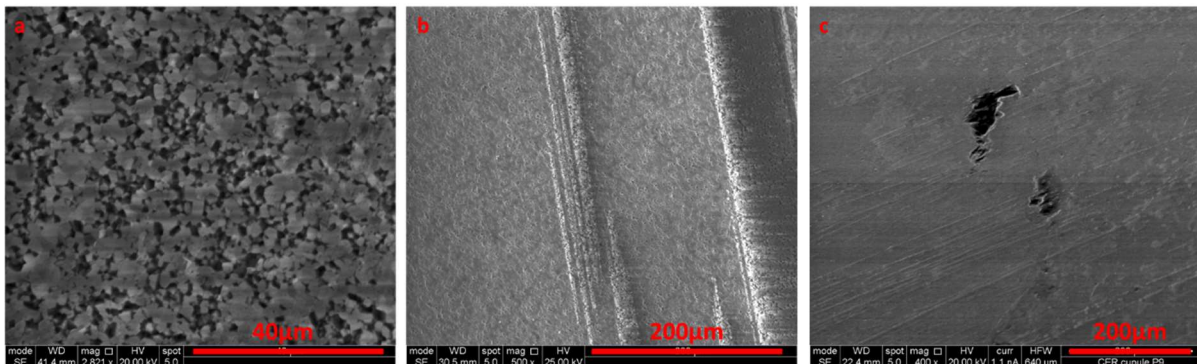


Figure 4.8 : Microscopie à balayage de cupules d'implants montrant a. une zone dépolie sur une prothèse en alumine, b. des tartinaages de troisième corps dans l'axe du frottement sur une prothèse alumine et c. sur un implant ZTA

Lorsque ces traces sont analysées grâce à la sonde EDS, le spectre montre de la céramique avec des traces de métaux (figure 4.9) comme le titane en majorité, mais également le chrome, le fer ou le cobalt en fonction de ceux qui constituent le *metal-back* et la tige de l'implant. Ce troisième corps est donc un mélange de grains de céramique réduits en poudre et de métaux agglomérés, avec peut-être des protéines du liquide synovial même si leur détection par cette technique n'est pas possible du fait de leur composition principalement de carbone, d'oxygène et d'hydrogène. La forte proportion de titane dans ce mélange montre que l'origine majoritaire de ces particules métalliques provient de la tige, sans doute au niveau du conflit fémoro-acétabulaire.

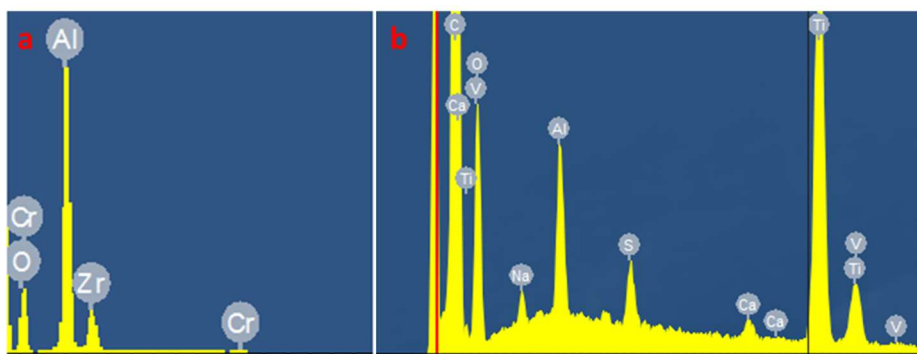


Figure 4.9 : Spectres EDS a. de la céramique *Biolox Delta*® et b. du troisième corps adsorbé en surface d'une cupule en alumine montrant de l'aluminium, du titane et du vanadium.

B. Analyses du troisième corps par ICP-MS

Après l'étude des prothèses, c'est-à-dire des premiers corps, le lubrifiant a lui aussi été analysé. Les implants issus de la collaboration avec Tornier ayant été récupérés sans prélèvement biologique, seuls les liquides synoviaux issus du protocole MiNaPUIH ont été analysés. Pour ces derniers, seule la technique d'ICP-MSS a été mise en œuvre car celle de microscopie confocale à fluorescence n'est applicable qu'aux particules de polyéthylène, et les liquides synoviaux n'étaient pas en quantité suffisante pour permettre leur digestion dans de bonnes conditions.

Les différents éléments détectés peuvent être séparés en fonction de leur origine pour déterminer les zones s'usant le plus. Pour ceux issus de la céramique (figure 4.10), l'aluminium est retrouvé en grande quantité pour les implants céramique-céramique d'alumine. Pour les implants ZTA, la quantité est moins élevée mais la différence avec les liquides synoviaux témoins reste significative. Cet écart entre les deux types de céramique peut s'expliquer de deux façons : tout d'abord le volume d'usure est plus faible pour les implants *Biolox Delta*® qui présente également une proportion d'alumine plus faible (81,8% contre 99,8% [136]), il est donc normal de retrouver moins d'aluminium. De plus, la taille des grains étant plus faible dans les céramiques mixtes, les particules de taille inférieure peuvent potentiellement avoir plus migré que celles de *Biolox Forte*®. En ce qui concerne le strontium, élément constitutif de la céramique ZTA à hauteur de 1,4%, les résultats ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les différents types de prothèse, l'élément est donc soit resté adsorbé sur les premiers corps, soit il sera retrouvé dans la membrane synoviale, soit il a diffusé dans la circulation générale. Il se peut également que sa très faible quantité ne soit pas suffisante pour être détectée.

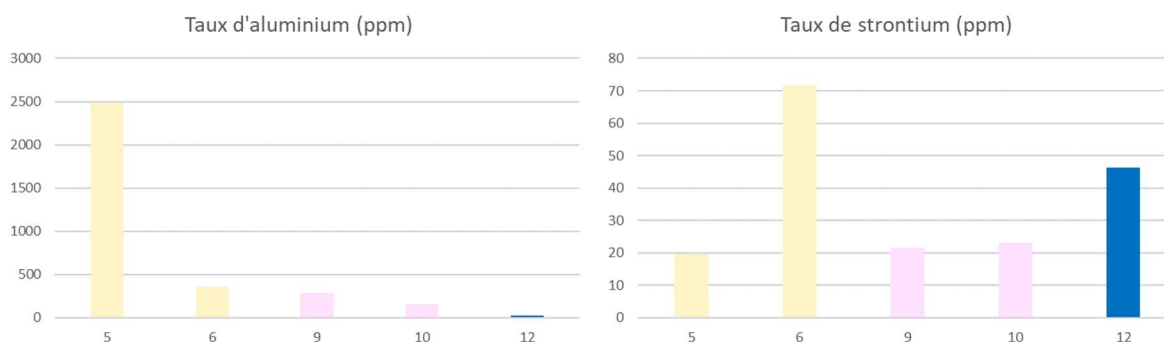


Figure 4.10 : Taux d'aluminium et de strontium dans les liquides synoviaux des patients. ■ Implant cer-cer *Biolox Forte*®, ■ implant cer-cer *Biolox Delta*®, ■ liquide synovial témoin

Les résultats d'ICP-MS concernant les éléments issus des tiges des implants (titane et vanadium) montrent que seuls les liquides synoviaux des patients 5 et 6 présentent des taux significativement différents de ceux du LS du patient témoin numéro 12 (figure 4.11). Le principal enseignement est la forte différence entre les deux types de céramique car seuls les patients porteurs d'implants *Biolox Forte*[®] présentent des traces de titane, ce qui peut être dû à la différence de module d'élasticité et de dureté entre les deux types de céramique, l'ancienne génération étant plus dure (407 GPa contre 358 GPa) elle est donc plus abrasive pour le titane. Le taux de vanadium est proportionnel à celui du titane, ce qui est normal car ils sont tous les deux présents dans les alliages constitutifs des tiges. L'aluminium entre également dans la composition de ce matériau, cependant sa quantité est bien trop importante pour que l'élément détecté soit uniquement issu de la tige, la grande majorité vient donc bien de l'alumine.

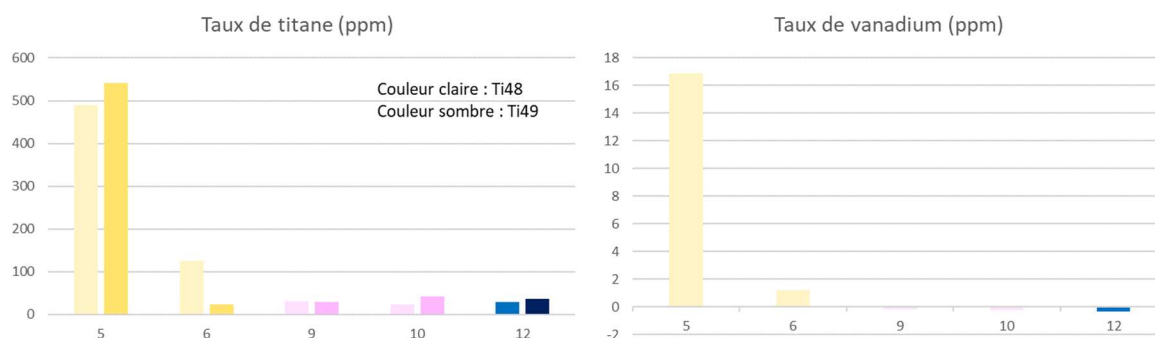


Figure 4.11 : Taux des isotopes 48 et 49 de titane ainsi que de vanadium dans les liquides synoviaux étudiés

Enfin, l'analyse des métaux constitutifs des parties en acier et en alliage chrome-cobalt de certains implants (figure 4.12) montre des résultats très variables entre les prothèses de même type. Ainsi, le patient n°6 présente un taux très important de chrome et de nickel alors que ces éléments ne sont pas retrouvés dans les autres liquides synoviaux en quantité statistiquement différente du témoin. La différence pourrait provenir d'une corrosion du cône morse, souvent en vitallium malgré la composition en titane du reste de la tige. Cette corrosion peut être différente pour les mêmes types d'implants car de nombreux facteurs l'influencent, comme par exemple un cône souillé au moment de son impaction du chirurgien ou un mauvais angle de frappe [199]. Pour tous les implants, le taux de chrome semble cependant être corrélé à celui du nickel.

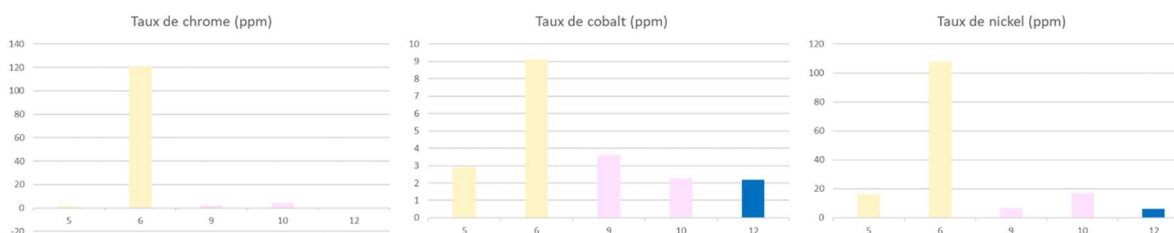


Figure 4.12 : Taux de chrome, de nickel et de cobalt dans les liquides synoviaux étudiés

Pour ce qui est du cobalt, les taux sont beaucoup plus proches les uns des autres et tous les patients dépassent, mais dans le liquide synovial seulement, la barre des 2 ppm pouvant donner des risques d'atteintes des tissus mous sans pour autant atteindre les 20 ppm signifiant le début des risques d'ostéolyse. La première chose que l'on peut remarquer est la quantité beaucoup plus faible de cobalt que des autres métaux dans le liquide synovial alors qu'il représente normalement 60 à 70% des alliages métalliques utilisés en orthopédie. Ce résultat

pourrait donc confirmer que le chrome se lie rapidement à d'autres éléments au sein du liquide synovial où il est fixé alors que le cobalt diffuse rapidement vers la circulation sanguine [193]. Il est intéressant de relever que le patient n°10, même s'il présente le plus faible des taux de cobalt, est le seul présentant une métallose au moment de la reprise, car la hausse de la cobaltémie ne déclenche pas automatiquement une pathologie locale, il s'agit uniquement d'un facteur de risque.

C. Etude des tissus périprothétiques

1. Microscopie optique

Parmi les implants au couple de frottement dur-dur en céramique, une vraie différence peut être faite entre les coupes de membrane néosynoviales ayant été en contact avec des implants *BioloX Forte*® ou *BioloX Delta*®, même si la membrane du patient numéro 10 n'a pas pu être observée car elle avait été totalement détruite par une importante métallose. Pour commencer par un point commun, les coupes présentent dans les deux cas un très grand nombre de fibres de collagène I très ordonnées (figures 4.13.a et 4.13.b). Très épaisses, dures à la coupe lors de la préparation des échantillons, ces membranes confirment les données de la littérature, cette hypertrophie donne en effet à l'articulation une très grande résistance à la décoaptation et explique le plus faible taux de luxation des prothèses céramique/céramique par rapport aux autres couples de frottement.

Par contre, les particules d'usure des implants ZTA ne sont que très peu visibles alors que celles de d'alumine pure montrent des amas importants de particules d'une taille comprise entre 500 nm et quelques micromètres (figure 4.13.c), qui pourraient correspondre à des grains d'alumine. Certaines zones de ces membranes néosynoviales, sans pour autant présenter de particules, semblent également en cours de calcification et prennent alors une couleur rosée (figure 4.13.d).

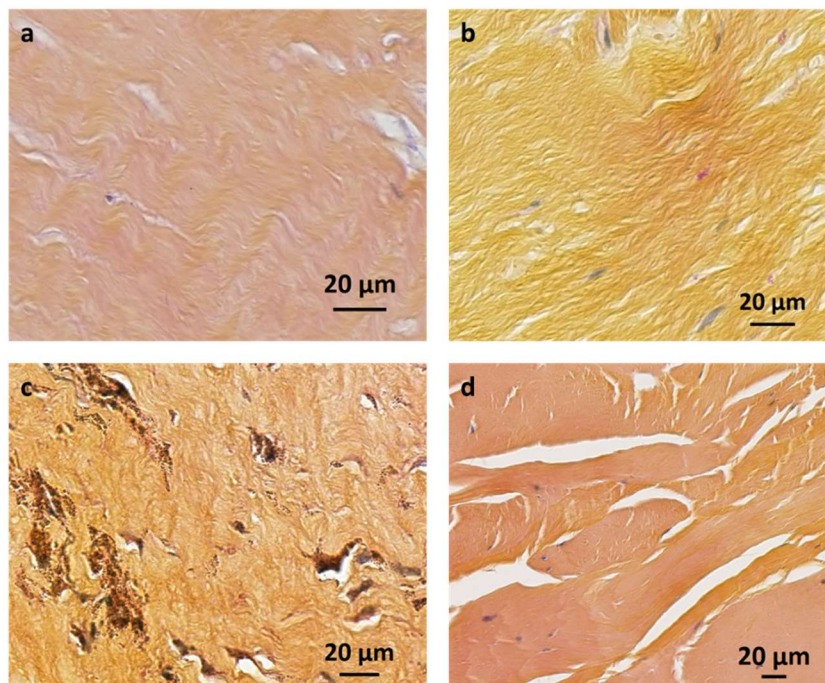


Figure 4.13 : Coupes histologiques de membranes néosynoviales observées en coloration HES : a. fibres de collagène chez le patient n°5, b. tissu fibreux du patient n°9, c. Tissu fibreux riche en particules chez le patient n°6, d. Tissu fibreux en cours de calcification chez le patient n°9

Les cellules visibles dans ces coupes (figure 4.14) regroupent des fibroblastes, responsables de la synthèse du tissu conjonctif, des synoviocytes sur les quelques zones où

l'épithélium est visible, mais également des cellules du système immunitaire avec de nombreux macrophages, dont certains peuvent être remplis de particules phagocytées dans les zones les plus contaminées. Les zones très riches en cellules dans la zone muqueuse sont également richement vascularisées, avec la présence visible de nombreux capillaires à l'intérieur desquels aucune particule ne peut être détectée. Sur certaines coupes, des zones de tissu adipeux peuvent également être détectées, avec alors des adipocytes au sein du tissu fibreux.

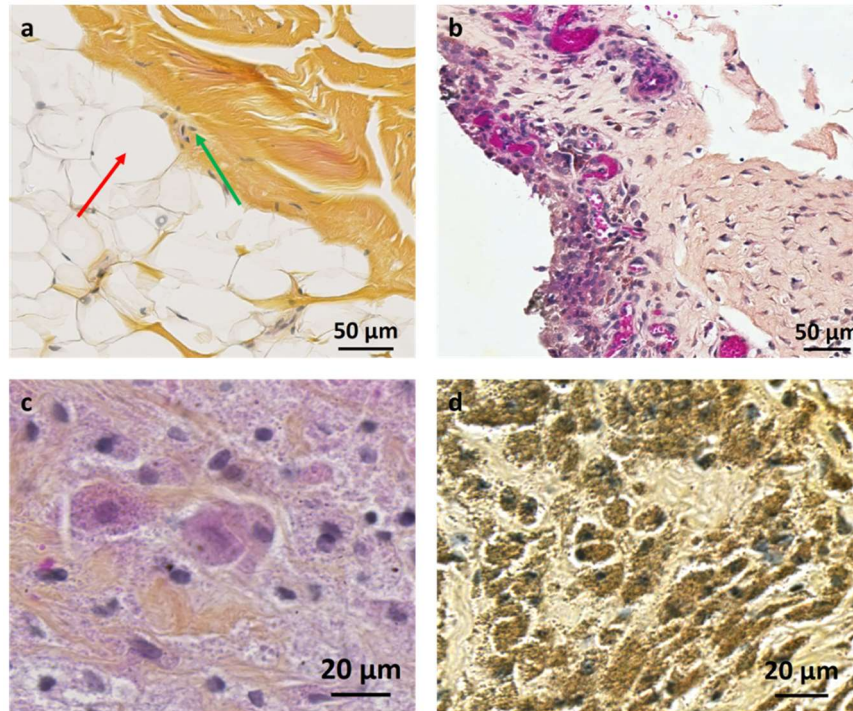


Figure 4.14 : Cellules retrouvées dans les membranes néosynoviales : a. jonction entre zone fibreuse et adipeuse montrant des adipocytes (flèche rouge) et des fibrocytes (flèche verte), b. zone muqueuse richement vascularisée avec une bordure de synoviocytes riche en particules, c. macrophages au sein du tissu fibreux en présence de quelques particules, d. nombreux macrophages ayant phagocyté des particules d'usure de taille micrométrique.

La néosynoviale étant un tissu cicatriciel qui se développe autour de l'implant après l'arthroplastie initiale, il est normal de lui trouver un aspect fibreux et anarchique, même si son épaisseur est très importante dans les cas présentés ici, conformément aux données de la littérature. Il est intéressant de constater la quantité de particules retrouvées dans les coupes de tissus en contact des implants en alumine pure alors qu'une très faible usure volumique est généralement reportée, cependant presque aucun débris ne peut être retrouvé chez les patients porteurs de prothèses ZTA malgré un nombre de grains de céramique arraché normalement similaire. Même si les tests réalisés avec ces matériaux prouvent leur bonne biocompatibilité à l'état massif, ces observations en microscopie optique montrent une réaction tissulaire importante mais non spécifique. Cette réaction peut être stabilisée par l'hypertrophie du tissu fibreux, afin d'encapsuler les particules, ou au contraire consister en l'infiltration de macrophages au niveau des zones riches en cellules comme la muqueuse ou les abords des vaisseaux sanguins, afin de phagocyter ces corps étrangers.

La plupart des patients subissant une reprise de PTH présentent des ostéophytes en bordure de leur articulation de hanche qui sont en partie retirés par le chirurgien. L'analyse de ces prélèvements montre les mêmes résultats que pour la membrane néosynoviale, avec une quantité plus importante de particules pour les implants alumine par rapport aux membranes synoviales associées et très peu pour les tissus ZTA, avec cependant un tissu osseux de bien

meilleure qualité (figure 4.15). Les particules peuvent être retrouvés entre les couches fibreuses en cours de calcification pour le patient numéro 6, cependant l'architecture n'est pas la même que celle d'un tissu osseux classique, le réseau d'ostéons n'est en général pas visible et ces zones ont encore l'apparence d'un tissu fibreux. Par contre, des lamelles osseuses et un ostéon complet sont bien visibles chez le patient numéro 10, avec une limite en cours de calcification entre tissu osseux et tissu fibreux dont il est issu. L'absence de particules au sein du tissu osseux du patient numéro 10 pourrait suggérer que les particules n'ont rien à voir avec son développement qui est dû aux contraintes mécaniques.

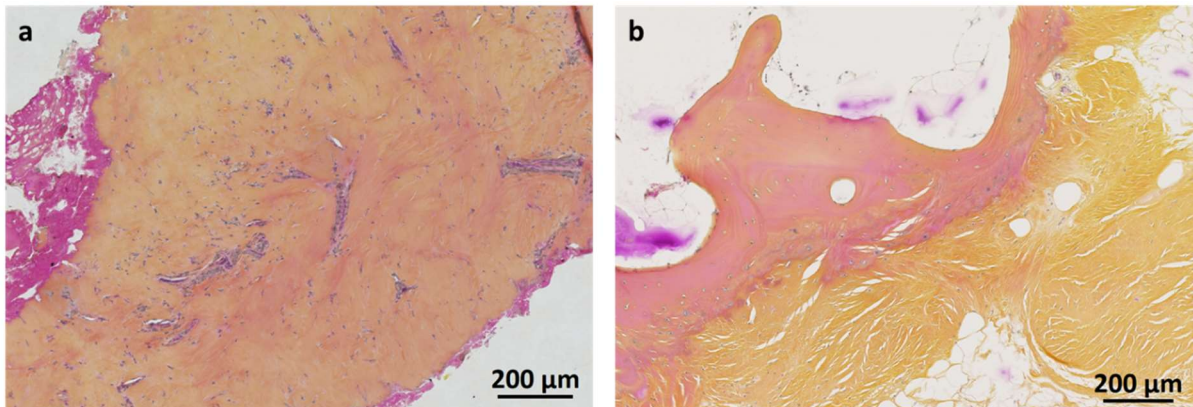


Figure 4.15 : Coupes d'ostéophytes périarticulaires montrant : a. une membrane fibreuse en cours de calcification du patient n°6 et b. la limite entre tissu fibreux et os chez le patient n°10.

2. Microscopie électronique *in situ*

Lors de ces observations, les particules « dures » de l'implant sont très facilement visibles car les éléments métalliques qui les constituent ressortent par rapport aux éléments carbonés classiques du vivant. Le polyéthylène est cependant un hydrocarbure et ne peut donc pas être discerné du tissu dont il partage la composition riche en carbone. Les coupes de tissu témoin n'ont pas non plus été observées au MEB car en l'absence d'implant, les seules contaminations possibles du milieu sont le fait de nanoparticules ou d'ions issus de la circulation générale et qui seraient de taille inférieure à la limite de détection permise par le microscope utilisé.

Là encore, il est possible de différencier assez facilement les néosynoviales en fonction du type de céramique de l'implant. Comme en microscopie optique, les particules sont beaucoup plus nombreuses pour la céramique d'alumine pure que pour la ZTA, les accumulations les plus importantes étant très facilement identifiables aux mêmes endroits que sur les coupes optiques (figure 4.16.a). Par contre, la possibilité de grossissement bien plus importante sur le MEB a permis de mettre en évidence que les particules sont bien plus petites que prévu, les grains noirs observés en microscopie optique ne sont pas des grains d'alumine éjectés tels quels du contact, ils semblent plutôt avoir été broyés entre les premiers corps et se présentent dans les tissus avoisinants en majorité sous forme d'agglomérats d'éclats de quelques dizaines ou centaines de nanomètres (figure 4.16.b). Ces résultats observés dans la membrane synoviale sont transposables aux ostéophytes, avec des dépôts de céramique entre les couches de matrice extra-cellulaire (figure 4.16.c). Au contraire, les prothèses céramique-céramique ZTA ne semblent rejeter que très peu de particules, qui sont plus difficilement retrouvables dans le tissu (figure 4.16.d). Le contraste est également moins important avec le milieu, montrant une composition différente.

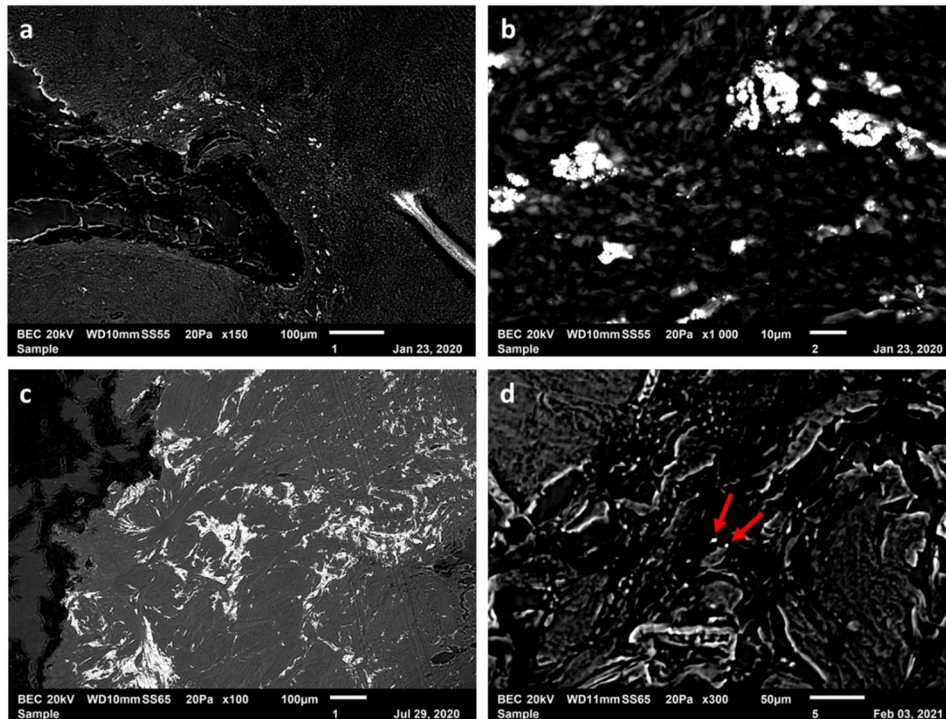


Figure 4.16 : Coupes de tissu du patient n° 6 en microscopie électronique : a. membrane synoviale au grossissement x150 et b. au grossissement x1000, c. ostéophyte au grossissement x100. d. coupe de la membrane néosynoviale du patient n°9 au grossissement x300, deux particules seulement sont visibles (flèches rouges)

L'analyse EDX permet ensuite de caractériser la composition élémentaire de ces amas. Ainsi, sur 189 particules analysées dans les membranes synoviales pour les prothèses d'alumine, 187 montraient des pics aux longueurs d'onde caractéristiques de l'aluminium et de l'oxygène, confirmant la présence de la céramique (figure 4.17.a). Les deux dernières étaient des particules rondes d'alliage fer-chrome-nickel (figure 4.17.c) et résultaient de la combustion du bistouri électrique (confère paragraphe III.C.2). Cependant, le faisceau de l'analyseur EDX est large de plusieurs micromètres et ne permet pas de viser précisément une particule plus petite, toutes celles de céramique étaient donc couplées à des métaux (fer, chrome, cobalt et titane) sans doute issus soit directement du conflit fémoro-acétabulaire soit du mélange entre les deux composants lors du tartinage observé à la surface des cupules. Ces agglomérats sont bien visibles avec les particules de céramique très claires au milieu d'un mélange de métaux plus sombres. Même si le titane est en grande majorité retrouvé de concert avec de l'alumine, des particules de forme allongée d'alliage Ti6Al4V peuvent également être retrouvées libres dans les tissus, (figure 4.17.b). Au sein de la membrane synoviale du patient numéro 9, sur 23 particules retrouvées, quatorze étaient à majorité constituées de titane et neuf d'alliage chrome-cobalt, l'aluminium n'étant détecté qu'en corrélation avec le titane, et jamais dans des proportions excédant celles de l'élément dans l'alliage Ti6Al4V. La céramique ZTA est donc présente dans cette membrane soit en quantité extrêmement faible soit sous forme de particules trop petites pour être détectées par cette technique.

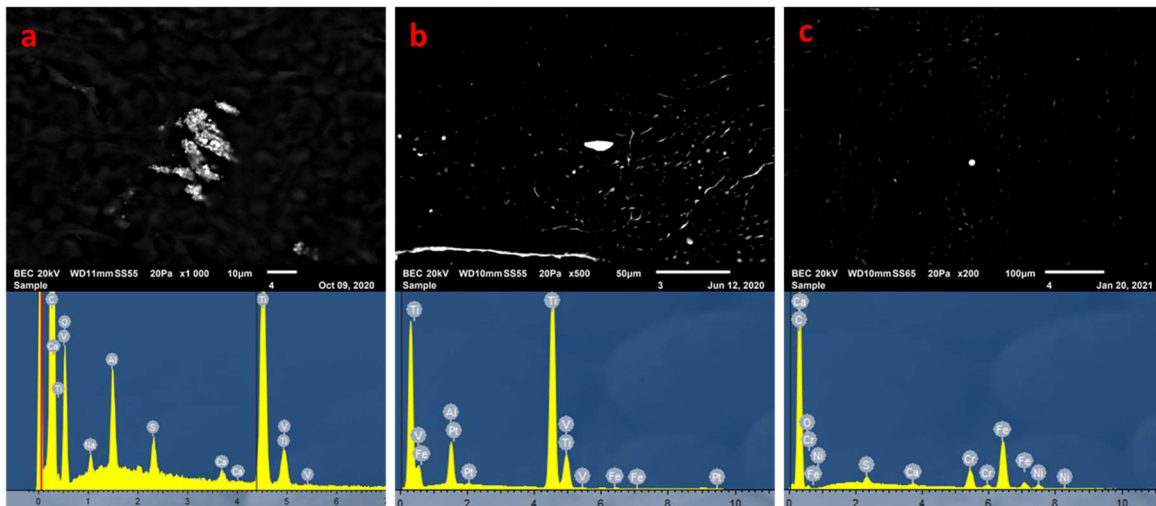


Figure 4.17 : a. amas de céramique et de métal dans la membrane synoviale du patient n°5, b. particule de titane issue de la tige et c. particule de combustion de bistouri électrique

3. Spectrométrie d'émission atomique de plasma induit par laser

Les résultats concernant les implants céramique-céramique (figure 4.18) se rapprochent de ceux obtenus au MEB avec cependant quelques écarts. Tout d'abord, l'aluminium, seul composant de l'alumine détectable par cette technique au milieu du tissu biologique, ressort sur toutes les coupes en contact des prothèses *Biolox Forte*[®] et quasiment pas sur celle en contact avec *Biolox Delta*[®] (1305 et 452 *spots* pour les patients 5 et 6 contre 4 seulement pour le patient 9) alors que la capacité du LIBS à détecter des quantités extrêmement faibles, de l'ordre de la particule par milliard, aurait pu rendre visibles les nanoparticules d'alumine issues des implants ZTA car leur quantité devrait rester au vu des traces d'usure observées sur les premiers corps et des résultats d'ICP-MS. Le zirconium, pour sa part, est détectable dans la membrane synoviale du patient n°9 alors que la quantité de zircone est beaucoup plus faible dans la céramique ZTA que celle de l'alumine. Cela pourrait indiquer que la zircone est fixée au sein de la membrane alors que les particules d'alumine sont encore plus fines et soit ne sont pas détectables, soit passent à travers pour rejoindre la circulation générale, ce qui explique les résultats des études retrouvant de la céramique au sein des ganglions lymphatiques ou de thrombus de patients porteurs de prothèses de hanche [38, 157, 172]. Les échantillons récupérés sur le patient n°6 montrent une présence plus importante d'alumine dans les ostéophytes que dans la membrane synoviale, ce qui confirme les observations faites au MEB et en microscopie optique, les particules ne pouvant sans doute plus migrer une fois fixées au sein du tissu osseux.

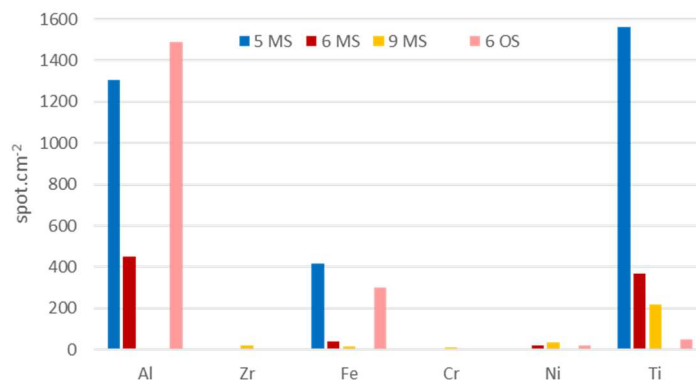


Figure 4.18 : nombre de *spots* par centimètre carré de tissu pour les implants céramique-céramique

Pour ce qui est des éléments présents dans les alliages métalliques de l'implant, le titane est celui qui ressort en plus grande quantité. Le résultat est également conforme à celui de la microscopie électronique qui avait permis d'identifier des particules faites d'un mélange de titane et d'alumine, les cartes LIBS des deux éléments pouvant être superposées chez tous les patients dans la membrane synoviale desquels les deux sont présents (figure 4.19). Le fer, également présent dans certaines zones où l'on retrouve simultanément du titane ou de l'alumine, pourrait être originaire d'un élément en acier comme le *metal-back* dont il se détache par un mécanisme de *fretting* avant de finir dans le contact céramique-céramique où il sera alors « tartiné » et mélangé avec le reste du troisième corps solide. Cependant il n'a pas été retrouvé au MEB dans la membrane synoviale du patient n°5 ni dans l'ostéophyte du patient n°6, il pourrait donc avoir été détecté à ces endroits soit dans les hématies ou sous forme ionique suite à la corrosion de certains éléments en acier.

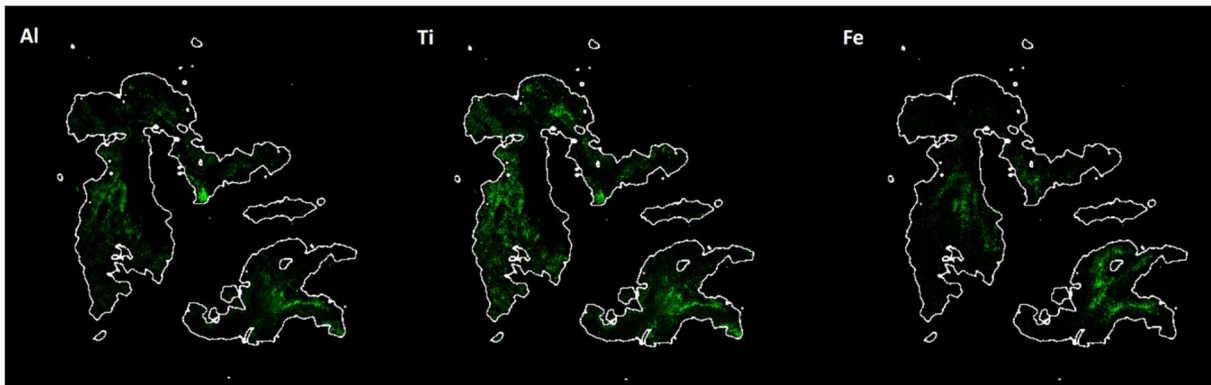


Figure 4.19 : carte montrant la présence des principaux éléments retrouvés dans la membrane synoviale du patient n°5

Cette technique permet donc bien de confirmer la présence de surcharges élémentaires ou en particules de très petite taille dans les membranes synoviales. Certains éléments peuvent ainsi être détectés par cette seule technique sans que l'on ait réussi à les identifier en MEB-EDX, comme le zirconium. Cependant, la taille très importante du *spot* par rapport à celle des particules recherchées et l'absence de dosage possible, contrairement à l'ICP-MS pour le liquide synovial, ne permettent pas de calculer une vraie concentration élémentaire au sein du tissu, mais simplement une surcharge spatiale.

D. Conclusions tribologiques

L'ensemble des résultats obtenus en analysant les premiers corps permettent de mieux comprendre la manière dont s'usent ces implants et les différentes étapes de cette usure (figure 4.21). Pour les implants céramique-céramique, l'élément principal est l'arrachement des grains, un par un, au niveau de la tête fémorale, qui pourraient alors être à l'origine du reste des traces d'usure :

- ① Les deux premiers corps n'ont pas exactement le même diamètre et ce jeu de fonctionnement entraîne une hausse locale des contraintes lors de la mise en charge de l'articulation, qui peut être accentuée en cas de choc (course, descente d'escaliers, chute ou autre). Les grains sur la zone où s'applique la force peuvent être séparés les uns des autres par un mécanisme d'usure de fatigue qui profite des faiblesses structurelles au niveau des joints de grains issus de la technique de frittage. La plupart des grains arrachés le sont sur le pôle fémoral, sur la tête, mais quelques-uns le sont également sur le pôle iliaque, dans la cupule.
- L'augmentation de la rugosité due aux arrachements et aux particules dans le contact va augmenter les contraintes locales et donc entretenir cet arrachage des grains. Ces derniers sont ensuite réduits en poudre entre les deux faces de céramique.

- Les particules métalliques arrachées au col (②), voir au *metal-back* (③) au niveau du conflit fémoro-acétabulaires, vont également se retrouver au niveau du contact et se mélanger à cette poudre. Le troisième corps ainsi obtenu va se « tartiner » (④) sur la cupule et cette couche de transfert va la protéger de l'abrasion visible sur la tête sous la forme de rayures. L'augmentation des contraintes peut cependant être observée sous forme de craquelures au niveau du pôle iliaque.
- Les particules de céramique (⑤) vont être arrêtées par la membrane synoviale et entraîner sa fibrose et une forte prolifération de macrophages pour *Biolox Forte*® mais elles ne peuvent être retrouvées pour *Biolox Delta*®. Les particules métalliques vont pour leur part soit rester en petite quantité dans la membrane syoviale pour les plus grosses, parfois dans les macrophages, ou diffuser librement vers la circulation sanguine pour les plus petites (⑥).
- (⑦) Synthèse en continu de liquide synovial par les synoviocytes.

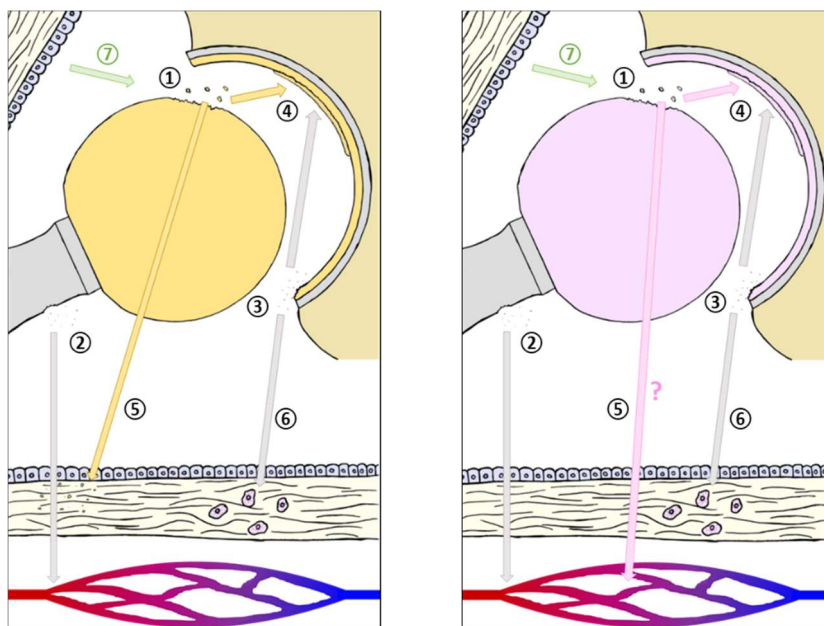


Figure 4.21 : Schémas récapitulatifs des prothèses céramique-céramique *Biolox Forte*® (à gauche) et *Biolox Delta*® (à droite)

Les deux générations de céramique semblent donc avoir un mécanisme similaire, avec une usure de fatigue de la tête entraînant un arrachage de matière grain à grain, cette dernière étant ensuite réduite en poudre et mélangée à des particules métalliques issues du conflit fémoro-acétabulaire et réinjectées dans le contact. Les nouvelles céramiques ZTA, développées pour réduire le risque de casse de l'implant, comportent cependant des risques qu'il faudrait étudier sur le plus long terme. En effet, la taille beaucoup plus fine de ses grains fait qu'ils pourraient avoir plus d'effets locaux sur les tissus, mais également projetés après diffusion dans la circulation générale. De plus, les effets nocifs des oxides de strontium sont prouvés, mais ils n'ont pu être retrouvés dans l'articulation, ils ont donc dû diffuser également. Enfin l'intérêt de ce nouveau matériau est à démontrer, la baisse du risque de fracture de l'implant, représentant moins d'1 % des causes de reprise, étant à mettre en balance avec la disparition de la fibrose de la membrane synoviale qui diminuait auparavant les risques de luxation chez les patients les plus à risque, cette dernière pathologie représentant pour sa part plus de 20% des causes de reprise.

Cinquième partie. Implants à double mobilité

« Je ne suis pas aussi fort que je l'espèrerais, mais je connais et exerce depuis bien longtemps la patience »

Oda Nobunaga

Quatre patients ont pu être inclus dans ce groupe pour cette étude (tableau 5.1) : trois issus du protocole MiNaPUIH (patients numéro 4, 7 et 8) et un autre issu d'un partenariat industriel (implant C), toujours avec Tornier. Dans le cas du patient numéro 7, seuls les échantillons biologiques ont pu être récupérés lors de la reprise, à l'inverse il n'a pas été possible de prélever de liquide synovial lors de l'abord de l'articulation du patient numéro 4, seul son implant et sa membrane ont été étudiés. L'implant C n'étant pas issu du protocole clinique, il n'est pas non plus accompagné de prélèvements biologiques.

N°	Sexe	Âge	Taille (cm)	Poids (kg)	Couple	Cause initiale	Cause de reprise	Durée implantation
4	H	63	183	80	Cer/PE	Coxarthrose	Conflit ant.	6 ans ½
7	H	74	175	76	Cer/PE	Coxarthrose	Conflit ant.	9 ans
8	H	53	181	115	Métal/PE	Coxarthrose	Usure PE, ostéolyse du grd trochanter	4 ans
C	H	50	?	95	Métal/PE	?	Descellement	8 ans

Tableau 5.1 : implants double-mobilités étudiés dans cette partie

Même si les quatre implants sont à double mobilité, les deux premiers possèdent une tête en céramique ZTA (en rose dans les tableaux et figures) et les deux autres en alliage chrome-cobalt (en gris). Comme pour les implants céramique-céramique, trois patients porteurs de prothèse à double mobilité ont été inclus entre fin décembre 2021 et mi-janvier 2022, leur inclusion tardive n'a pas permis d'obtenir à temps des résultats pour les inclure dans ce travail.

Ces implants sont posés en général chez des patients âgés ou à fort risque de luxation, le risque de survenue de cette complication étant diminué par ce design. Pour les six patients inclus dans le cadre du protocole MiNaPUIH, la cause de reprise est deux fois un conflit antérieur (donc un contact entre le *metal-back* et le muscle psoas provoquant des douleurs), deux fois une usure du polyéthylène de l'insert et les deux dernière fois une fracture périprothétique ayant nécessité de changer l'implant.

A. Analyses des implants

Comme pour les implants céramique-céramique, plusieurs zones d'intérêt peuvent être identifiées sur les implants à double mobilité (figure 5.1) :

- la première (figure 5.1.a) est la zone sur laquelle s'applique la charge au cours de la phase d'appui du cycle de marche, que ce soit au niveau de la cupule, de l'insert ou de la tête de l'implant ;

- la deuxième (figure 5.1.b) est un anneau entourant la première zone dans lequel la littérature recense une perte de volume de polyéthylène ;
- la dernière est (figure 5.1.c), comme pour les implants céramique-céramique, est la zone de conflit fémoro-acétabulaire. Elle peut être retrouvée sur le rebord antéro-inférieur de la cupule, mais également sur toute la lèvre interne de l'insert. En effet, ce dernier tourne lors de la mise en mouvement de l'articulation, ce qui conduit à une usure répartie sur toute sa circonférence.

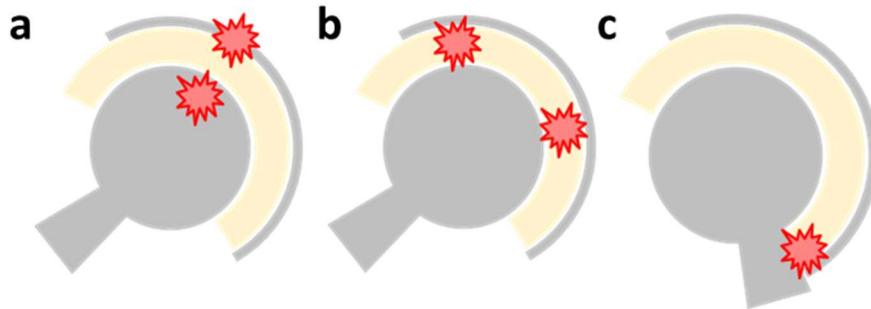


Figure 5.1 : zones d'intérêt pour l'étude des implants à double mobilité

1. Scanner tridimensionnel

La prothèse double mobilité étant constituée de deux contacts dur-mou, c'est le polyéthylène qui devrait s'user le plus, comme dans les implants simple mobilité métal-PE ou céramique-PE. Les résultats d'analyses d'explants *in vitro* montrent une perte de volume de l'insert en forme d'anneau et à l'apex de l'implant sur sa face extérieure [3], mais rien au niveau des parties dures de la tête et du *metal-back*. Sur les implants étudiés dans ce travail, il est possible de voir cet anneau comme une zone dépolie sur le pourtour de l'insert, à mi-chemin entre son sommet et son rebord, zone exagérément modifiée sur des implants testés *in vitro* (figure 5.1.a). Cette zone mate fait un cercle autour de la pièce, centré sur une zone polie de perte de volume qui, au lieu d'être de forme elliptique comme pour les prothèses simple mobilité car l'insert n'étant pas fixé, est ronde et centrée au niveau de l'apex car il peut tourner dans le *metal-back* au cours du cycle de marche. Cette hypothèse de la rotation de l'insert est confortée par la présence sur les implants ayant frotté *in vivo* d'un enfoncement visible de la lèvre interne de l'insert sur l'intégralité de son pourtour (figure 5.1.b). Cette déformation plastique du matériau peut être expliquée par un conflit entre le bord de l'insert et le col de la tige fémorale, comparable donc au conflit fémoro-acétabulaire des implants simple mobilité mais avec un contact dur-mou et des traces sur le tour complet à cause de la rotation de l'insert au cours du temps.

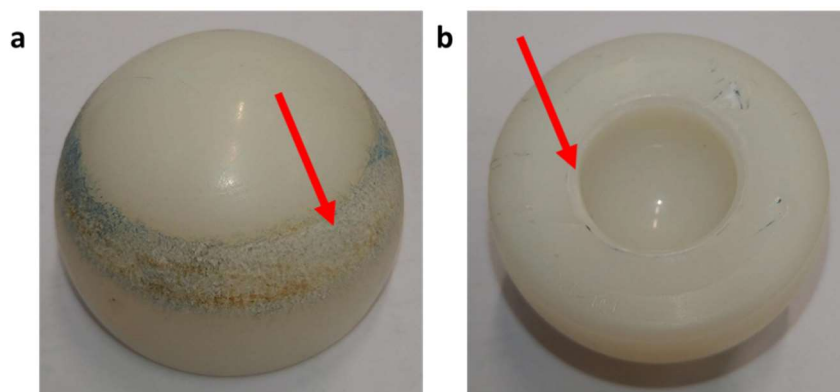


Figure 5.1 : Insert polyéthylène d'une prothèse de hanche double mobilité présentant a. un anneau de gonflement sur sa face extérieure et b. des traces de plastification de sa lèvre interne.

La tête de la prothèse est la partie la moins usée de l'implant. Quel que soit son matériau de composition, métal ou céramique, elle ne montre que très peu de variations de volume, de l'ordre de plus ou moins cinq micromètres (figure 5.2), avec à chaque fois une faible perte au sommet de l'implant, le reste ne présentant pas de variation dépassant la précision de la machine. Pour l'implant en céramique, cette perte de volume apparente semble même être plutôt due à une couche de lubrifiant qu'à une réelle usure.

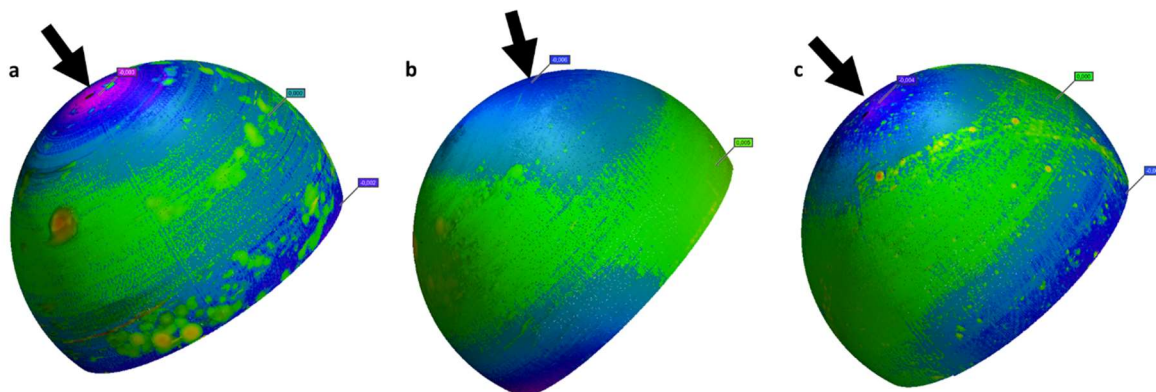


Figure 5.2 : scan 3D des têtes des prothèses double mobilité a. du patient n°4, b. du patient n°8 et c. de l'implant C. Flèche noire : axe d'application de la force

Au niveau du *metal-back*, les traces d'usure sont les mêmes que pour les cupules des prothèses céramique-céramique. Tout d'abord, on retrouve des traces de conflit fémoro-acétabulaire sur leur rebord inférieur (figure 5.3) alors même qu'ils sont plus ouverts que ceux des prothèses simple mobilité pour permettre une amplitude de mouvement supérieure. Il y a donc un contact dur-dur également dans ce type de design qui peut conduire à l'émission des particules métalliques. Au niveau du toit du cotyle, là où les forces s'appliquent sur le contact, une perte de volume est visible avec une différence de rayon pouvant atteindre 50 μm par rapport au rayon théorique de la pièce dans le cas du patient n°4 alors que cette variation n'est que de 10 μm au maximum pour l'implant C. Entre ces deux zones d'usure, une bande sans perte de volume peut être repérée, avec quelques dépôts de troisième corps.

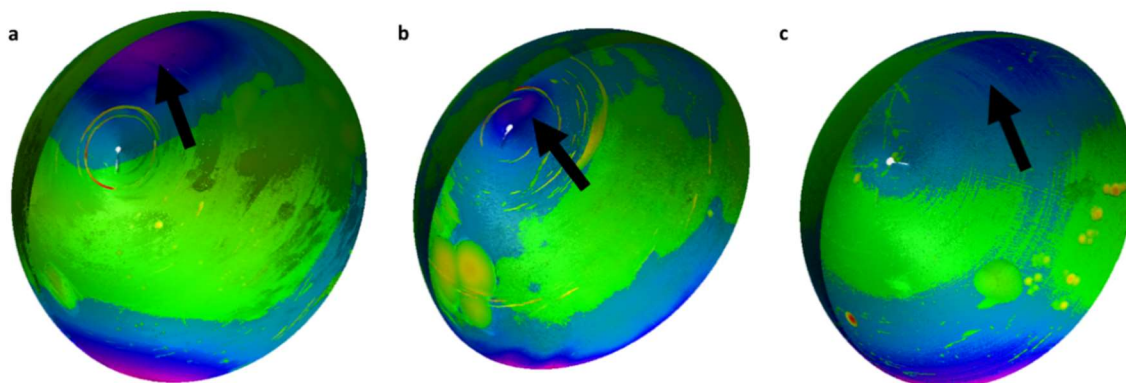


Figure 5.3 : scan 3D des *metal-back* des prothèses double mobilité a. du patient n°4, b. du patient n°8 et c. de l'implant C. Flèche noire : axe d'application de la force

Pour ce qui est de l'insert en polyéthylène, il faut prendre en compte séparément les transformations sur ses deux faces. Au niveau de la face extérieure, la bibliographie montre un anneau de perte de volume centré sur l'apex de l'insert, cet anneau est également retrouvé sur les explants mais il s'agit cette fois d'un gain de volume et non d'une perte, et il peut être incliné et non centré sur l'apex (figure 5.4). Celui du patient n°4 présente par exemple une

angulation de 30° par rapport à celui de l'implant C dont la position est identique à ceux retrouvés *in vitro*. Pour les trois prothèses analysées, l'augmentation locale du rayon est située entre 40 et 50 µm, et similaire tout autour de l'implant. Au centre de l'anneau, une perte de volume peut être systématiquement observée, mais sa profondeur est variable, de 38 µm pour le patient n°8 à 220 µm pour le l'implant C. Contrairement aux gains de matière sur les éléments métalliques ou céramiques qui semblent être des dépôts de troisième corps ou du lubrifiant séché, il semblerait qu'il s'agisse bien dans le cas des inserts d'un gonflement du polyéthylène, qui peut être dû au fluage, c'est-à-dire à une déformation du matériau sous la contrainte, ou à son imbibition par du lubrifiant. Afin de pouvoir retirer la tête de l'insert, un trou a été réalisé au sommet de l'insert et peut être visible sur les scans, de même qu'un cercle de perte de volume qui provient de la compression réalisée pour le déboîtage.

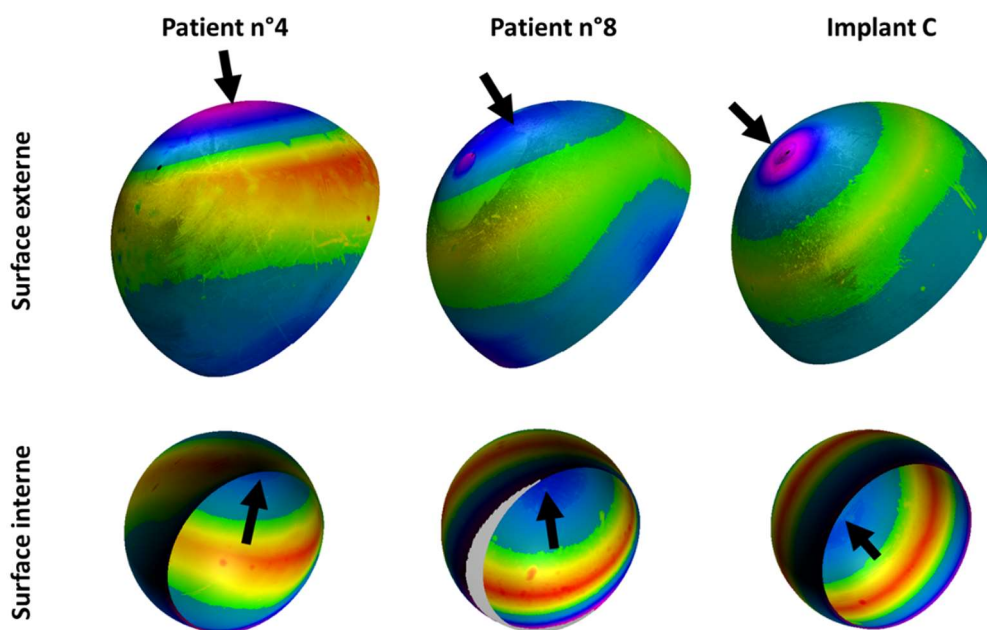


Figure 5.4 : scan 3D des inserts polyéthylène. Flèche noire : axe d'application de la force

Au niveau de la face intérieure, on retrouve également un bourrelet de gain de volume en regard de celui situé à l'extérieur de l'insert. Il est cependant plus épais, entre 183 µm pour l'implant C et 236 µm pour le patient n°8, et constitué d'une agglomération de troisième corps et de lubrifiant séché comme à la surface des pièces dures en métal ou en céramique. Au contraire, le fond de l'insert, au centre de l'anneau, présente une perte de volume dont l'épaisseur va de 125 µm pour l'implant C à plus de 200 µm pour le patient n°8 et qui correspond à l'enfoncement de la tête fémorale dans le polyéthylène. Toutes les pièces étudiées montrent également un enfoncement de toute la lèvre intérieure, ce qui correspond à la plastification de cette zone suite au conflit fémoro-acétabulaire.

		Patient n°4	Patient n°8	Implant C
Durée d'implantation		6 ans 1/2	4 ans	7 ans 1/2
Tête	Point le plus haut	+1 µm	+3 µm	+2 µm
	Point le plus bas	-3 µm	-5 µm	-5 µm
	Usure linéaire max	4 µm	8 µm	7 µm
	Usure annuelle	0,6 µm	2µm	1µm
Cupule	Point le plus haut	+26 µm	+8 µm	+2 µm
	Point le plus bas	-44 µm	-33 µm	-4 µm
	Usure linéaire max	70 µm	41 µm	6 µm

		Trace de conflit	51 μm	36 μm	9 μm
		Usure annuelle	11 μm	10 μm	0,8 μm
Insert	Extérieur	Point le plus haut	+88 μm	+53 μm	+51 μm
		Point le plus bas	-129 μm	-38 μm	-220 μm
		Usure linéaire max	217 μm	91 μm	271 μm
		Usure annuelle	33 μm	23 μm	36 μm
	Intérieur	Point le plus haut	+214 μm	+236 μm	+183 μm
		Point le plus bas	-172 μm	-209 μm	-125 μm
		Usure linéaire max	386 μm	445 μm	308 μm
		Trace de conflit	-393 μm	-400 μm	-313 μm
		Usure annuelle	59 μm	111 μm	41 μm

Tableau 5.2 : gains et pertes de matière maximaux par rapport au rayon moyen et usure annuelle moyenne pour les implants double mobilité étudiés

Les valeurs d'usure de ces implants double mobilité (tableau 5.2) ne permettent pas à première vue de différencier les implants à tête céramique de ceux à tête métallique, il y aurait juste une indication en faveur d'une plus faible usure de la tête ZTA, cette différence est cependant inférieure à la précision du capteur. Il est intéressant de noter que les inserts présentant une usure plus importante sur leur face externe ne sont pas pour autant les plus usés sur leur face interne. Par contre, la perte de volume interne est toujours plus importante que l'usure externe, sans doute à cause de la pression plus forte sur la tête que sur le *metal-back* due au rayon de courbure plus faible, ce qui expliquerait plus un mécanisme de déformation plastique et de fluage. Le poids des patients est également un argument en faveur de cette hypothèse, car le patient numéro 8, montrant une plus forte déformation interne, pesait 115 kg au moment de la chirurgie contre 80 kg pour le patient numéro 4. De son côté, la profondeur de la trace de conflit fémoro-acétabulaire sur la lèvre de l'insert est toujours d'une profondeur sensiblement égale à l'enfoncement de la tête, il semblerait donc que la déformation évolue en parallèle sur ces deux zones.

2. Rugosimétrie

En raison de la faible disponibilité du dispositif, aucune mesure de rugosité n'a pu être effectuée sur les implants à double mobilité.

3. Microscopie confocale à fluorescence

Les implants à double-mobilité ont également été observés en microscopie confocale, en commençant par leur tête, c'est-à-dire la partie distale du contact insert-tête. Le scanner tridimensionnel montrait des résultats similaires sur les prothèses en céramique et en chrome-cobalt, sans perte de masse, et les images obtenues montrent peu de modifications de surface (figure 5.5). Pour ce qui est de la tête en céramique *BioloX Delta*[®] du patient n°4, elle n'a montré que quelques-uns des arrachements de grains retrouvés dans les prothèses céramique-céramique, sa surface est quasiment lisse et marquée par quelques traces de polyéthylène étalé facilement repérables car avec une forte fluorescence, mais également des traces de protéines du troisième corps, en noir sur l'image. De son côté, la tête en métal du patient n°8 présente de nombreuses rayures à sa surface, orientées dans le sens des différents mouvements que subit la pièce, donc un mode d'accommodation S_2M_1 pouvant être représentatif d'un mécanisme d'usure abrasif ou érosif. De nombreuses traces de troisième corps peuvent également être observés, qu'il soit simplement déposé ou étalé à la surface de l'implant, et le passage au laser à 555 nm révèle la présence d'une couche de transfert de polyéthylène.

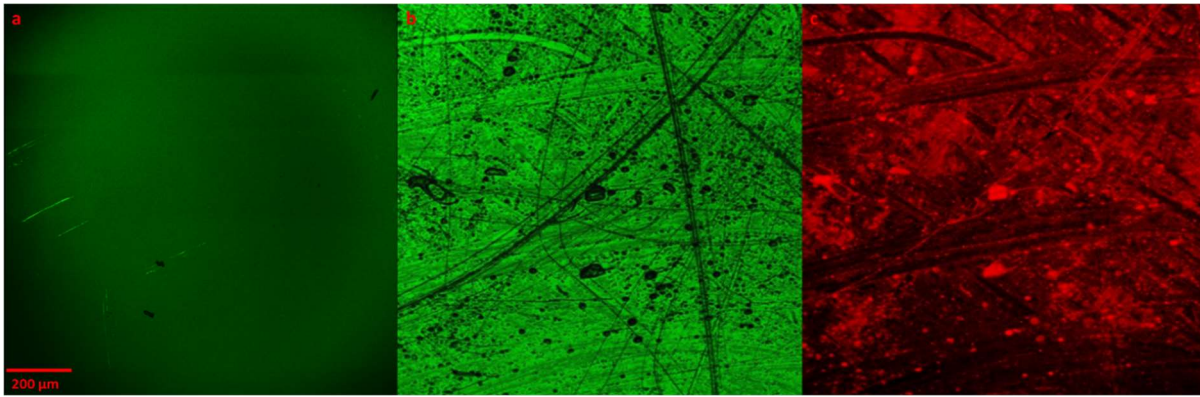


Figure 5.5 : Images au microscope confocal de apex de têtes d'implants double mobilité a. en céramique ZTA du patient n°4, b. en alliage chrome-cobalt du patient n°8 avec le laser à 488 nm et c. à 555 nm

Au niveau des inserts en polyéthylène, seule la surface externe, soit la partie distale du contact cupule-insert, a pu être observée car le diamètre de l'ouverture est trop faible pour laisser passer l'objectif du microscope et visualiser la surface interne. Au niveau de l'anneau de gain de volume, les stries d'usure sont encore visibles sur les surfaces, avec seulement quelques rayures et des dépôts de particules (figure 5.6.a). La présence de ces stries montre l'absence d'usure de cette zone et explique son aspect mat à l'œil nu. Le fluage et l'imbibition du polyéthylène ne sont donc pas contrés par l'usure sur ces parties de l'implant, qui gagnent alors en volume. Les zones usées présentent pour leur part un aspect brillant et apparaissent au microscope lisses et marbrées, typiques des surfaces de polyéthylène plastifiées par le frottement (figure 5.6.b). Des rayures sont visibles en surface ainsi que des particules de polyéthylène de quelques micromètres pouvant se rassembler en amas mesurant jusqu'à 200 µm de longueur. Des modifications plastiques (S_2M_1) sont également visibles sur ces zones de frottement (figure 5.6.c), comme des plissements du matériaux sous l'effet de fortes contraintes.

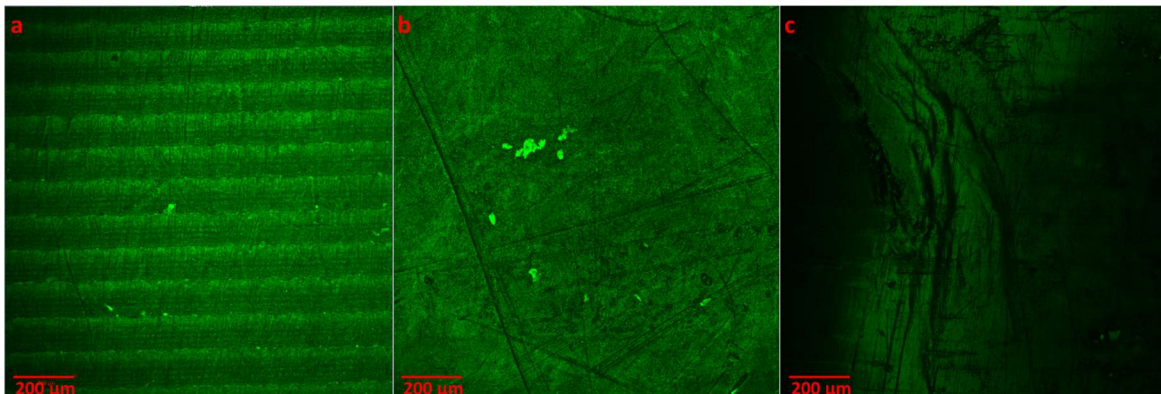


Figure 5.6 : Observation de l'insert en polyéthylène de prothèses double mobilité : a. stries d'usure, b. zone d'usure plastifiée et polie montrant des amas de particules de PE et c. zone de transformation plastique

Au niveau de la cupule métallique, une importante couche de transfert de polyéthylène peut également être retrouvée chez le patient n°8 (figure 5.7), avec des particules de grande taille facilement visibles à l'aide du laser à 555 nm. Cette couche n'est quasiment pas retrouvée dans le cas des implants à tête céramique, il semblerait donc que le problème vienne de la création des particules au niveau de l'interface tête-insert, et non au niveau du contact insert-cupule qui est le même chez les deux patients.

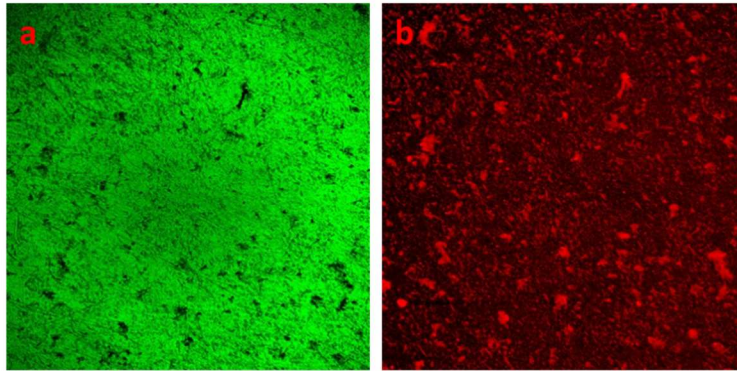


Figure 5.7 : cupule de l'implant n°8 observée en microscopie confocale à l'aide des lasers a. à 488 nm et b. à 555 nm

4. Microscopie électronique à balayage

Le polyéthylène étant très mauvais conducteur, il n'a pas pu être observé en microscopie électronique car les électrons ont du mal à évacuer l'échantillon et rendent impossible sa visualisation. Pour que cela soit possible dans de bonnes conditions, il aurait fallu métalliser les pièces ce qui n'a pas été fait dans le cadre de cette étude car cela aurait réduit la possibilité d'analyser la composition des particules retrouvées. De plus, les images obtenues en microscopie confocale se sont révélées suffisantes. De la même manière, la surface de la tête en céramique a pu être étudiée mais les images n'étaient pas de qualité suffisante pour être montrées car le matériau fixait également beaucoup les électrons. Sur la tête en métal du patient numéro 8, au niveau de l'apex et de la perte de matière, deux zones peuvent être identifiées. La première montre de très faibles modifications de surface (figure 5.8.a), ce qui confirme les résultats des techniques précédentes, avec de simples rayures et quelques dépôts de troisième corps visibles en surface. Sur la deuxième zone, des modifications sont également visibles, mais avec des signes d'abrasion plus importante qui pourraient être à l'origine de la génération de particules (S_2M_1), même si la perte de matière n'est pas suffisante pour ressortir au scanner tridimensionnel (figure 5.8.b).

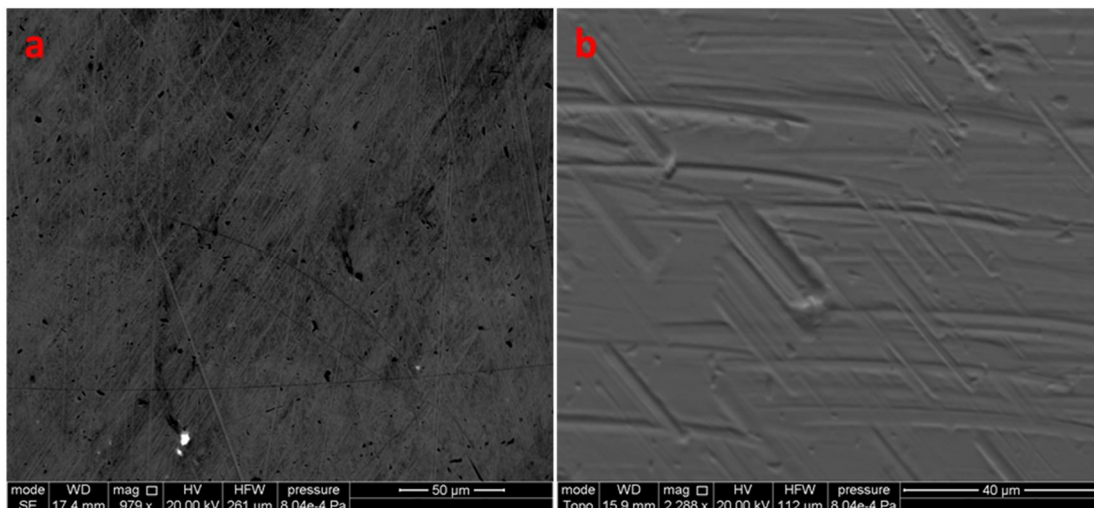


Figure 5.8 : Observation du *metal-back* en microscopie électronique à balayage montrant a. la première zone très peu usée et b. la deuxième ayant subi une forte abrasion

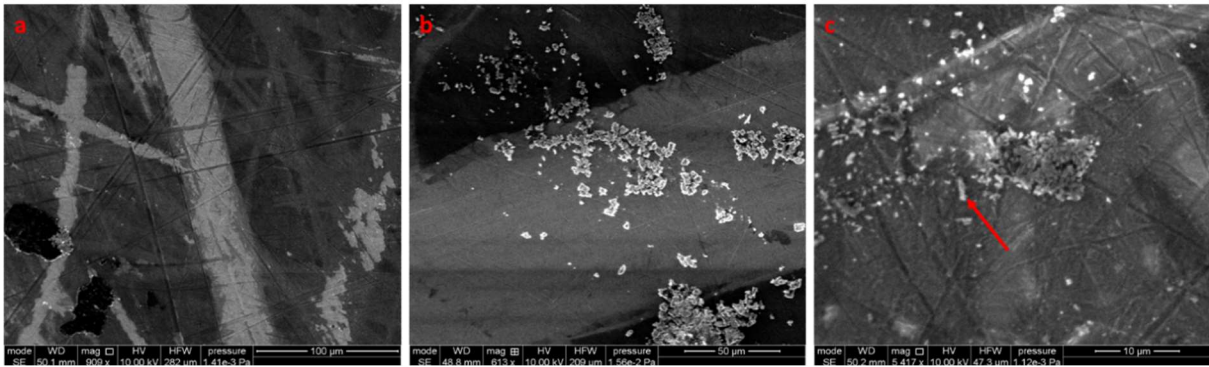


Figure 5.9 : Observation en microscopie électronique à balayage des cupules d'implants double mobilité montrant a. des dépôts de troisième corps protéique (en noir) et des traces d'usure, b. des flocons micrométriques de polyéthylène et c. des agglomérats de particules nanométriques et un rouleau (flèche)

Pour ce qui est des cupules (figure 5.9.a), de nombreux signes d'abrasion, des rainures notamment, sont visibles avec une profondeur supérieure à celles retrouvées sur les têtes. Très claires sur les images car fixant les électrons, des particules de polyéthylène peuvent également être remarquées, de trois types différents : premièrement des flocons de taille micrométrique (figure 5.9.b) pouvant provenir d'une usure adhésive de l'insert PE, deuxièmement des particules rondes, de l'ordre de quelques dizaines de nanomètres, qui peuvent s'agglomérer en amas, et troisièmement des rouleaux (figure 5.9.c) pouvant être des flocons enroulés sur eux-mêmes sous l'effet du frottement.

B. Etude du troisième corps

1. Analyse ICP-MS du liquide synovial

Le LS d'implant double mobilité ZTA (patients 7) présente un taux d'aluminium très faible qui n'est pas statistiquement différent de celui des patients primo-implantés ou porteurs d'un implant double mobilité métallique (figure 5.10). En ce qui concerne le strontium, aucune différence n'est trouvée non plus entre les différents liquides synoviaux étudiés. Ces résultats vont donc dans le sens d'une très faible usure de la tête et d'un faible relargage de céramique, alors que cette dernière avait pu être facilement détectée dans les LS de patients porteurs d'implants céramique-céramique.

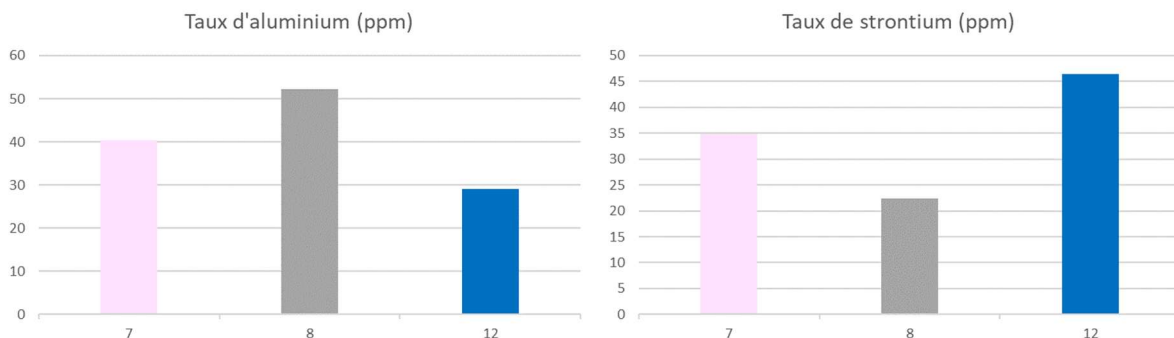


Figure 5.10 : Taux d'aluminium et de strontium dans les liquides synoviaux analysés. ■ implant double mobilité céramique, ■ implant double mobilité métal, ■ liquide synovial pré-implantation

Les résultats pour les composants de la tige (figure 5.11) doivent être traités différemment. Le patient n°7, porteur d'un implant double-mobilité *Biolox Delta*[®], présente une forte concentration de vanadium dans son liquide synovial par rapport au patients numéro 8 et 12 sans pour autant que l'on puisse y déceler du titane. Vu la très faible quantité totale de

vanadium détectée, et en considérant qu'un seul LS de chaque groupe a été analysé, la différence de quelques particules par million semble donc plutôt due à la précision de la mesure.

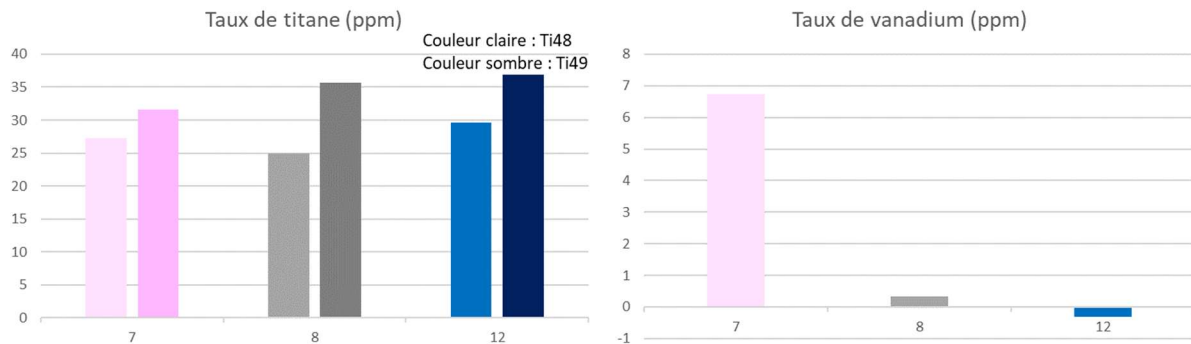


Figure 5.11 : Taux de titane 48 et 49 ainsi que de vanadium dans les liquides synoviaux étudiés

Enfin, l'analyse des métaux constitutifs des têtes métal et des *metal-back* montrent une différence claire entre les deux types de têtes (figure 5.12). Ainsi, le patient n°7 est celui présentant le taux de chrome le plus élevé de toute l'étude dans son LS avec également un fort taux de nickel, alors que le patient n°8 avec un implant double mobilité à tête métallique présente des taux beaucoup plus faibles. La seule différence étant le matériau de la tête, l'origine de cette différence pourrait être le cône morse, même s'il est très difficile de tirer des conclusions d'un seul implant, surtout que les implants céramique-céramique ont une production d'ions beaucoup plus faible malgré un contact tête/col identique. Une autre possibilité serait la migration de certaines particules de céramique issues de la tête dans le contact métal-PE qui vont ensuite entraîner l'abrasion du *metal-back*, selon un mécanisme déjà observé lors de reprise de prothèses céramique-céramique par des implants métalliques sans un nettoyage suffisant de l'articulation [135]. Pour tous les implants, le taux de chrome semble également être corrélé à celui du nickel.

Pour ce qui est du cobalt, les taux des patients 7 et 8 sont faiblement supérieurs à celui du patient 12. Il n'est pas possible d'en conclure quoi que ce soit car, comme dit précédemment, l'élément ne reste pas fixé dans le liquide synovial. De plus, comme pour le vanadium, les taux sont très faibles et la différence doit plutôt être attribuée à la précision de la mesure.

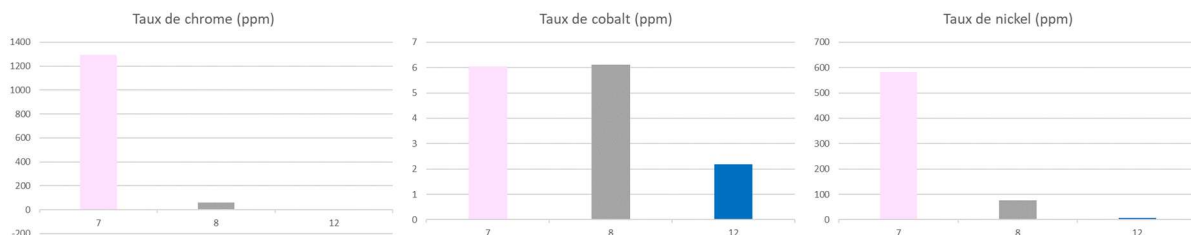


Figure 5.12 : Taux de chrome, de nickel et de cobalt dans les liquides synoviaux étudiés

2. Analyse des particules du liquide synovial

En plus de la composition élémentaire du liquide synovial, une évaluation du nombre et de la forme des particules a été menée par la technique de microscopie confocale sur un échantillon inclus en gel d'agarose, ils peuvent être comparés aux résultats observés avec les implants à simple mobilité. En termes de nombre de particules tout d'abord, les implants à double mobilité semblent en rejeter beaucoup moins dans le liquide synovial que ceux à simple mobilité (figure 5.13.a), avec également une différence en fonction du matériau de la tête, les têtes céramiques en relarguant moins que les têtes métalliques. Au niveau de leur taille, les

particules retrouvées sont en moyenne plus grandes pour les têtes céramiques que pour les têtes métalliques, ce qui peut s'expliquer par un arrachage de flocons par usure adhésive dans les deux cas, mais une usure abrasive et l'émission de particules nanométriques uniquement par les têtes métalliques, fortement rayées.

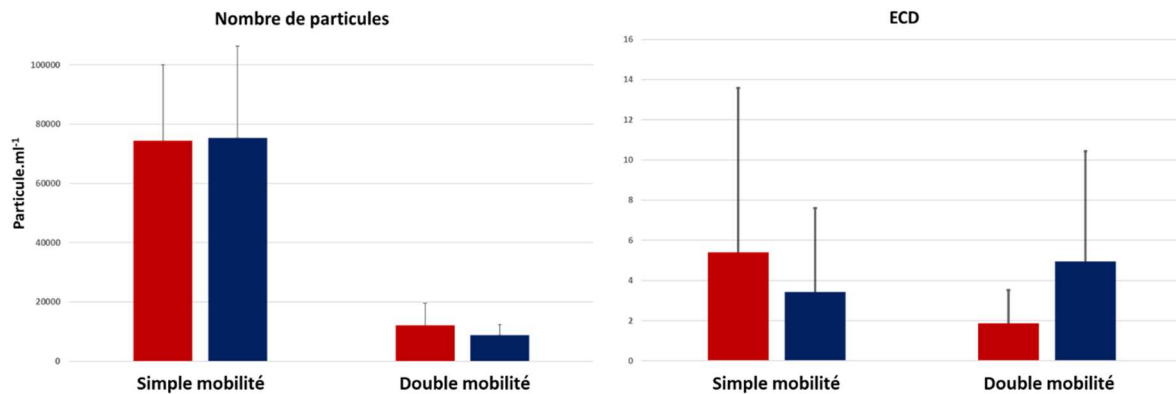


Figure 5.13 : concentration en particules et ECD de ces dernières au sein des liquides synoviaux des patients porteurs de prothèses à tête ■ métallique ou ■ céramique

C. Observation des coupes histologiques

1. Microscopie optique

Les résultats obtenus sur les coupes de tissus des patients porteurs d'une prothèse double mobilité reflètent un comportement différent des composants en céramique ZTA. En effet, alors que les débris d'usure n'étaient que très peu visibles pour les prothèses céramique-céramique *Biolox Delta*[®], de nombreuses particules noires peuvent être observées principalement sur le contour des membranes (figure 5.14.b), mais également plus profondément dans le tissu fibreux profond (figure 5.14.c). Quelques particules de polyéthylène pouvant mesurer de quelques centaines de nanomètres jusqu'à quelques micromètres sont visibles également et peuvent être en forme de flocon, sans doute arrachées par un mécanisme d'usure adhésive, ou de rouleau qui peut s'être formé par enroulement de flocons au sein du troisième corps lors de l'accommodation des contraintes. L'hypertrophie des membranes au contact des particules céramiques est parfaitement visible sur cette coupe par son aspect « corallien » significatif d'un développement anarchique et incontrôlé (figure 5.14.a).

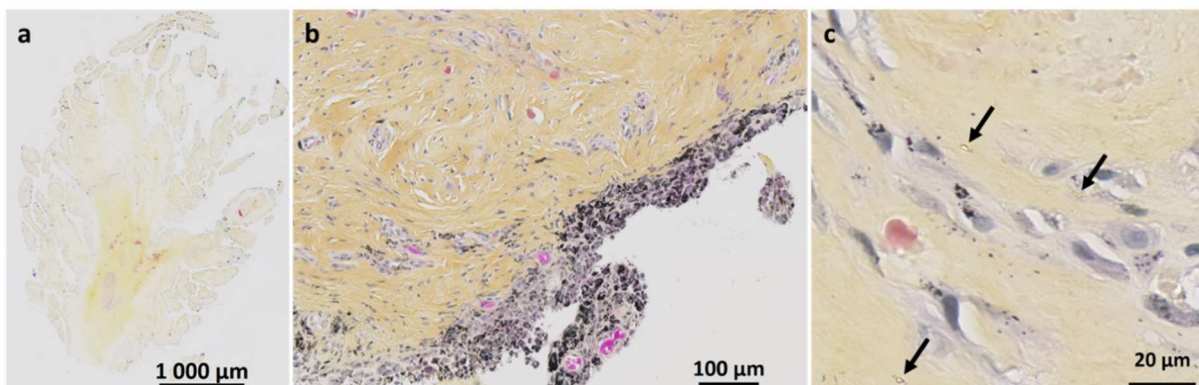


Figure 5.14 : Coupe de la membrane synoviale du patient n°7 : a. aspect « corallien » de la membrane, b. dépôt important de particules en zone muqueuse superficielle et c. particules de polyéthylène en zone fibreuse profonde.

La membrane néosynoviale du patient numéro 8 porteur d'un implant double mobilité en métal est beaucoup moins fibreuse, avec moins de collagène, mais présente par contre de

grandes zones cellulaires, riches en macrophages et à l'aspect granulomateux (figure 5.15.a). Très peu de particules sont cependant visibles, mais ces dernières peuvent être métalliques, en forme de grains ou d'échardes, ou de polyéthylène. Ces particules de PE semblent légèrement plus petites lorsque l'implant comporte une tête métallique au lieu d'une tête céramique (figure 5.15.b et 5.15.c).

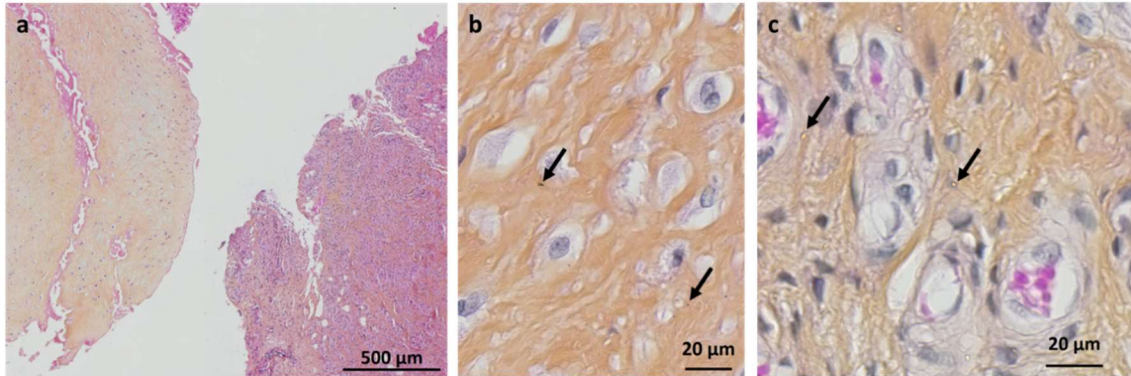


Figure 5.15 : Coupe de la membrane synoviale du patient n°8 : a. deux aspects de la membrane, très fibreuse à gauche et fortement inflammatoire à droite, b. particules métalliques en zone fibreuse et c. particules de polyéthylène dans la même zone.

L'un des ostéophytes retirés par le chirurgien chez le patient numéro 7 a également pu être inclus en paraffine et observé (figure 5.16). Les particules en sont quasiment absentes, même dans la partie fibreuse, malgré leur forte présence dans la membrane synoviale de la même personne. Par contre le tissu osseux est très bien formé et montre des ostéons, ostéoblastes et ostéocytes bien visibles. Comme pour les prothèses céramique-céramique ZTA, cet ostéophyte semble donc s'être développé en raison des contraintes mécaniques et non de la souffrance du tissu.

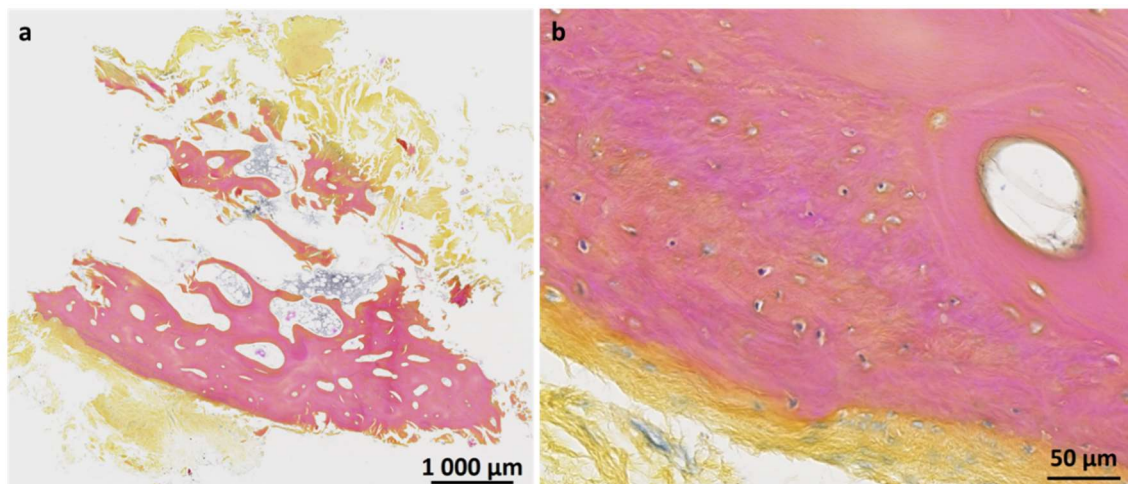


Figure 5.15 : Coupe d'un ostéophyte du patient n°8 : a. vue globale et b. zoom sur la limite entre tissu fibreux et osseux.

2. Microscopie électronique *in situ*

Les membranes néosynoviales des patients porteurs d'implants double mobilité présentent de nombreuses particules visibles en microscopie électronique, comme en microscopie optique. Les particules de polyéthylène ne sont par contre pas visibles au MEB car constituées principalement de carbone comme les tissus environnants au milieu desquels elles ne peuvent donc pas être identifiées (figure 5.17). Par contre, la présence de nombreux autres débris

permet de repérer les zones de la coupe malgré un contraste différent de la microscopie optique, et donc de superposer les coupes.

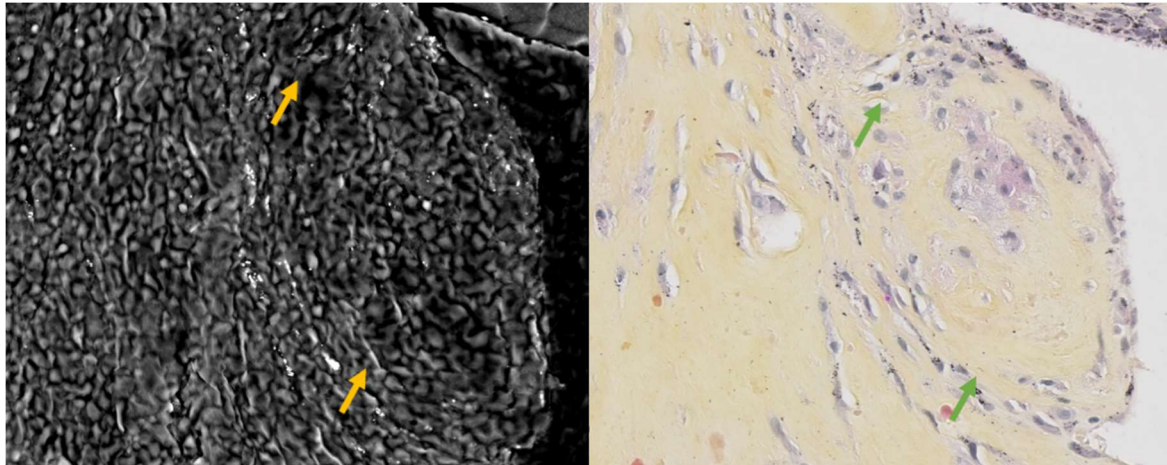


Figure 5.17 : même zone d'une coupe de la membrane néosynoviale du patient n°7 au MEB et en microscopie optique. Flèches pleines vertes : particules PE et en jaune position sur la coupe observée au MEB

Contrairement aux résidus d'usure des prothèses céramique-céramique, les grains noirs se sont tous révélés être métalliques pour les patients n°4 et 7 porteurs d'implants double mobilité à tête céramique ZTA. Ils sont plus précisément en alliage chrome-cobalt-molybdène pour leur majorité, même si tous les éléments n'étaient pas forcément identifiables par la technique EDX sur les plus petites particules. La composition de ces particules montre qu'elles proviennent de la cupule de l'implant double mobilité, qui est bien dans cet alliage. Un des deux pôles « durs » de l'implant semble donc s'user beaucoup plus que l'autre, comme les résultats d'ICP-MS semblaient déjà le montrer. La difficulté à retrouver des particules ZTA de très petite taille dans le cas des prothèses céramique-céramique peut expliquer la difficulté de les identifier ici aussi. Les autres particules métalliques détectées sont des billes d'alliage FeCrNi issues de la combustion du bistouri électrique comme nous l'avons vu précédemment, elles se retrouvent principalement sur le contour de la coupe, là où la membrane a été incisée, et ne pénètrent pas à l'intérieur du tissu fibreux.

Il est intéressant de noter que même si l'alumine renforcée à la zircone ne semble donc pas s'user contre le polyéthylène dans les implants double mobilité, près du tiers des particules retrouvées dans la néosynoviale aux alentours des prothèses céramique-UHMWPE simple mobilité de l'étude (patient numéro 11) sont des particules de céramique. Le mécanisme d'usure semble donc être différents selon le design de l'implant.

3. Spectrométrie d'émission atomique de plasma induit par laser

Pour ce qui est des implants double mobilité, les résultats (figure 5.18.a) permettent de confirmer ceux obtenus avec les précédentes techniques et montrent la forte présence de particules d'alliage fer-chrome-nickel issues de la combustion du bistouri électrique. Comme le cobalt n'a pas du tout été détecté sur ces coupes, de même que sur toutes les autres analyses réalisées, et que le chrome, même très présent, est systématiquement colocalisé avec le fer et le nickel, il n'est pas possible de conclure à l'aide du LIBS sur la présence de particules d'alliage chrome-cobalt-molybdène malgré leur détection en EDS.

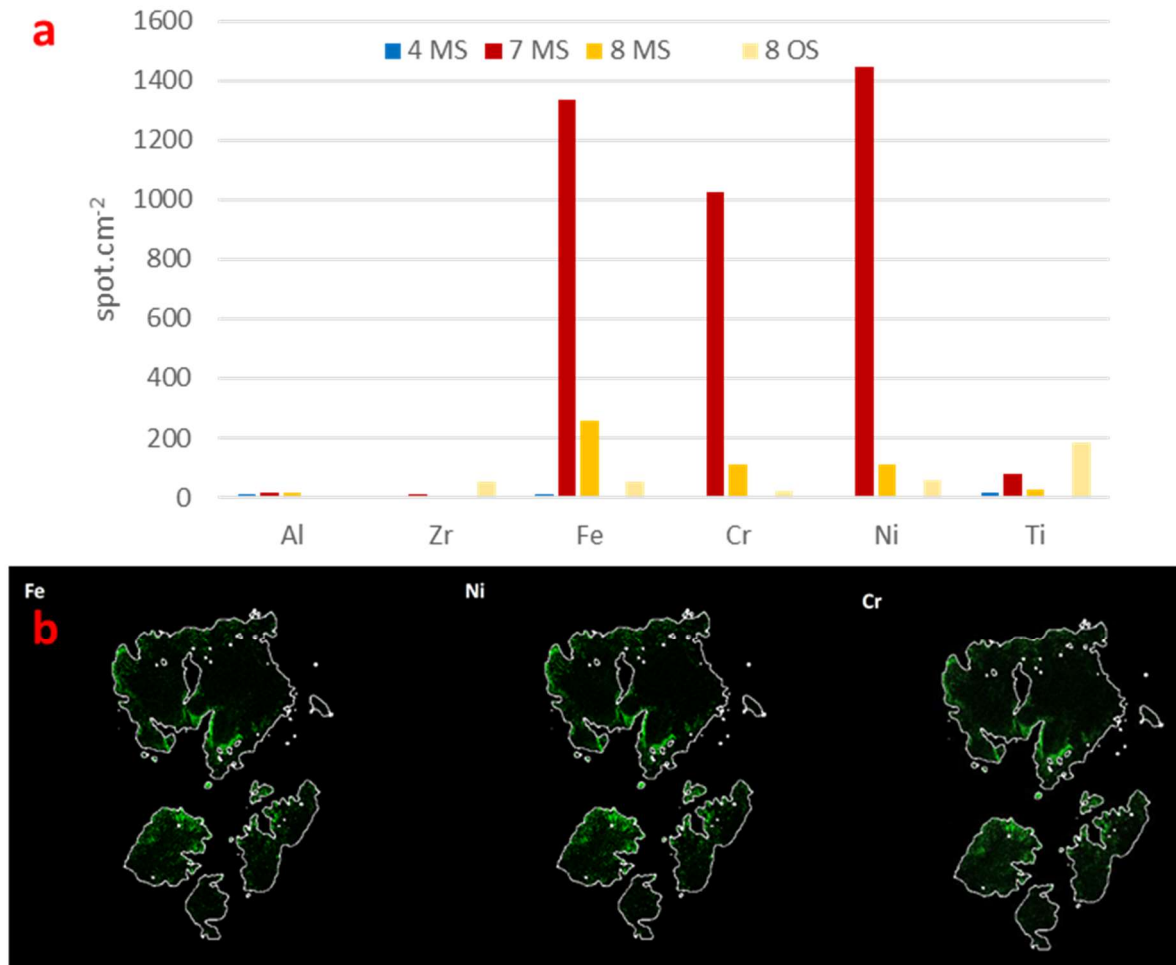


Figure 5.18 : résultats LIBS pour les tissus de patients porteurs d'implants double-mobilité montrant a. le nombre de *spots* par centimètre carré d'éléments métalliques détectés sur les coupes analysés et b. la carte des *spots* sur la coupe de membrane synoviale du patient n°7

Le LIBS, contrairement au MEB, permet de détecter des traces de titane dans toutes les coupes, ce qui confirme que cet élément, détecté avec les analyses ICP-MS des liquides synoviaux, diffuse ensuite jusqu'à la membrane synoviale dans le cas également des prothèses double mobilité. Cependant, la détection d'une faible quantité d'aluminium ne permet pas de conclure à la présence de particules d'alumine car le taux n'est pas statistiquement différent entre les tissus étudiés des patients porteur à tête céramique ou à tête métallique. Par contre, comme pour les implants céramique-céramique, du zirconium est détectable sur la membrane synoviale du patient n°4 et dans les ostéophytes du patient n°8, c'est-à-dire les deux porteurs d'implants à tête ZTA.

Cette technique permet donc bien de confirmer la présence de surcharges élémentaires ou en particules de très petite taille dans les membranes synoviales. Certains éléments peuvent ainsi être détectés par cette seule technique sans que l'on ait réussi à les identifier en MEB-EDX à cause de particule de taille trop faible. Cependant, la taille très importante du *spot* par rapport à celle des particules recherchées et l'absence de dosage possible ne permettent toujours pas de calculer une vraie concentration élémentaire au sein du tissu.

D. Conclusions tribologiques

Dans le cas des implants double mobilité, l'insert constitue le siège principal de l'usure et serait donc l'origine de la majorité des particules, du moins en termes de volume. L'usure des différents éléments de l'implant pourraient s'interpréter de la sorte (figure 5.19) :

- ① La pression exercée sur le polyéthylène couplée à la friction entraîne la plastification de la surface. Cette couche plastifiée peut être arrachée par un mécanisme d'usure adhésive et donner des particules en forme de flocons pouvant atteindre plusieurs micromètres de large mais de faible épaisseur qui vont ensuite se déposer à la surface du *metal-back* ou être éjectées du contact. L'usure se traduit également par la disparition d'une partie des stries d'usinage. Les têtes métalliques et le *metal-back* ne présentant pas un état de surface parfaitement lisse, une usure abrasive de l'insert peut également conduire à l'émission de particules arrondies de polyéthylène d'une taille de quelques centaines de nanomètres.
- ② Une couche de transfert de ces particules va tapisser la surface des éléments métalliques, cupule et tête, les particules nanométriques vont s'y agglomérer en amas alors que les flocons vont soit rester tels quels, soit former des rouleaux.
- ③ Lors des mouvements de grande amplitude, le col fémoral va entrer en conflit avec la lèvre interne de l'insert, voire même avec le bord inférieur du *metal-back*, ce qui va entraîner également l'émission de particules d'usure métalliques qui peuvent entrer dans la composition du troisième corps si elles ne sont pas éjectées du contact.
- L'ensemble des particules du troisième corps et les transformations de surfaces observées sur toutes les pièces de la prothèse vont diminuer la congruence de l'articulation et entraîner une augmentation locale des contraintes qui vont être à l'origine d'une usure abrasive touchant l'insert, mais également la cupule, et donc conduire à l'émission de nouvelles particules d'usure métalliques et de polyéthylène.
- ④ Les particules de polyéthylène émises peuvent être retrouvées dans la membrane synoviale mais également phagocytées par des cellules du système immunitaire. Quelques particules métalliques peuvent également y être retrouvées, mais les plus petites peuvent diffuser directement dans la circulation générale ⑤.
- ⑥ Dans le cas des prothèses à tête céramique, les grains arrachés peuvent migrer dans la cupule et participer à son abrasion, augmentant d'autant la libération d'ions métalliques dans le liquide synovial. Comme pour les implants céramique-céramique ZTA, aucun grain n'a été retrouvé dans la membrane synoviale, ils peuvent donc avoir migré dans la circulation générale.
- ⑦ Synthèse en continu de liquide synovial par les synoviocytes.

Les inserts polyéthylènes de ces deux types d'implants semblent donc s'user de manière similaire, mais également se déformer sous l'effet du fluage qui provoque un gonflement en anneau autour de la zone de frottement. La grande différence tient dans la tête céramique sur laquelle les particules n'arrivent pas à se stabiliser en une couche de transfert, ce qui ne se traduit cependant pas en une usure supérieure à celle des têtes métalliques. Par contre, le taux d'ions métalliques retrouvés dans le liquide synovial est très largement supérieur avec la tête ZTA ce qui pourrait être le marqueur d'une érosion de la cupule après migration des grains de céramique. Ces derniers n'étant pas retrouvés dans la membrane synoviale, qui n'est pas non plus hypertrophiée comme dans le cas des implants céramique-céramique, la tête céramique pourrait être plus à risque qu'une tête métallique du fait de la plus grande quantité d'éléments relâchés dans la circulation générale et pouvant avoir des effets déportés.

Sixième partie. Validation des résultats

« Nous agissons toujours comme si quelque chose dépassait, en valeur, la vie humaine »

Antoine de Saint-Exupéry

Alors que les analyses précédentes ont été réalisées afin de déterminer le fonctionnement *in vivo* des implants et les effets de leurs particules sur les tissus adjacents, d'autres expérimentations ont été menées pour confirmer les résultats *in vitro*. Tout d'abord, le développement de lubrifiants biomimétiques a permis de réaliser des tests sur simulateur plus réalistes, puis l'effet des particules sur les tissus a été étudié avec des cultures cellulaires de synoviocytes.

A. Test sur simulateur de marche

1. Développement des lubrifiants biomimétiques

Le lubrifiant recommandé par la norme ISO est le sérum bovin dilué à l'eau distillée pour atteindre une concentration en protéines de 30 mg.mL^{-1} , il a donc été décidé de partir de cette base afin de rester dans le cadre de la réglementation qui autorise d'y ajouter des additifs dont l'efficacité sur la lubrification a été prouvée par la littérature. Il a alors été décidé de synthétiser deux types de sérum biomimétique :

- le « sérum + », représentatif d'un liquide synovial sain, qui consiste en un sérum bovin ISO dilué dans lequel sont ajoutés des lipides et de l'acide hyaluronique pour se rapprocher de la composition du liquide synovial, en concentration moléculaire mais également en conformation tridimensionnelle,
- le « sérum - », qui est en fait du sérum + altéré pour le rendre plus représentatif d'un liquide synovial inflammatoire.

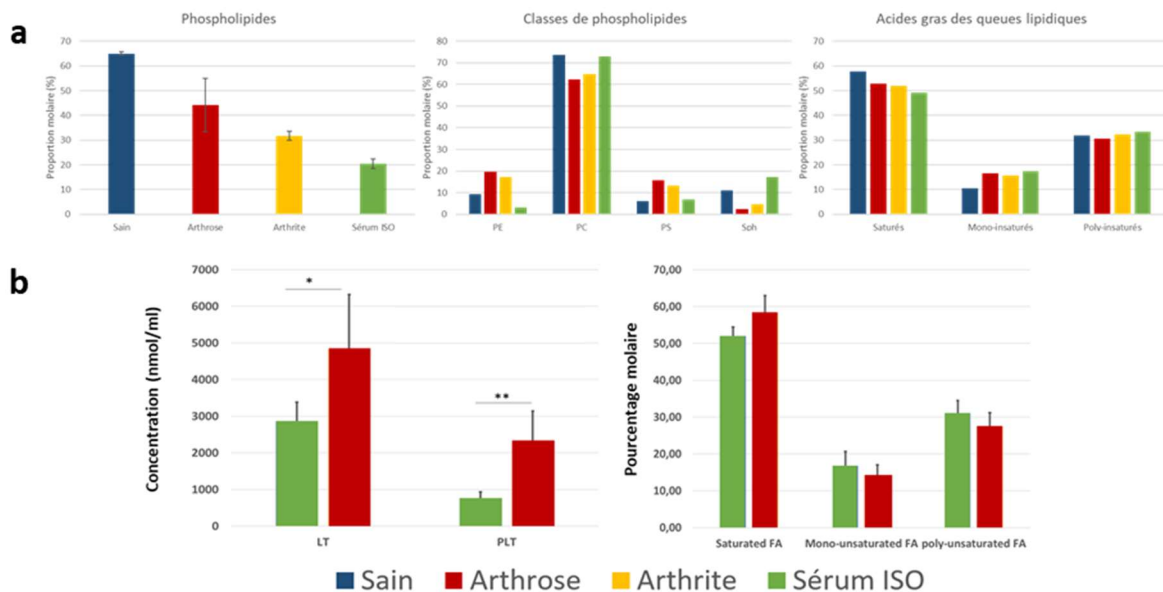


Figure 6.1 : résultats des dosages d'acide gras des phospholipides au sein de différents liquides synoviaux et du sérum bovin a. travail de l'équipe [49] et b. analyses complémentaires dans le cadre de ce travail

Vu l'importance des lipides dans la formation des structures tridimensionnelles du liquide synovial, leur concentration est étudiée depuis longtemps au sein de l'équipe et continue à l'être dans le cadre de la thèse de Layth Ben Trad. Les résultats de ces deux thèses (figure 5.1.a) ont été obtenus par quantification des queues lipidiques (une description de la technique est disponible en annexe II) et montrent que le sérum bovin contient une proportion beaucoup plus faible de phospholipides par rapport au liquide synovial, ils sont remplacés principalement par des triglycérides, c'est-à-dire des lipides énergétiques et non des molécules structurales. Les liquides synoviaux arthrosiques et arthritiques présentent des valeurs se situant entre les deux autres, ce qui est normal car ces pathologies se traduisent par un état inflammatoire et une perméabilisation de la membrane synoviale qui perd en partie son rôle de barrière hémato-synoviale. Au sein des phospholipides eux-mêmes, la différence de proportion entre les têtes est plus faible et non significative entre le liquide synovial sain et le sérum ISO, avec une proportion de têtes phosphatidylcholines plus élevée que les autres. La différence se retrouve principalement avec les queues lipidiques, les acides gras saturés étant moins présents dans le sérum bovin que dans le liquide synovial. Le maintien de l'équilibre entre acides gras saturés et insaturés est primordial pour la conservation des propriétés mécaniques des membranes et des assemblages phospholipidiques. Ces résultats ont été confirmés par d'autres analyses réalisés dans le cadre de ce travail sur un autre lot de sérum bovin ainsi que sur sept échantillons issus de patients : trois ayant reçu une prothèse totale et quatre souffrant d'arthrose, les résultats de ces deux derniers groupes ont été fusionnés car ils ne présentaient pas de différence, comme présenté dans la littérature [40].

Ainsi, pour rendre plus biomimétique la composition du sérum ISO, $0,3 \text{ mg.ml}^{-1}$ de 1,2-dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) ont été ajoutés pour créer le sérum +. Il s'agit d'un phospholipide à tête choline et aux deux queues lipidiques saturées 16:0 qui permet de rééquilibrer les proportions d'acides gras saturés et insaturés du lubrifiant, tout en ajoutant des têtes cholines déjà majoritaires en son sein. Cela permet d'obtenir des vésicules multilamellaires au sein du lubrifiant, leur taille micrométrique les rapproche cependant des liquides synoviaux sains plus que des liquides arthrosiques (figure 6.2). De plus, il n'est pas possible de retirer les triglycérides de la solution, et donc de corriger leur grosse concentration par rapport à celle des phospholipides.

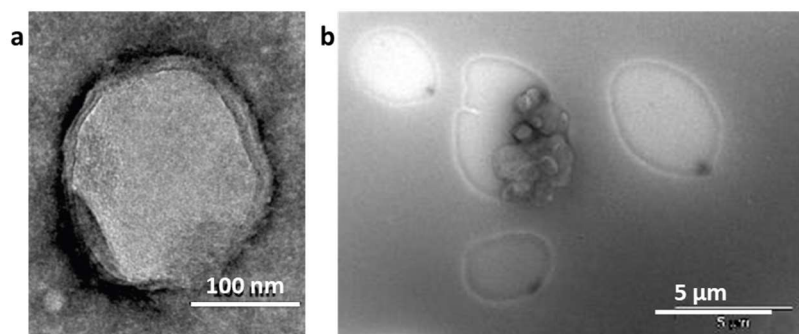


Figure 6.2 : vésicules lipidiques multilamellaires du liquide synovial. a. nanométrique dans un liquide arthrosique [49] et b. micrométrique dans le sérum +

Cette différence de proportion de phospholipides rapproche cependant le sérum bovin du liquide synovial arthritique au niveau de sa composition. Ainsi, seules 5 nmol.l^{-1} d'acide arachidonique ont été ajoutées au sérum + pour créer le sérum -, non pour équilibrer les concentrations, mais parce que les chaînes lipidiques 20:4 de l'acide arachidonique s'oxydent très facilement et vont entraîner une réaction en chaîne qui va créer de nombreux radicaux libres au sein du lubrifiant (cf figure 1.7). Ces derniers vont alors oxyder d'autres lipides et agir sur les métaux de l'implant, comme lors d'une implantation *in vivo* en milieu inflammatoire. Les vésicules lipidiques devraient également être de plus petite taille ce qui les rapprocherait

encore plus du liquide synovial arthrosique. Afin d'augmenter encore cette réaction inflammatoire, 5 nmol.l⁻¹ de 2,2'-Azobis(2-méthylpropionamide)dihydrochloride (AAPH) ont été ajoutées à la solution. Il s'agit d'un initiateur de l'oxydation libérant des radicaux libres à partir de 40°C, cette température étant facilement atteinte au niveau du contact dans les simulateurs de marche.

Pour synthétiser ces sérums (figure 6.3), le DPPC, solubilisé dans un mélange de chloroforme et d'éthanol, a été introduit à l'intérieur d'un ballon en rotation sur les parois duquel il s'est déposé lors de l'évaporation du solvant. Le sérum ISO, auquel ont été ajoutés 2,42 mg.ml⁻¹ d'acide hyaluronique, a ensuite été versé à l'intérieur puis la rotation dans un bain marie à 37°C a permis de reconstituer les vésicules lipidiques emplies de gel glycoprotéique visibles dans le liquide synovial. L'acide arachidonique et l'AAPH sont ensuite simplement ajoutés au sérum + pour donner le sérum -. Le protocole complet est disponible en annexe IV.

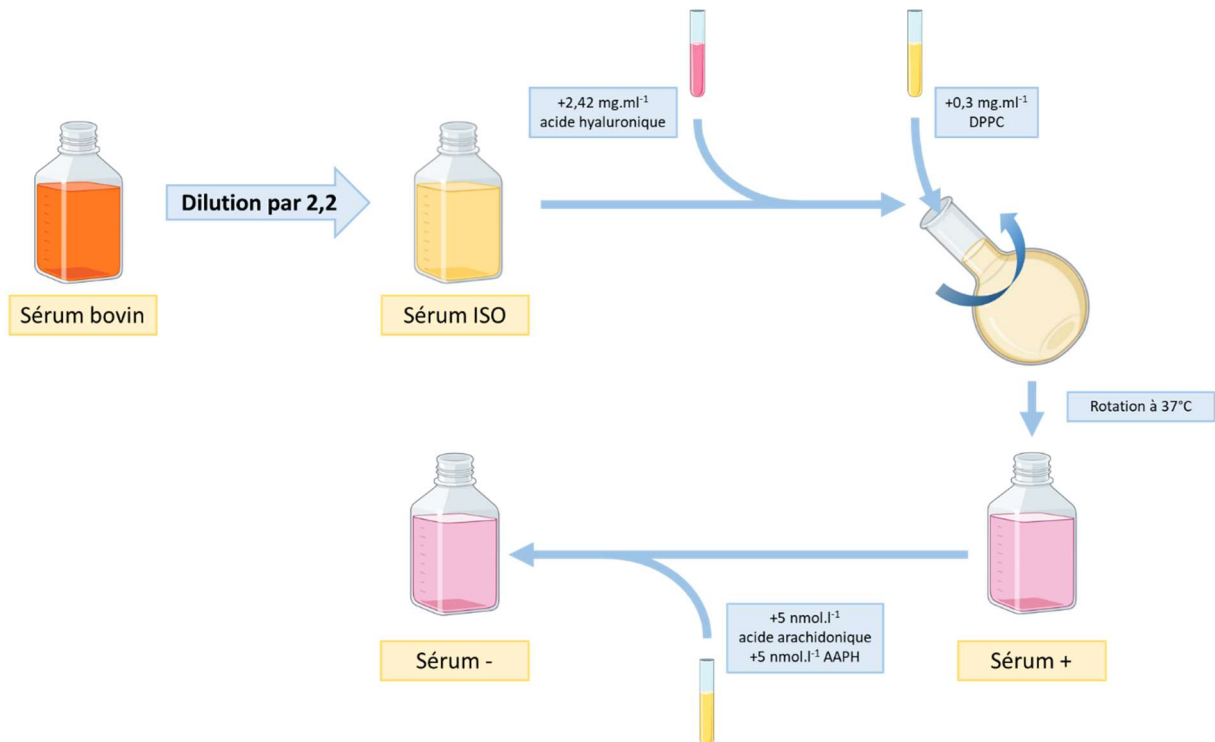


Figure 6.3 : schéma récapitulatif de la synthèse du sérum ISO, du sérum + et du sérum -

2. Test d'implants double mobilité

Pour mesurer l'effet de la composition du lubrifiant sur la tribologie des implants articulaires de hanche, deux prothèses double mobilité à tête métallique ont été mises à frotter pendant deux millions de cycles dans un simulateur de marche, l'une avec comme lubrifiant du sérum ISO et l'autre avec du sérum +. La fréquence était fixée à 1 Hz et les mouvements imposés ainsi que les forces appliquées étaient conformes à la réglementation et à la bibliographie (cf figure 1.20). Une troisième prothèse témoin a été immergée dans du sérum ISO et mise sous charge de la même manière que les deux autres afin de pouvoir supprimer le biais du fluage et du gonflement suite à l'imbibition pas le lubrifiant. Même si les implants *in vivo* ne frottent jamais dans un liquide synovial sain, le sérum + a été choisi à la place du sérum - du fait de sa synthèse plus aisée pour des quantités importantes.

Les premiers résultats (tableau 6.1) montrent tout d'abord, après scan 3D des inserts, une différence importante en termes d'usure volumique de l'insert en polyéthylène entre les deux implants, celui ayant frotté en présence de lubrifiant biomimétique étant celui qui a perdu le

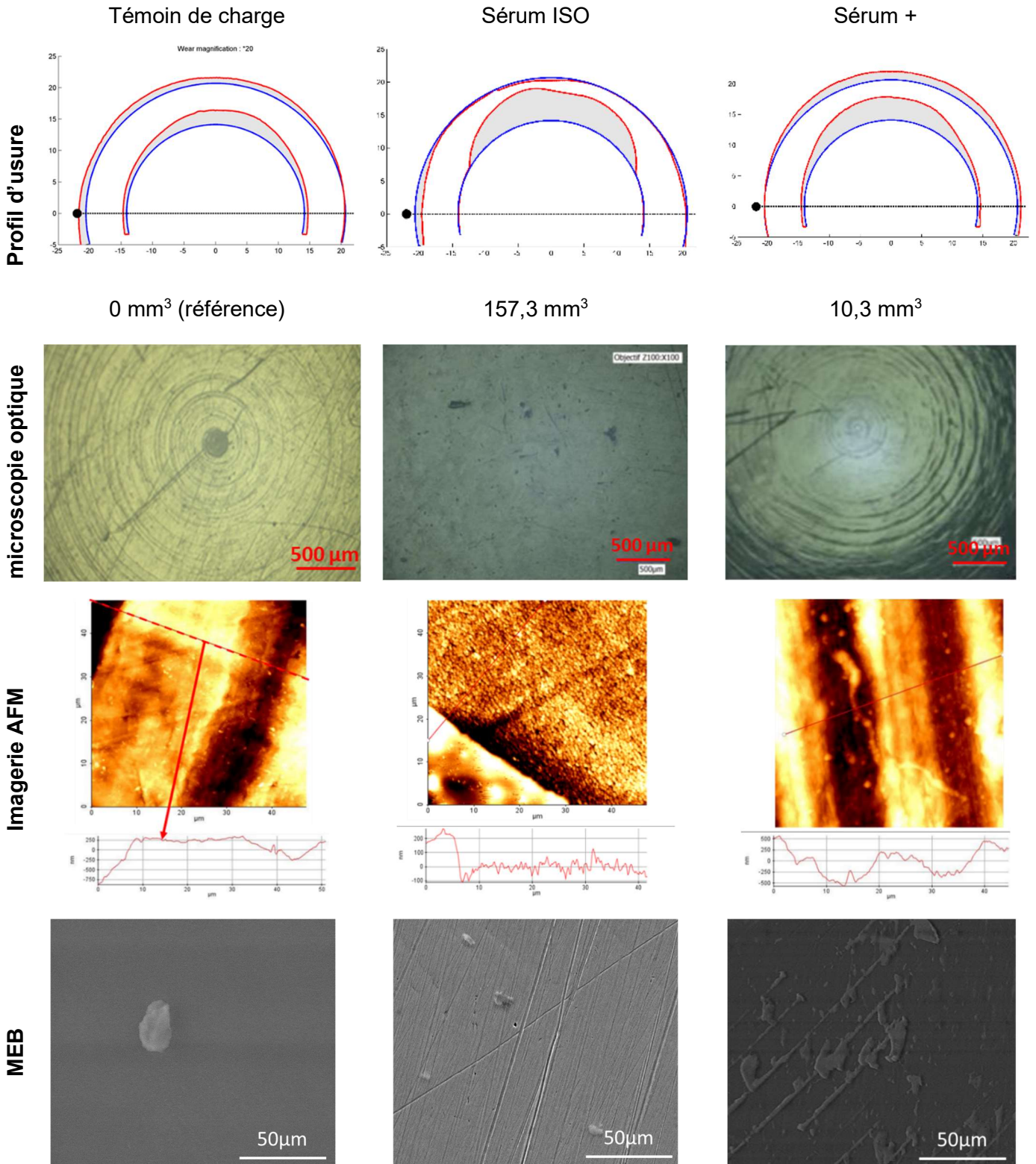
moins de matière. En observant une coupe du profil 3D de l'insert, l'effet du fluage est bien visible sur l'insert témoin de charge, et les stries d'usinage sont maintenues sur sa surface. Il est également possible de voir dans les deux conditions de test la perte de volume au niveau de la zone maximale de charge sur la surface interne, comme pour les implants récupérés chez les patients. Cependant, c'est sur la face externe que la différence est plus marquée. Dans les deux cas l'anneau de gonflement n'est pas visible, mais les deux situations sont opposées : en cas de lubrification par le sérum ISO, les stries d'usinage disparaissent de la totalité de la surface externe dont le rayon est identique ou faiblement inférieur à celui de l'insert neuf, il y a donc perte de volume et usure. Au contraire, l'insert ayant frotté en présence de sérum + montre un gain de volume sur la quasi-totalité de sa face externe sur laquelle les stries d'usinage sont encore visibles, comme pour les inserts issus du protocole MinaPUIH, même si elles tendent à disparaître à l'apex, là où la force maximale s'applique sur la pièce.

La microscopie de force atomique, qui consiste à cartographier une surface en trois dimensions grâce à un palpeur muni d'une pointe, permet d'observer de très faibles variations de hauteur. Dans le cas de ces échantillons, elle confirme également la présence des stries d'usinage pour l'implant ayant frotté dans du sérum + et leur disparition en cas de lubrification par le sérum bovin ISO. Cette méthode permet également de mesurer finement la rugosité de surface, celle-ci étant d'environ 1,5 μm pour l'implant, hors hauteur des stries d'usinage. Cette valeur diminue à 0,8 μm en cas de frottement avec le sérum +, et il est possible d'observer des rouleaux de polyéthylène en surface. Dans le cas du témoin, la rugosité descend encore pour atteindre une valeur de 0,3 μm avec une disparition total des stries d'usinage, avec une surface typique d'une couche de polyéthylène plastifiée.

La microscopie électronique à balayage effectuée sur les têtes après un nettoyage sommaire montre une surface très lisse pour l'implant ayant frotté dans le sérum +, semblable à celle du témoin de charge. De grosses particules peuvent y être observées, avec des dépôts d'amas pouvant atteindre plusieurs dizaines de micromètres d'épaisseur et semblant suivre les stries d'usinage du polyéthylène de la contreface. Lors du frottement en présence de lubrifiant ISO, la surface présente de nombreuses rayures dans le sens du mouvement ainsi que quelques particules arrondies, mais qui ne forment pas les mêmes amas.

Enfin, la microscopie confocale permet de retrouver les couches de transfert de polyéthylène à la surface des têtes métalliques. Sans surprise, le témoin de charge ne montre que très peu de particules, sans doute issues de l'usinage des pièces. En cas de lubrification avec le sérum ISO, de nombreuses petites particules rondes peuvent être observées sur une grande partie de la surface et les rayures détectées préalablement au MEB peuvent également être descellées. Avec le sérum +, le résultat est bien plus proche des observations sur les explants du protocole MinaPUIH, avec de grosses particules visibles et une couche quasiment uniforme en surface de la tête.

Lorsque la tête fémorale métallique est observée en microscopie confocale, il est possible d'y observer la couche de polyéthylène adsorbé à sa surface. Lors du test en présence de sérum ISO, quelques particules éparses de petite taille peuvent être observées sur toute la surface de la tête. En présence de sérum+, la couche de polyéthylène est bien plus homogène et recouvre une surface plus importante, ce qui peut expliquer la plus faible usure constatée sur la surface interne de l'insert. Cette différence de taille de particule se retrouve également dans le lubrifiant, les plus grosses ne dépassant pas les 4 μm avec le sérum ISO alors qu'elles peuvent atteindre près de 20 μm avec le sérum +. La modification du lubrifiant utilisé permet donc de rapprocher les résultats des tests d'usure de ceux obtenus en observant des implants ayant frotté *in vivo*.



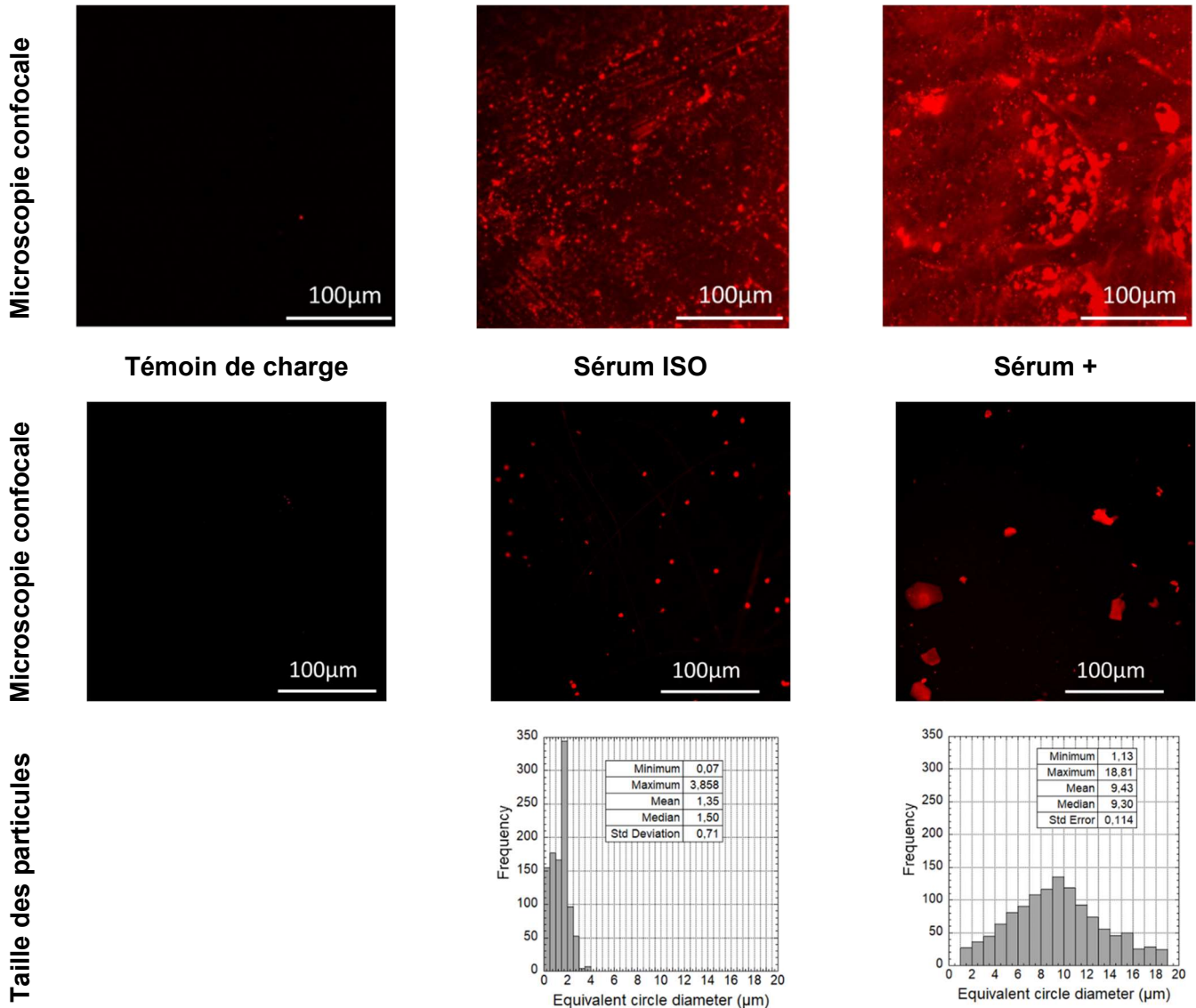


Tableau 6.1 : Comparaison des résultats du test de frottement des implants à double mobilité en fonction du lubrifiant utilisé

B. Cultures cellulaires

Des cultures cellulaires de synoviocytes issus des membranes synoviales de certains patients ont ensuite été réalisées pour voir l'effet de l'exposome, c'est-à-dire l'ensemble des expositions subies par la cellule au cours de son existence [200], sur leur métabolisme (tous les protocoles de culture cellulaire sont accessibles en annexe IV). Après récupération au bloc opératoire de biopsies de membranes synoviales issues de patients témoins du protocole MiNaPUIH, quatre groupes ont été mis en place :

- Un groupe témoin cultivé uniquement dans du milieu de culture
- Un groupe cultivé avec une concentration d'éthanol de 0,1% dans le milieu de culture
- Un groupe cultivé avec une concentration de 0,1% de solution d'éthanol contenant des particules d'UHMWPE à 10 mg.ml⁻¹
- Un groupe cultivé avec une concentration de 0,1% de solution d'éthanol contenant des particules micrométriques de céramique ZTA à 10 mg.ml⁻¹. Ce type de

céramique a été choisi car des particules d'implants *Biolox Delta*[®] étaient disponibles dans l'équipe mais pas de céramique d'alumine pure.

100 000 cellules au passage cinq ont étéensemencées dans chaque flasque puis laissées deux jours sans ajout de particules pour leur permettre d'adhérer correctement au fond du contenant. Elles ont alors pris une forme allongée caractéristique signifiant la bonne acclimatation à leur milieu. Les solutions citées ci-dessus ont ensuite été ajoutées et laissées à incuber pendant huit jours sans changement de milieu de culture puis plusieurs critères ont été analysés.

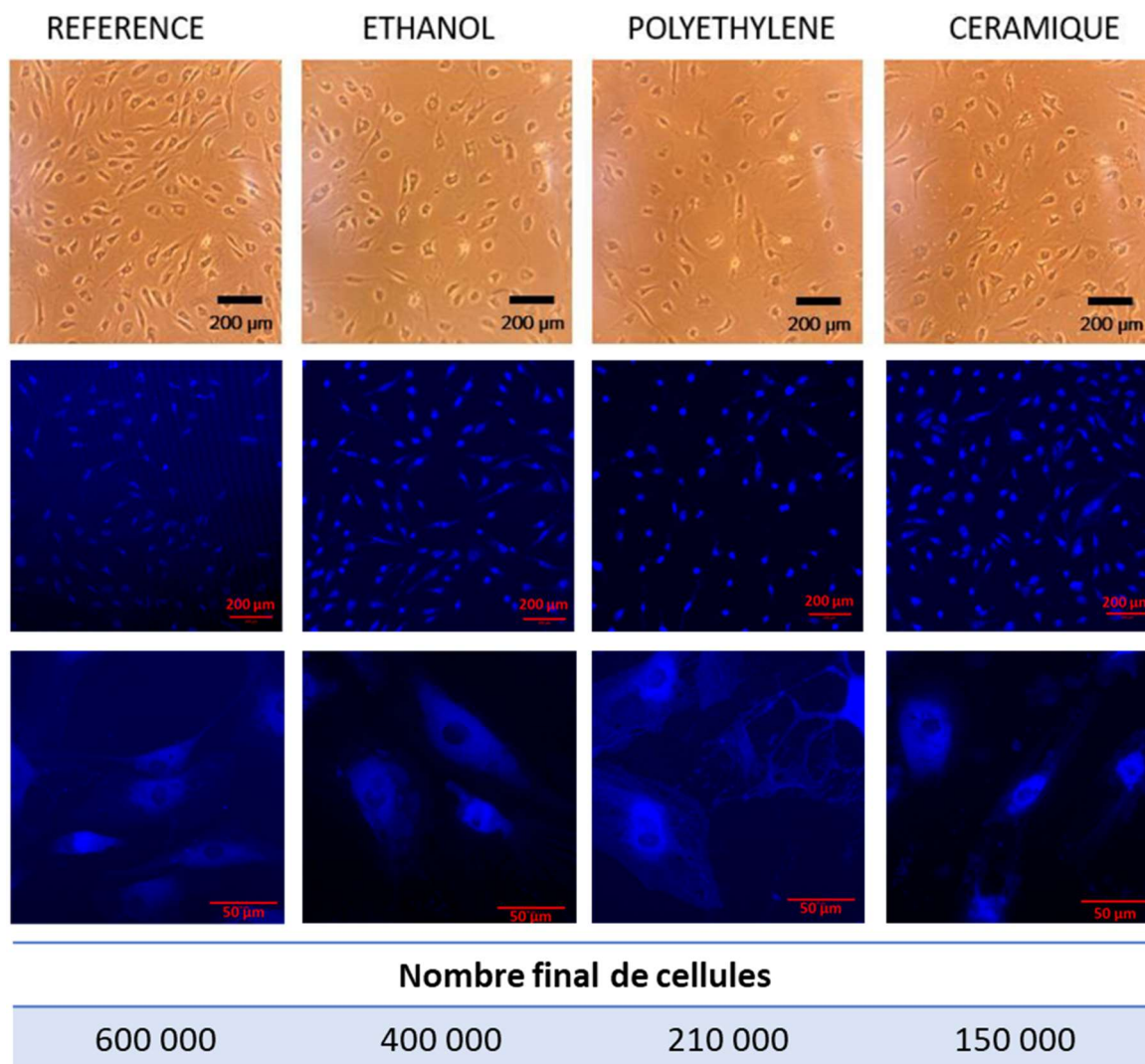


Figure 6.4 : nombre et aspect des cellules en culture à J8 en microscopie optique et confocale à fluorescence.

Une première observation en microscopie optique a permis de compter les synoviocytes et d'étudier leur morphologie (figure 6.4). Ces cellules, en adhérant au fond de leur flasque, présentent normalement des prolongements cytoplasmiques qui leur donnent une forme allongée semblable à celle des fibroblastes (cf figure 4.13.b). Cet aspect est bien visible au premier jour pour les quatre groupes mais le nombre de cellules rondes, signifiant un métabolisme perturbé, augmente avec le temps, sans doute en partie du fait du non-renouvellement du milieu de culture. En présence de particules de polyéthylène, les cellules sont hypertrophiées, globalement rondes, et ne présentent que de petits prolongements cytoplasmiques. Cette modification de morphologie est caractéristique des cellules

inflammatoires. De la même manière, la culture en présence de particules de céramique montre des cellules différentes, mais elles sont cette fois de petite taille, avec également des prolongements cytoplasmiques plus courts que pour le groupe témoin, et les particules de céramique peuvent être observées au sein du cytoplasme. Ces marques de modification de métabolisme peuvent en partie expliquer le nombre final de cellules plus faible dans les cultures et potentiellement entraîner une modification de la composition du liquide synovial sécrété par la membrane en présence d'un implant. Le simple fait d'ajouter de l'éthanol dans le milieu provoque également une diminution du nombre final de cellules, la baisse de la multiplication dans les cultures cellulaires au contact des particules est donc en partie due à la dilution de ces dernières dans l'alcool.

Afin d'étudier plus en détails la cytotoxicité des particules, un dosage de l'activité de la lactate déshydrogénase, ou LDH, a été réalisé (figure 6.5). Cette enzyme, dont le dosage est répandu en biologie [196], est un marqueur de la destruction cellulaire et de la cytotoxicité des composants ajoutés au milieu. Le kit utilisé permet de mesurer le taux de formazan dans le surnageant des cultures cellulaires. Ce colorant, qui peut être détecté par spectrophotométrie à 500 nm, est issu de la réaction entre le sel de tetrazolium et le pyruvate, lui-même produit par la LDH lors de l'oxydation du lactate. Les résultats montrent une valeur d'absorbance similaire pour les quatre groupes, ce qui signifie une quantité similaire de LDH dans les milieux. Le test a été mené sur le milieu de culture prélevé à J8, le taux peut donc être ramené au nombre final de cellules comptabilisé dans chaque groupe pour donner une indication de l'activité enzymatique par cellule durant la semaine de culture. Cette valeur n'est cependant qu'indicative car à température ambiante l'activité reste très stable jusqu'à 45 jours [114], le test est donc effectué sur toute la quantité d'enzyme sécrétée au cours de la semaine.

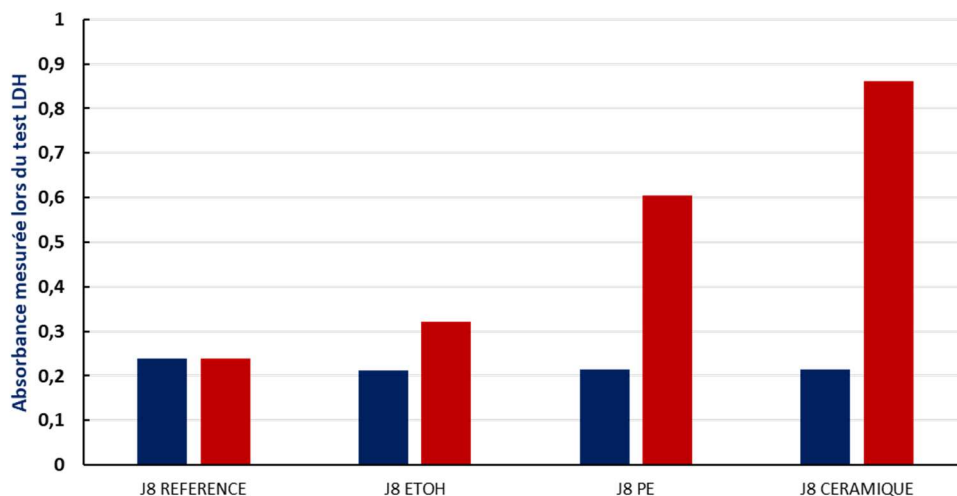


Figure 6.5 : ■ absorbance mesurée lors du test LDH et ■ activité de la LDH rapportée au nombre de cellules.

L'état d'inflammation des cultures cellulaires au contact des particules a ensuite été évalué par des dosages d'IL-17A et de TNF α grâce à des tests ELISA réalisés sur les milieux de culture. Comme le test a été réalisé sur le surnageant issu des huit jours de culture et non sur un nombre identique de cellules, les résultats sont présentés de deux manières : premièrement le résultat brut du dosage et deuxièmement une indication de la sécrétion du facteur inflammatoire rapportée au nombre de cellules, comme pour l'activité de la LDH. Les résultats bruts (figure 6.6.a), tout d'abord, montrent une baisse de la sécrétion d'IL-17A par les cellules en cas d'ajout d'éthanol et une augmentation en présence de particules (+94% pour le polyéthylène et +148% pour la céramique). Ces marqueurs étant rapidement dégradés, les valeurs ont été rapportées au nombre de cellules final des cultures, les valeurs du groupe

référence et de celui exposé à l'éthanol deviennent comparables. Par contre, les différences avec les groupes exposés aux particules sont encore augmentées, avec une sécrétion d'IL-17A multipliée par 5,5 en présence de particules de polyéthylène et par 9,9 en présence de céramique ZTA. Pour ce qui est du facteur TNF- α , les différences ne sont pas significatives entre les différentes cultures pour les résultats bruts, si ce n'est une baisse de sécrétion en présence de polyéthylène. Les valeurs modifiées en fonction du nombre de cellules montrent cependant comme pour l'IL-17A une augmentation de la réponse inflammatoire même si les différences de concentration ne sont pas aussi importantes.

Les fabricants d'implants, lors de l'évaluation de leurs implants, réalisent des tests de cytotoxicité des matériaux. Cependant, ceux-ci sont effectués sur les prothèses neuves, avec des matériaux massifs, et non sur des particules. L'effet cytotoxiques des débris de polyéthylène et de céramique *Biolox Delta*[®] est difficilement identifiable du fait des biais induits par l'utilisation du milieu de culture sécrété durant la totalité des cultures. De nouvelles cultures doivent donc être refaites pour pouvoir réaliser un nouveau test LDH sur un nombre fixe de cellules. Par contre, l'action inflammatoire des particules est clairement établie par les résultats aux dosages de l'IL-17A et du TNF- α . Les particules de céramique ZTA, de très petite taille, se montrent même plus réactives que celles de polyéthylène, pourtant considérées comme responsables du descellement aseptique à cause de la forte réponse inflammatoire qu'elles induisent.

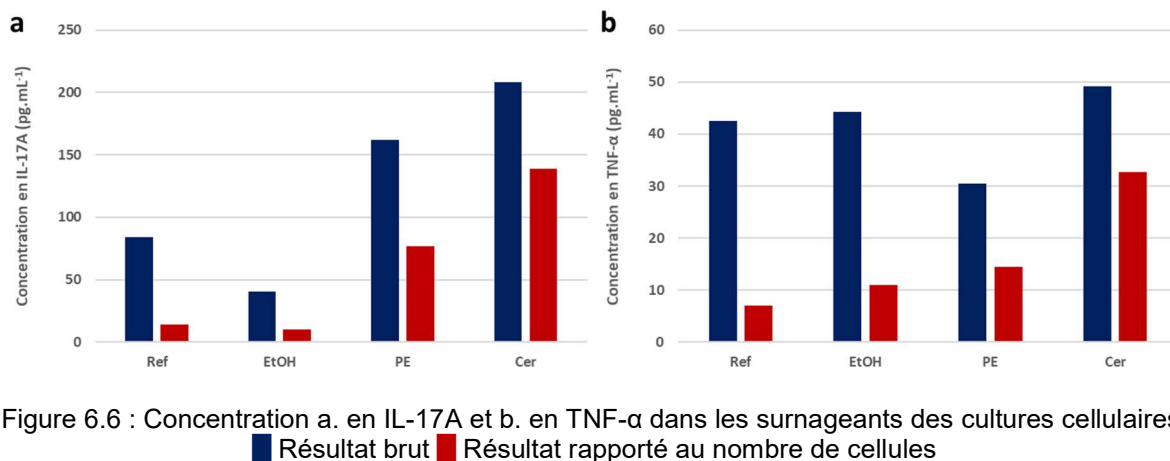


Figure 6.6 : Concentration a. en IL-17A et b. en TNF- α dans les surnageants des cultures cellulaires. ■ Résultat brut ■ Résultat rapporté au nombre de cellules

Le changement de lubrifiant pour le test d'usure a donc permis de modifier suffisamment le mécanisme de frottement des implants pour rapprocher les résultats de leur fonctionnement réel. Les particules émises sont également similaires, et leur utilisation pour des cultures cellulaires a permis d'obtenir des états inflammatoires semblables à ceux observés *in vivo* sur la membrane synoviale notamment. La prochaine étape sera de refaire ce test sur simulateur avec du « sérum - » pour réellement simuler ce qui se passe dans une articulation arthrosique ou implantée, et pourquoi pas réaliser des cultures cellulaires au sein même du simulateur comme cela a déjà été fait à plus petite échelle au sein de l'équipe pour l'étude de l'effet des ions métalliques lors de la tribocorrosion des métaux [131].

Conclusion et perspectives

*Fais énergiquement ta longue et lourde tâche
Dans la voie où le Sort a voulu t'appeler,
Puis après, comme moi, souffre et meurs sans parler.*

Alfred de Vigny, *La mort du loup*

Ce travail s'est concentré sur l'étude du fonctionnement des prothèses totales de hanche *in vivo* et de l'effet de leurs particules d'usure sur le patient, dans le but d'améliorer ultérieurement les tests *in vitro* de certification des implants. Les différentes parties ont successivement permis de développer de nouvelles techniques d'analyse, d'améliorer la compréhension des couples de frottement céramique-céramique et des implants à doubles mobilité, puis de proposer et de valider certains concepts d'adaptation des protocoles de test.

Après avoir présenté le contexte du triplet tribologique articulaire après arthroplastie totale de hanche dans la première partie, puis présenté la stratégie suivie dans le cadre de ce travail dans la deuxième, la troisième partie a présenté les différentes techniques développées ou adaptées au sein de l'équipe pour compléter celles actuellement utilisées et validées pour les tests de validation des implants avant leur mise sur le marché. Différents types de microscopies ont été utilisés et mis en relation pour analyser les premiers corps. La microscopie confocale à fluorescence tout d'abord, qui permet de détecter les couches de troisième corps fluorescent adsorbé en surface des pièces de la prothèse, puis la microscopie électronique à balayage pour observer l'état de surface des premiers corps et identifier les transformations tribologiques de surface visibles. Le scanner tridimensionnel a permis ensuite de mesurer l'usure des implants, comme dans la norme ISO, mais aussi en allant plus loin afin de confirmer la présence des zones d'intérêt retrouvées dans la littérature, puis la rugosité des surfaces a été mesurée grâce à un rugosimètre laser. Une technique d'inclusion en agarose a ensuite été développée pour pouvoir observer, compter et mesurer les particules de polyéthylène au sein du lubrifiant, et a été couplée au dosage des ions métalliques par ICP-MS et des acides gras. Enfin, la technique du LIBS a été adaptée à la recherche de surcharges élémentaires au sein des pièces histologiques récupérées chez le patient, et son utilisation en parallèle de la microscopie électronique et optique permet de relier la concentration de chaque élément à la présence de particules visibles ainsi qu'aux structures histologiques visibles localement. C'est donc une méthodologie complète d'analyse bio-tribologique des implants qui a été mise au point par la combinaison premièrement de techniques existantes mais adaptées au sujet, et deuxièmement de deux nouvelles techniques développées dans le cadre de ce travail.

La quatrième partie s'est concentrée sur l'étude des échantillons issus des patients porteurs d'implants de hanche à couple de frottement céramique-céramique. Elle confirme la présence de trois zones d'intérêt où a lieu l'usure : la tête et le fond de la cupule où la contrainte est la plus importante, son rebord supérieur (*edge loading*) et son rebord antéro-inférieur (*in-pigment*), ainsi que les pertes de volume plus faibles pour les céramiques ZTA de nouvelle génération. La rugosimétrie et l'observation en microscopie électronique montrent une usure par arrachement grain à grain, sans doute à cause d'un mécanisme de fatigue suite aux contraintes répétées, avec un nombre de grain arraché similaire pour l'alumine et la ZTA, mais également un étalement au fond de la cupule d'un mélange de poudre de céramique et de titane issu du conflit fémoro-acétabulaire qui va en protéger la surface. L'analyse des

échantillons biologiques en contact des prothèses d'alumine a ensuite permis d'observer une haute concentration de chrome, de nickel et de titane au sein du liquide synovial, mais également un nombre important de particules de céramique d'alumine dans la membrane qui se fibrose et dont l'épaisseur est fortement augmentée, conformément à ce que rapporte la littérature. De nombreux macrophages peuvent également être retrouvés, ils présentent en majorité un nombre important de particules phagocytées. Dans le cas des implants ZTA, aucune particule de céramique n'a pu être retrouvée dans les membranes alors que l'abrasion de la tête et de la cupule sont clairement visibles en microscopie optique, de même qu'un étalement de poudre d'alumine sur la cupule, comme pour les implants d'ancienne génération. Il est donc probable que la très faible taille de ces particules issues d'un matériau de nouvelle génération leur permette de diffuser à travers la membrane jusque dans la circulation générale.

La cinquième partie s'est intéressée aux implants à double mobilité. Le scanner tridimensionnel retrouve bien de l'usure au niveau des zones des pièces de l'implant où la force s'applique au cours de la phase d'appui du cycle de marche, notamment au niveau de l'insert où sa surface est plastifiée du fait des forces importantes qui s'y appliquent. Les traces de conflit fémoro-acétabulaire peuvent aussi être repérées sur le pourtour de l'insert et sur le rebord antéro-inférieur du *metal-back*. Par contre, alors que la littérature retrouvait un anneau de perte de volume autour de l'insert, les mesures effectuées montrent au contraire un gonflement à cet endroit et une absence de transformation de surface qui laisse apparentes les stries d'usinage. Les nombreuses particules de polyéthylène émises vont être transférées sur les têtes métalliques et former une couche protectrice, et peuvent également être retrouvées dans le *metal-back* sous forme de flocons micrométriques, d'amas de particules nanométriques ou de rouleaux qui permettent d'accommoder les mouvements de l'articulation. Au sein du liquide synovial, la principale différence est la présence bien plus forte d'ions métalliques issus du *metal-back* pour l'implant avec une tête céramique, il est donc possible que les grains arrachés aient migré au sein du contact et érodé l'acier, comme la littérature l'a déjà démontré après des changements de matériau lors de reprises d'implants. Ce résultat se retrouve dans les membranes synoviales où de nombreuses particules métalliques peuvent être retrouvées pour le patient porteur d'un implant à tête céramique, mais très peu pour celui possédant une prothèse à tête métal. Ces résultats sont également confirmés par le LIBS.

La dernière partie s'est attachée à reproduire sur des prothèses à double mobilité les résultats observés lors de tests *in vitro*. Un essai d'usure a montré l'importance d'un lubrifiant biomimétique pour l'obtention de résultats plus proches du devenir *in vivo* des implants, avec une usure linéaire semblable, une conservation des stries d'usinage sur la face externe de l'insert et des zones de perte de matière similaires à celles retrouvées sur les explants. Les traces de conflit fémoro-acétabulaire ne peuvent cependant pas être retrouvées car l'amplitude des mouvements n'est pas assez importante pour entraîner un contact entre le col de la tige et la cupule. Ce lubrifiant a également permis une meilleure adsorption des particules de polyéthylène à la surface de la tête fémorale, cette couche de troisième corps étant fréquemment retrouvée sur les implants récupérés chez les patients. D'autres tests sur simulateurs doivent cependant être réalisés, notamment des tests avec du « sérum - », plus représentatif de l'environnement réel de l'implant. Des tests en présence de cultures cellulaires qui réagiraient aux particules et modifieraient le lubrifiant peuvent également être envisagés, cette hypothèse ayant déjà été étudiée par l'équipe à plus petite échelle pour des tests de réaction à la corrosion de différents matériaux [131]. Des cultures cellulaires ont ensuite été réalisées en présence de particules de polyéthylène et de céramique similaires à celles retrouvées dans les tissus, et non en présence des pièces d'implants entières. Elles montrent bien le ralentissement de la croissance des colonies de synoviocytes en leur présence et l'augmentation de la sécrétion de facteurs inflammatoires, ce qui prouve que ces matériaux ne sont pas inertes mais possèdent bien des propriétés inflammatoires et cytotoxiques.

Ces travaux ont permis de montrer l'intérêt de tests plus diversifiés pour mieux anticiper la l'usure des prothèses articulaires de hanche avant leur implantation chez un patient et leur effet sur les tissus adjacents à l'articulation. Pour ce faire, il est nécessaire de chercher à rapprocher au plus près les trois éléments du triplet tribologique de la réalité, tout en y intégrant également la partie biologique. Afin d'étudier cette dernière, le développement de l'analyse *in situ* des particules d'implants dans les membranes synoviales et les ostéophytes a été déterminant pour relier les particules émises aux transformations tissulaires visibles en histologie. Les cultures cellulaires en contact de particules, et non des pièces massives des implants, permet également de mieux anticiper leurs effets sur les tissus périprothétiques. La combinaison de différentes techniques d'imagerie et de détection élémentaires permet aussi de mieux comprendre la manière dont s'use les implants que la simple mesure du volume ou de la masse de matériau perdue, comme cela est actuellement recommandé par les normes internationales.

Pour adapter ces dernières, plusieurs recommandations peuvent donc être établies :

- modifier le lubrifiant pour lui donner une composition lipidique et une structure tridimensionnelle plus conformes à la réalité du liquide synovial,
- envisager certains mouvements de plus grande amplitude pour reproduire le conflit fémoro-acétabulaire,
- réaliser les cultures cellulaires en présence de particules et non de pièces massives d'implants pour déterminer leur biocompatibilité,

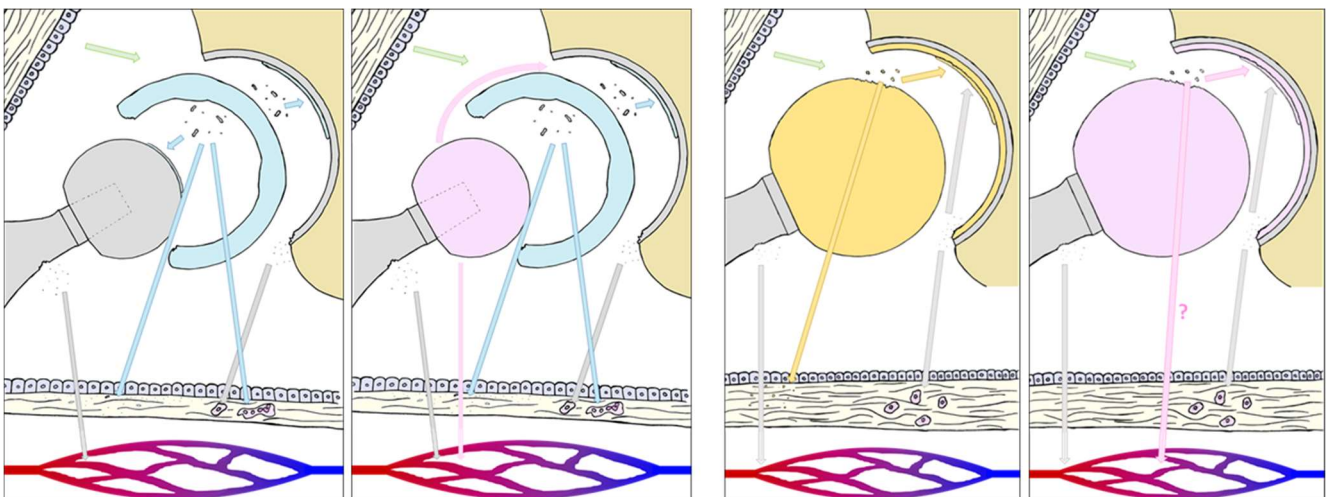


Figure C.1 : les triplets tribologiques étudiés au cours du travail

L'étude des différents triplets tribologiques articulaire *in vivo* a permis de mieux comprendre la manière dont s'usent différents modèles d'implants. L'observation des tissus adjacents a également permis de mettre en évidence un « deuxième mécanisme », le mécanisme biologique, qui découle de l'effet de l'usure sur la membrane, synoviale, sur le lubrifiant voir sur des organes plus éloignés, et qui pourrait à son tour avoir des effets sur le système. Ces derniers pourraient se traduire par de nouveaux modes d'accommodation des mouvements et des vitesses au sein des systèmes vivants (figure C.2) :

- MB1 : le mode inflammatoire cellulaire, dans le cas de l'ostéolyse, qui se traduit en une désolidarisation de l'implant sans fracture,
- MB2 : le mode inflammatoire cellulaire, dans le cas de la fibrose de la membrane synoviale, qui se traduit par une limitation du débattement du système,

- MB3 : le mode inflammatoire moléculaire, au sein du liquide synovial, qui entraîne une baisse de la viscosité du liquide synovial et donc une modification du régime de lubrification, qui passe d'un régime hydrodynamique à un régime limite,
- MB4 : la réaction systémique aux particules et aux ions métalliques émis qui peut entraîner des pathologies modifiant l'asservissement du système.

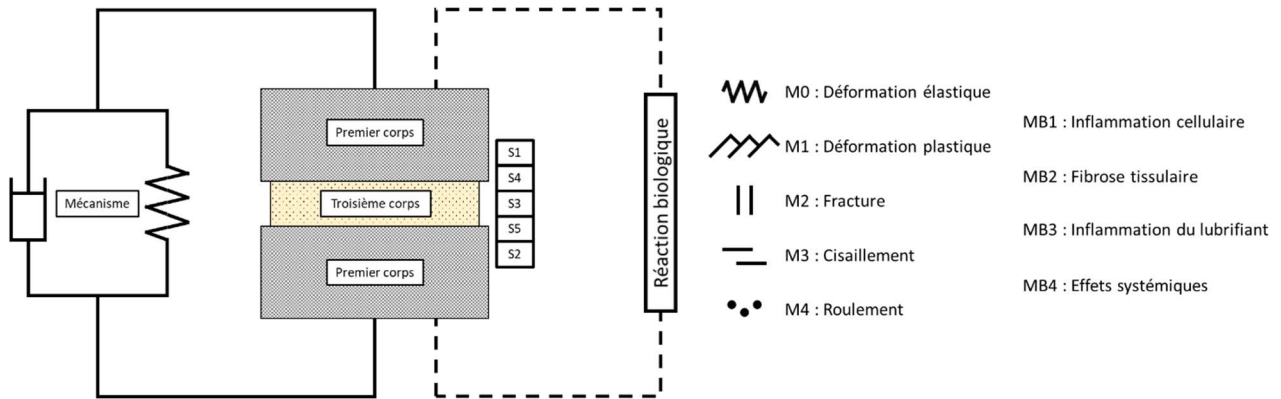


Figure C.2 : Triplet tribologique au sein d'un système biologique

Ainsi les particules sorties du contact, c'est-à-dire le flux d'usure du triplet tribologique, peuvent continuer à jouer un rôle dans un système biologique, contrairement à ce qui se passe dans les systèmes mécaniques non biologiques étudiés habituellement. Il est donc possible de se demander si l'usure est un concept qui peut réellement être appliqué au vivant dans sa définition en tribologie. De plus, les temps du vivant peuvent être très longs, avec des pathologies se déclarant plusieurs années après l'implantation que ce soit localement, pour un descellement par exemple, ou à distance comme pour un cancer dû à une surcharge en métaux lourds dans les reins malgré un retour à la normale du taux sanguin, sans que l'élément déclencheur ne soit pour autant connu avec certitude.

Ce triplet tribologique biologique devrait également être pris en compte pour les tests des nouveaux dispositifs médicaux implantables, et pas seulement des prothèses articulaires. En effet, mêmes si ces dernières sont créées avec l'idée du frottement en tête, tout système peut présenter de l'usure, et donc des risques pour les tissus adjacents ou l'organisme dans son ensemble. Ainsi, pour rester dans le domaine de l'orthopédie, une vis fixant une plaque va présenter des risques d'usure de type *fretting* ou corrosion, voire de rupture de fatigue. De la même manière, d'autres implants mobiles comme les valves cardiaques artificielles vont présenter des risques d'usure avec cette fois des particules ou des ions métalliques libérés directement dans la circulation générale, et donc risquant fortement de déclencher des pathologies à distance, donc difficilement détectables, si les risques ne sont pas pris en compte dès la conception de l'implant. Pour renforcer encore la sécurité des patients, les tests futurs doivent donc pouvoir prendre en compte à la fois la vision locale du mécanicien tribologue, mais également y ajouter l'aspect de la prise en charge plus globale du médecin ainsi que la vision plus statistique ou à plus long terme de l'épidémiologiste.

Bibliographie

- [1] Queruel M. Implants orthopédiques: Le travail en réseau en question. CETIM Informations, 2013, vol 196, pp. 23-24.
- [2] Le Garrec M-A. Bouvet M. Comptes nationaux de la santé 2012. Paris : DREES, 2012. Disponible sur <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-09/dt185.pdf> (consulté le 22/04/2022)
- [3] Geringer J. Boyer B. Farizon F. Understanding the dual mobility concept for total hip arthroplasty. Investigations on a multiscale analysis-highlighting the role of arthrofibrosis. *Wear*, 2001, vol 271, pp. 2379-2385.
- [4] Goodman SB. Wear particles, periprosthetic osteolysis and the immune system. *Biomaterials*, 2007, vol 28, n°34, pp. 5044-5048.
- [5] Crawford M.D. Kim H.T. New-onset synovial chondromatosis after total knee arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 2013, vol 28, n°2, pp. 1-4
- [6] Nine M.J. Choudhury D. Hee A.C. *et al.* Wear debris characterization and corresponding biological response: artificial hip and knee joints. *Materials*, 2014, vol 7, n°2, pp. 980-1016.
- [7] Flannery M. McGloughlin T. Jones E. *et al.* Analysis of wear and friction of total knee replacements Part I. Wear assessment on a three station wear simulator. *Wear*, 2008, vol 265, n°7-8, pp. 999-1008.
- [8] Flannery M. Jones E. Birkinshaw C. Analysis of wear and friction of total knee replacements part II: Friction and lubrication as a function of wear. *Wear*, 2008, vol 265, n°7-8, pp. 1009-1016.
- [9] Saikko V. Shenb M. Wear comparison between a dual mobility total hip prosthesis and a typical modular design using a hip joint simulator. *Wear*, 2010, vol 268, n°3-4, pp. 617-621.
- [10] Adam P. Farizon F. Fessy M-H. Dual mobility retentive acetabular liners and wear: Surface analysis of 40 retrieved polyethylene implants. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 2014, vol 100, pp. 85-91
- [11] Keegan G.M. Learmonth I.D. Case C.P. Orthopaedic metals and their potential toxicity in the arthroplasty patient. A review of current knowledge and future strategies. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 2007, vol 89-B, pp. 567-73.
- [12] Mitchelson A.J. Wilson C.J. Mihalko W.M. *et al.* Biomaterial hypersensitivity: is it real? supportive evidence and approach considerations for metal allergic patients following total knee arthroplasty. *BioMed Research International*, 2015, vol 2015, 11 p.
- [13] Bosetti M. Lloyd A.W. Santin M. *et al.* Effects of phosphatidylserine coatings on titanium on inflammatory cells and cell-induced mineralisation in vitro. *Biomaterials*, 2005, vol 26, pp. 7572-7578.
- [14] Urban R.M. Tomlinson M.J. Hall D.J. *et al.* Accumulation in liver and spleen of metal particles generated at nonbearing surfaces in hip arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 2004, vol 19, n°8, suppl. 3, pp. 94-103.
- [15] Thirivikraman G. Madras G. Basu B. In vitro/In vivo assessment and mechanisms of toxicity of bioceramic materials and its wear particulates [en ligne]. *RSC Advances*, 2014, vol 4, 12763. Disponible sur <https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2014/ra/c3ra44483j> (consulté le 22/04/2022)
- [16] Bitounis D. Pourchez J. Forest V. *et al.* Detection and analysis of nanoparticles in patients: a critical review of the status quo of clinical nanotoxicology. *Biomaterials*, 2016, vol 76, pp. 302-312.
- [17] Gatti A.M. Biocompatibility of micro- and nanoparticles in the colon. Part II. *Biomaterials*, 2004, vol 25, pp. 382-392.
- [18] Gatti A.M. Rivasi F. Biocompatibility of micro- and nanoparticles. Part I: in liver and kidney. *Biomaterials*, 2022, vol 23, pp. 2381-2387.
- [19] Brach del Prever E.M. Bistolfi A. Bracco P. *et al.* *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 2009, vol 10, pp. 1-8.
- [20] Liu L. Bhatia R. Webster T.J. Atomic layer deposition of nano-TiO₂ thin films with enhanced biocompatibility and antimicrobial activity for orthopedic implants. *International Journal of Nanomedicine*, 2017, vol 12, pp. 8711-8723.
- [21] Lappas C.M. The immunomodulatory effects of titanium dioxide and silver nanoparticles. *Food and Chemical Toxicology*, 2015, vol 85, pp. 78-83.
- [22] Costabel U. du Bois R.M. Egan J.J. *Diffuse Parenchymal Lung Disease. In Progress in Respiratory Research*, vol 36. Bâle; Suisse : Karger, 2007, 348 p. ISBN 978-3-8055-8153-0
- [23] Oberdörster G. Oberdörster E. Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*, 2005, vol 113, n°7, pp. 823-39.
- [24] Catinon M. Chemarin C. Assad S. *et al.* Sand papering and wire brushing wood furniture associated with granulomatous disease. In situ microanalysis by transmission electron microscopy (TEM) and energy dispersive x-ray (EDX) contribution. About one case. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG, 2014, vol 31, n°3, pp. 262-264.
- [25] Catinon M. Chemarin C. Roux E. *et al.* Polishing surgical metal pieces, granulomatous and mineralogical analysis. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG, 2015, vol 32, pp. 1-5.
- [26] Vincent M. Chemarin C. Cavalin C. *et al.* PA From the definition of Silicosis at the 1930 Johannesburg Conference to the blurred boundaries between pneumoconiosis, sarcoidosis and pulmonary alveolar proteinosis. *American Journal of Industrial Medicine*, 2015, vol 58, pp. S31-38.
- [27] Catinon M. Trunfio-Sfarghiu A-M. Arbib F. *et al.* In situ analysis by SEM-EDX spectroscopy of 10 sarcoidosis cases from MINASARC study. *European Respiratory Journal*, 2017, vol 50, suppl. 61, PA 3263.

- [28] Ben Braham M. Geringer J. Essefi I *et al.* Bio-tribological investigation of wear in ceramic-on-ceramic hip replacement. In. 44th Leeds-Lyon Symposium on Tribology, 4-6 septembre, 2017, Lyon, France.
- [29] Essefi I. Hakkouna H. Ouenzerfi G. *et al.* Tribological characterisation of UHMWPE used in dual mobility total hip prosthesis [en ligne]. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, 2016, vol 147, 10 p. disponible sur <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1757-899X/147/1/012014> (consulté le 21/04/2022)
- [30] Sava M. Munteanu B. Renault E. *et al.* Tribological analysis of UHMWPE tibial implants in unicompartmental knee replacements: from retrieved to in vitro studies. *Biotribology*, 2018, vol 13, pp. 1-15.
- [31] Ouenzerfi G. Hannoun A. Hassler M. Characterization of cell cultures in contact with different orthopedic implants biomaterials. IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering, 2016, vol 147, 4 p.
- [32] Aldebert G. Veselack T. Laurent M.P. *et al.* Phospholipid vesicles in media for tribological studies against live cartilage. In. 44th Leeds-Lyon Symposium on Tribology, 4-6 septembre, 2017, Lyon, France.
- [33] Kapandji A.I. Anatomie fonctionnelle. Tome 2. 6^{ème} ed. Paris : Maloine, 2009, 332 p. ISBN 2224032145
- [34] Gieraa M. Ioan-Facsinay A. Toes R. Lipid and lipid mediator profiling of human synovial fluid in rheumatoid arthritis patients by means of LC-MS/MS. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012, vol 1821, n°11, pp. 1415-1424.
- [35] Jay G. D. Torres J. R. Warman M. L. *et al.* The role of lubricin in the mechanical behavior of synovial fluid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, vol 104, n°15, 6194-99
- [36] Kosinska M.K. Liebisch G. Lochnit G. *et al.* Sphingolipids in human synovial fluid - A lipidomic study. *PLoS ONE* [en ligne], 2013, vol 9, n°3, Disponible sur <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0091769> (consulté le 20/04/2022)
- [37] Schurtz J. Ribitsch V. Rheology of Synovial Fluid. *Biorheology*, 1987, vol 24, n°4, pp. 385-399.
- [38] Blewis M.E. Nugent-Derfus G.E. Schmidt T.A. *et al.* A model of synovial fluid lubricant composition in normal and injured joints. *European Cells and Materials*, 2007, vol 13, pp. 26-39.
- [39] Conrad B.P. The effects of glucosamine and chondroitine on the viscosity of synovial fluid in patients with osteoarthritis. Master of engineering, Gainesville, University of Florida, 2001, 69p.
- [40] Mazzucco D. Scott R. Spector M. Composition of joint fluid in patients undergoing total knee replacement and revision arthroplasty: correlation with flow properties. *Biomaterials*, 2004, vol 25, pp. 4433-4445.
- [41] AFNOR. Implants chirurgicaux - Usure des prothèses totales de l'articulation de la hanche - Partie 1 : paramètres de charge et de déplacement pour machines d'essai d'usure et conditions environnementales correspondantes d'essai. NF ISO 14242-1. La Plaine Saint-Denis : AFNOR, 2014, 18p.
- [42] Bennike T. Ayturk U. Haslauer C.M. *et al.* A normative study of the synovial fluid proteome from healthy porcine knee joints. *Journal of proteome research*, 2014, vol 13, pp. 4377-4387.
- [43] Jay G.D. Waller K.A. The biology of lubricin: Near frictionless joint motion. *Matrix Biology*, 2014, vol 39, pp. 17-24.
- [44] Adams S.B. Reilly R.M. Huebner J.L. *et al.* Time-dependent effects on synovial fluid composition during the acute phase of human intra-articular ankle fracture. *Foot & Ankle International*, 2017, vol 38, n°10, pp. 1055-63.
- [45] Galandáková A. Ulrichová J. Langová K. *et al.* Characteristics of synovial fluid required for optimization of lubrication fluid for biotribological experiments. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 2017, vol 105, n°6, pp. 1422-1431.
- [46] Rabbani G. Nate Anh S. Structure, enzymatic activities, glycation and therapeutic potential of human serum albumin: A natural cargo. *International journal of biological macromolecules*, 2019, vol 123, pp. 979-990.
- [47] Necas D. Sadecka K. Vrbka M. The effect of albumin and γ -globulin on synovial fluid lubrication: Implication for knee joint replacements. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2020, vol 113.
- [48] Ogston A.G. Stanier J.E. The physiological function of hyaluronic acid in synovial fluid; viscous, elastic and lubricant properties. *The Journal of Physiology*, 1953, vol 119, pp. 244-52.
- [49] Dowson D. Wright V. Ferguson J. *et al.* Bio-tribology & the rheology of a synthetic joint lubricant. In : Davenport D.C. *The rheology of lubricants*. Amsterdam : Elsevier, 1973, pp.81-107 ISBN 0853344736
- [50] Conrozier T. Mathieu P. Vignon E. Differences in the osteoarthritic synovial fluid composition and rheology between patients with or without flare. A pilot study. *Clinical and experimental rheumatology*, 2012, vol 30, n°5, 729-734.
- [51] Salwowska N.M. Bebenek K.A. Zazdło D.A. *et al.* Physicochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2016, vol 5, n°4, pp. 520-526.
- [52] Avis de la Commission Nationale d'Evaluation des dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé du 5 juin 2015, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4793_GO-ON_02_juin_2015_\(4793\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4793_GO-ON_02_juin_2015_(4793)_avis.pdf), consulté le 13/01/2021
- [53] Colin L.A. Jaillais Y. Phospholipids across scales: lipid patterns and plant development. *Current opinion in plant biology*, 2020, n°53, pp. 1-9.
- [54] Jackman J.A. Kim M.C. Zhdanov V.P. *et al.* Relationship between vesicle size and steric hindrance influences vesicle rupture on solid supports. *Physical chemistry chemical physics*, 2016, vol 18, n°4, pp. 3065-3072.
- [55] Kosinska M.K. Liebisch G. Lochnit G. *et al.* A lipidomic study of phospholipid classes and species in human synovial fluid. *Arthritis & Rheumatism*, 2013, vol 65, n°9. Pp. 2323-2333.
- [56] Weber G. Charitat T. Baptista M.S. *et al.* Lipid oxidation induces structural changes in biomimetic

- membranes. *Soft Matter*, 2014, vol 10, n°24, pp. 4241-4247.
- [57] Sarma A.V. Powell G.L. LaBerge M. Phospholipid composition of articular cartilage boundary lubricant. *Journal of Orthopaedic Research*, 2001, vol 19 pp. 671-676.
- [58] Sautot P. Propriétés d'auto-assemblage de phospholipides riches en acides gras polyinsaturés : caractérisation physico-chimique et simulation de bicouches par dynamique moléculaire. Thèse Alimentation et Nutrition. Nancy : Institut National Polytechnique de Lorraine, 2011, 209 p.
- [59] Reis A. Spickett C.M. Chemistry of phospholipid oxidation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012, vol 1818, pp. 2374-2387.
- [60] Rubbo H. Trostchansky A. O'Donnell V.B. Peroxynitrite-mediated lipid oxidation and nitration: Mechanisms and consequences. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2009, vol 484, pp. 167-172.
- [61] Lepetsos P. Papavassiliou A.G. ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2016, vol 1862, pp. 576-591.
- [62] Ali L. Flowers S.A. Jin C. The O-glycomap of lubricin, a novel mucin responsible for joint lubrication, identified by site-specific glycopeptide analysis. *Molecular & Cellular Proteomics*, 2014, vol 13, pp. 3396-3409.
- [63] Watkins A.R. Reesink H.L. Lubricin in experimental and naturally occurring osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, vol 28, n°10, pp. 1303-1315.
- [64] Hills B.A. Surface-active phospholipid: a Pandora's box of clinical applications. Part II. Barrier and lubricating properties. *Internal Medicine Journal*, 2002, vol 32, pp. 242-251.
- [65] Watanabe M. Leng C-G. Tiriumi H. *et al.* Ultrastructural study of upper surface layer in rat articular cartilage by "in vivo cryotechnique" combined with various treatments. *Medical Electron Microscopy: official journal of the Clinical Electron Microscopy Society of Japan*, 2000, vol 33, pp. 16-24.
- [66] Rahamim E. Better H. Dagan A. *et al.* Electron microscope and biochemical observations of the surface active phospholipids on the articular surfaces and in the synovial fluid of the temporomandibular joint: a preliminary investigation. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2001, vol 59, pp. 1326-1332.
- [67] Oates K.M.N. Krause W.E. Jones R.L. *et al.* Rheology of synovial fluid and protein aggregation. *Journal of the royal society Interface*, 2006, vol 3, pp. 167-174.
- [68] Pasquali-Ronchetti I. Quaglino D. Mori G. *et al.* Hyaluronan-phospholipid interactions. *Journal of Structural Biology*, 1997, vol 20, n°1, pp. 1-10.
- [69] Smith P. Ziolek R.M. Gazzarrini E. *et al.* On the interaction of hyaluronic acid with synovial fluid lipid membranes. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2019, vol 21, n°19, pp. 9845-9857.
- [70] Vasselack T. Aldebert G. Trunfio-Sfarghiu A-M. Phospholipid Vesicles in Media for Tribological Studies against Live Cartilage. *Lubricants [en ligne]*, 2018, vol 6, n°19, pp. 1-15. Disponible sur <https://www.mdpi.com/2075-4442/6/1/19/html> (consulté le 21/04/2022)
- [71] Mazzuco D. McKinley G. Scott R.D. *et al.* Rheology of joint fluid in total knee arthroplasty patients. *Journal of Orthopaedic Research*, 2002, vol 20, pp. 1157-1163.
- [72] Daniel M. Boundary cartilage lubrication: review of current concepts. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2013, vol 164, pp. 88-94.
- [73] Fithian D.C. Kelly M.A. Mow V.C. Material properties and structure-function relationships in the menisci. *Clinical orthopaedics and related research*, 1990, vol 252, pp. 19-31.
- [74] Chandran P.L. Horkay F. Aggrecan, an unusual polyelectrolyte: review of solution behavior and physiological implications. *Acta Biomaterialia*, 2012, vol 8, n°1, pp. 3-12.
- [75] Eyre D.R. Weis M.A. Wu J-J. Articular Cartilage Collagen: An Irreplaceable Framework ? *European Cells and Materials*, 2006, Vol 12, pp. 57-63.
- [76] Glyn-Jones S. Palmer A.J.R. Agricola R. *et al.* Osteoarthritis. *Lancet*, 2015, vol 386, pp. 376-387.
- [77] Messina D.O. Wilman M.V. Vidal Neira L.F. Nutrition, osteoarthritis and cartilage metabolism. *Aging Clinical and Experimental Research [en ligne]*. 2019. Disponible sur <https://link.springer.com/article/10.1007/s40520-019-01191-w> (consulté le 20/04/2022).
- [78] Robinson D.L. Kersh M.E. Walsh N.C. *et al.* Mechanical properties of normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 2016, vol 61, pp. 96-109.
- [79] Stewart T. D. Tribology of artificial joints. *Orthopedics and Trauma*, 2010, vol 24, n°6, pp. 435-440.
- [80] Capulli M. Paone R. Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2014, vol 561, pp. 3-12
- [81] Baron R. L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. *Médecine/sciences*, 2001, vol 12, n°17, pp. 1260-1269.
- [82] Kamina P. Anatomie clinique. Tome 1. 4^{ème} ed. Paris, Maloine, 2009, 577 p. ISBN 2224031831
- [83] Constantinou M. Loureiro A. Carty C. *et al.* Hip joint mechanics during walking in individuals with mild-to-moderate hip osteoarthritis. *Gait & Posture*, 2017, vol 53, pp. 162-167.
- [84] Lins L.A.B. Watkins C.J. Shore B.J. Natural history of spastic hip disease. *Journal of pediatric orthopaedics*, 2019, vol 39, n°6(1), pp. 33-37.
- [85] Retchford T.H. Crossley K.M. Grimaldi A. *et al.* Can local muscles augment stability in the hip? A narrative literature review. *Journal of musculoskeletal and neuronal interactions*, 2013, vol 13, n°1, pp. 1-12.
- [86] Foulk D.M. Mullis B.H. Hip Dislocation: Evaluation and Management. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2010, vol 18, n°4, pp. 199-209.
- [87] Kapandji A.I. Anatomie fonctionnelle. tome 1. 6^{ème} ed. Paris : Maloine, 2005, 384 p. ISBN 2224026471
- [88] Perumal V. Scholze M. Hammer N. *et al.* Load-deformation properties of the ligament of the head of femur in situ. *Hip International*, 2019, vol 21, n°3, pp. 367-72.

- [89] Pustoc'H A. Elaboration d'un modèle mécanique de l'articulation de la hanche sous sollicitations dynamiques – Application à l'étude de l'influence d'une orthèse podale sur une hanche arthrosique. Thèse Sciences du Vivant. Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, 2007, 201 p.
- [90] Woolf A.D. Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bulletin of the World Health Organization, 2003, vol 81, pp. 646-656.
- [91] Hiligsmann M. Cooper C. Arden N. *et al.* Health economics in the field of osteoarthritis: An Expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis(ESCEO). Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2013, vol 43, pp. 303-301.
- [92] Brown T.D. Johnston R.C. Saltzman C.L. *et al.* Posttraumatic osteoarthritis: a first estimate of incidence, prevalence, and burden of disease. Journal of Orthopaedic Trauma, 2006, vol 20, pp. 739-744.
- [93] Lieberthal J. Sambamurthy N. Scanzello C.R. Inflammation in Joint Injury and Post-Traumatic Osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage, 2016, vol 23, n° 11, pp. 1825-1834.
- [94] Haneda M. Farooq Rai M. Cai L. *et al.* Distinct pattern of inflammation of articular cartilage and the synovium in early and late hip femoroacetabular impingement. The American Journal of Sports Medicine, 2020, vol 48, n°10, pp. 2481-2488.
- [95] Van der Kraan P.M. The interaction between joint inflammation and cartilage repair. tissue engineering and regenerative medicine, vol 16, n°4, pp. 327-334.
- [96] Scanzello C.R. Chemokines and inflammation in osteoarthritis: insights from patients and animal models. Journal of Orthopaedic Research, 2017, vol 35, n°4, pp. 735-739.
- [97] Miossec P. Interleukine 17 et l'inflammation chronique : de la découverte au ciblage thérapeutique. Bulletin de l'académie nationale de médecine, 2016, vol 200, n°4-5, pp. 933-942.
- [98] Loeser R.F. Goldring S.R. Scanzello C.R. *et al.* Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. Arthritis and rheumatism, 2012, vol 64, n°6, pp. 1697-1707.
- [99] Bijlsma J.W. Berenbaum F. Lafeber F.P.J.G. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. The Lancet, 2011, vol 377, pp. 2115-2126.
- [100] Bastard C. Fracture du col du fémur. La Revue du Praticien, 2019, vol 69, n°10, pp. 1124-1128.
- [101] Graham P. Avascular necrosis of the femoral head. Orthopaedic Nursing, 2017, vol 36, n°1, pp. 62-64.
- [102] Wilkin G.P. Ibrahim M.M. Smit K.M. *et al.* A contemporary definition of hip dysplasia and structural instability: toward a comprehensive classification for acetabular dysplasia. The Journal of Arthroplasty, 2017, vol 32, pp. S20-S27.
- [103] Hussein J.S. Levin M. Chang C.Y. Capsular Injury and Inflammation. Magnetic resonance imaging clinics of North America, 2020, vol 28, n°2, pp. 257-267.
- [104] Durbec M. Mayer N. Vertu-Ciolino D. *et al.* Reconstruction du cartilage nasal par ingénierie tissulaire à base de polyéthylène de haute densité et d'un hydrogel. Pathologie Biologie, 2014, vol 62, pp. 137-145.
- [105] Scott D.L. Wolfe F. Huizinga T.W. Rheumatoid arthritis. Lancet, 2010, vol 376, pp. 1094-1108.
- [106] Glick E.N. Mason R.M. Wenley W.G. Rheumatoid arthritis affecting the hip joint. Annals of the rheumatic diseases, 1963, vol 22, n°6, pp. 416-423.
- [107] Arden G.P. Harrison S.H. Ansell B.M. Rheumatoid arthritis: surgical treatment. British Medical Journal, 1970, vol 4, pp. 604-609.
- [108] Eberhardt K. Fex E. Johnsson K. *et al.* Hip involvement in early rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases, 1995, vol 54, pp. 45-48.
- [109] Augat P. Bliven E. Hackl S. Biomechanics of femoral neck fractures and implications for fixation. Journal of orthopaedic trauma, 2019, vol 33, suppl. 1, pp. 27-32.
- [110] Cohen-Rosenblum A. Cui Q. Osteonecrosis of the femoral head. The Orthopedic clinics of North America, 2019, vol 50, n°2, pp. 139-149.
- [111] Gala L. Clohisy J.C. Beaulé P.E. Hip dysplasia in the young adult. The Journal of Bone and Joint Surgery, 2016, vol 98, pp. 63-73.
- [112] Bankes M.J. Emery R.J. Pioneers of shoulder replacement: Themistokles Gluck and Jules Émile Péan. Journal of shoulder and elbow surgery, 1995, vol 4, n°4, 259-262.
- [113] Fisher L-P. Planchamp W. Fisher B. *et al.* Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960). Histoire des sciences médicales, 2000, vol 34, n°1, pp. 57-70.
- [114] Jacobs E. Hissin P.J. Propper W. *et al.* Stability of lactate dehydrogenase at different storage temperatures. Clinical Biochemistry, 1986, vol 19, n°3, pp. 183-188.
- [115] DREES. Statistiques des établissements de santé de la DREES, fiche 13 : la spécialisation en chirurgie [en ligne]. Paris, DREES, 2020. Disponible sur <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-documents-de-reference/panoramas-de-la-drees/les-etablissements-de-sante-edition-2020> (consultée le 05/03/2021)
- [116] HAS. Rapport d'évaluation de phase contradictoire des prothèses de hanche [en ligne]. Saint-Denis, HAS, 2014. Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/c_2006405/fr/evaluation-des-protheses-de-hanche (consulté le 05/03/2021)
- [117] HAS. Avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé sur les ciments orthopédiques du 20 décembre 2016 [en ligne]. Saint-Denis, HAS, 2016. Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-02/ciments_pour_arthroplastie_avec_ou_sans_antibiotiques_dm_eval-75.pdf (consulté le 05/03/2021)
- [118] Osman K. Panagiotidou A.P. Khann M; *et al.* Corrosion at the head-neck interface of current designs of modular femoral components. The Bone & Joint Journal, 2016, vol 98- B, n°5, pp. 579-584.
- [119] AOA. Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. Hip, Knee & Shoulder Arthroplasty: 2019 Annual Report. Adelaïde, AOA, 2019, 436 p. ISSN 1445-3657
- [120] Beyersmann D. Hartwig A. Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular

- mechanisms. Archives of toxicology, vol 82, pp. 493-512.
- [121] ASTM. Standard Specification for Cobalt-28 Chromium-6 Molybdenum Alloy Castings and Casting Alloy for Surgical Implants (UNS R30075). ASTM F75-18. West Conshohocken, USA: ASTM International, 2007.
- [122] Navarro M. Michiardi A. Castaño O. *et al.* Biomaterials in orthopaedics. Journal of the Royal Society, Interface, 2008, vol 5, pp. 1137-1158.
- [123] Maguire J.K. Coscia M.F. Lynch M.H. Foreign body reaction to polymeric debris following total hip arthroplasty. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1987, vol 216, pp. 213-223.
- [124] Morgan E.F. Unnikrisnan G.U. Hussein A.I. Bone mechanical properties in healthy and diseased states. Annual review of biomedical engineering, 2018, vol 20, pp. 119-143.
- [125] Affatato S. Traina F. Ruggieri O. *et al.* Wear of metal-on-metal hip bearings: metallurgical considerations after hip simulator studies. The International journal of artificial organs, 2011, vol 34, n°12, pp. 1155-1164.
- [126] ASTM. Standard Specification for Wrought 18Chromium-14Nickel-2.5Molybdenum Stainless Steel Bar and Wire for Surgical Implants (UNS S31673). ASTM F138-19. West Conshohocken, USA: ASTM International, 2019 .
- [127] Cook S.D. Thomas K.A. Kester M.A. Wear characteristics of the canine acetabulum against different femoral prosthesis. The Journal of Bone and Joint Surgery, 1989, vol 71-B, n°2, pp. 189-197.
- [128] Guilak F. Jones W.R. Ting-Beall H.P. *et al.* The deformation behavior and mechanical properties of chondrocytes in articular cartilage. Osteoarthritis and Cartilage, vol 7, pp. 59-70.
- [129] Bistolfi A. Turell M.B. Lee Y.-L. *et al.* Tensile and tribological properties of high-crystallinity radiation crosslinked UHMWPE. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2009, vol 90, n°1, pp. 137-144.
- [130] Ma J. Xue Y. Liang X. Bi-directional regulatable mechanical properties of 3D braided polyetheretherketone (PEEK). Materials Science & Engineering C, 2019, vol 103, 9 P.
- [131] Impergre A. Trunfio-Sfarghiu A-M. Der-Loughian C. *et al.* Tribocorrosion of polyethylene/cobalt contact combined with real-time fluorescence assays on living macrophages: development of a multidisciplinary biotribocorrosion device. Biotribology, 2019, vol 18, 20 p.
- [132] Hulet C. Rochcongar G. Pineau V. *et al.* Usure du cotyle en polyéthylène hautement réticulé et dopé à la vitamine E. Étude prospective et randomisée par analyse stéréo-radiographique à 3 ans de recul. Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique, 2015, vol 101, n°7S, p. S217.
- [133] Kurtz S.M. Hozack W. Marcolongo M. *et al.* Degradation of mechanical properties of UHMWPE acetabular liners following long-term implantation. The Journal of Arthroplasty, 2003, vol 18, n°7, suppl. 1, pp. 68-78.
- [134] Affatato S. Ruggiero A. Merola M. Advanced biomaterials in hip joint arthroplasty. A review on polymer and ceramics composites as alternative bearings. Composites part B, 2015, vol 83, pp. 276-283.
- [135] Allain J. Roudot-Thoraval F. Delecrin J. *et al.* Revision total hip arthroplasty performed after fracture of a ceramic femoral head. A multicenter survivorship study. The Journal of Bone and Joint Surgery, 2003, vol 85, n°5, pp. 825-830.
- [136] CeramTec. BioloX Delta® - Céramique nanocomposite pour l'orthopédie [en ligne]. Plochingen, Allemagne, CeramTec, [s.d.]. Disponible sur <https://pdf.directindustry.fr/pdf/ceramtec/bioloX-delta-the-fourth-generation-of-ceramics/5715-575905.html> (consulté le 10/03/2021)
- [137] Kurtz S. M. Lau E.C. Baykal D. *et al.* Outcomes of ceramic bearings after revision total hip arthroplasty in the medicare population. The Journal of Arthroplasty, 2016, vol 32, n°3, pp. 1-7.
- [138] Bertrand J. Delfosse D. Mai V. *et al.* Ceramic prosthesis surfaces induce an inflammatory cell response and fibrotic tissue changes. The Bone & Joint Journal, 2018, vol 100-B, pp. 882-890.
- [139] Pitto R. Garland M. Sedel L. Are ceramic-on-ceramic bearings in total hip arthroplasty associated with reduced revision risk for late dislocation? Clinical orthopaedics and related research, 2015, vol 473, n°12, pp. 3790-3795.
- [140] Warashina H. Sakano S. Kitamura S. *et al.* Biological reaction to alumina, zirconia, titanium and polyethylene particles implanted onto murine calvaria. Biomaterials, 2003, vol 24, pp. 3665-3671.
- [141] Dapunt U. Giesse T. Lasitschka F. *et al.* On the inflammatory response in metal-on-metal implants. Journal of Translational Medicine, 2014, vol 12, n°74, 9 p.
- [142] Cooper H.J. Della Valle C.J. Berger R.A. Corrosion at the head-neck taper as a cause for adverse local tissue reactions after total hip arthroplasty. The Journal of Bone and Joint Surgery, 2012, vol 94, pp. 1655-1661.
- [143] Heckmann N.D. Sivasundaram L. Stefl M.D. *et al.* Total hip arthroplasty bearing surface trends in the united states from 2007 to 2014: the rise of ceramic on polyethylene. The Journal of Arthroplasty, 2018, vol 33, n°6, pp. 1757-1763.
- [144] AFNOR. Implants chirurgicaux - Usure des prothèses totales de l'articulation de la hanche - Partie 2 : méthodes de mesure. NF ISO 14242-2. La Plaine Saint-Denis : AFNOR, 2018, 13p.
- [145] DIN. Spécification géométrique des produits (GPS) - État de surface: Méthode du profil - Termes, définitions et paramètres d'état de surface. DIN EN ISO 4287. Berlin, Allemagne : DIN, 2010.
- [146] Paul J.P. The Biomechanics of hip-joint and its clinical relevance. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1966, vol 59, pp. 943-948.
- [147] Mazzucco D. Spector M. The role of joint fluid in the tribology of total joint arthroplasty. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2004, vol 429, pp. 17-32.
- [148] ISO. Usure des matériaux d'implant - Particules d'usure des polymères et des métaux - Isolation et caractérisation. ISO 17853:11. Genève, Suisse : ISO, 2011.
- [149] ASTM. Standard Practice for Retrieval and Analysis of Medical Devices, and Associated Tissues and Fluids. ASTM F561-13. West Conshohocken, USA: ASTM International, 2013.
- [150] Merola M. Affatato S. Materials for Hip Prostheses: A Review of Wear and Loading

- Considerations [en ligne]. *Materials*, 2019, vol. 12, n°3, 24 p. disponible sur <https://www.mdpi.com/1996-1944/12/3/495> (consulté le 21/04/2022)
- [151] Revell P. *Joint Replacement Technology*. 2^{ème} ed. Amsterdam : Elsevier, 2014, 724p. ISBN 0857098411
- [152] Kumar N. Arora N.C. Datta B. Bearing surfaces in hip replacement e Evolution and likely future. *Medical Journal Armed Forces India*, 2014, vol 70, n°4, pp. 371-376.
- [153] Tipper J.L. Firkins P.J. Besong A.A. *et al.* Characterization of wear debris from UHMWPE on zirconia ceramic, metal-on-metal and alumina ceramic-on-ceramic hip prostheses generated in a physiological anatomical hip joint simulator. *Wear*, 2001, vol 250, pp. 120-128.
- [154] Galvin A.L. Tipper J.L. Ingham E. *et al.* Nanometre size wear debris generated from crosslinked and non-crosslinked ultra high molecular weight polyethylene in artificial joints. *Wear*, 2005, vol 259, pp. 977-983.
- [155] Chase C.P. Langkamer V.G. James C. *et al.* Widespread dissemination of metal debris from implants. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 1994, vol 76-B, pp. 701-712.
- [156] Albores-Saavedra J. Vuitch F. Delgado R. *et al.* Sinus histiocytosis of pelvic lymph nodes after hip replacement a histiocytic proliferation induced by cobalt-chromium and titanium. *American Journal of Surgical Pathology*, 1994, vol 18, n°3, pp. 83-90.
- [157] Bos I. Johannisson R. Foreign body reactions in lymph nodes of oncology patients with joint prostheses-light-, electron microscopic and immunohistological investigations. *Pathology - Research and Practice*, 2004, vol 200, pp. 189-196.
- [158] Jasty M. Clinical reviews: particulate debris and failure of total hip replacements. *Journal of Applied Biomaterial*, 1993, vol 4, pp. 273-276.
- [159] Pluot E. Davis E.T. Revell M. *et al.* Hip arthroplasty. Part 2: normal and abnormal radiographic findings. *Clinical Radiology*, 2009, vol 64, pp. 961-971.
- [160] Brown C. Fisher J. Ingham E. Biological effects of clinically relevant wear particles from metal-on-metal hip prostheses. *Journal of Engineering in Medicine*, 2006, vol. 220, part. H, pp. 355-369.
- [161] Wooley P.H. Schwartz E.M. Aseptic loosening. *Gene Therapy*, 2004, vol 11, pp. 402-407.
- [162] Kienzle A. Walter S. von Roth P. *et al.* High rates of aseptic loosening after revision total knee arthroplasty for periprosthetic joint infection. *The Journal of Bone and Joint Surgery Open Access*, 2020, vol 5, n°3, 8 p.
- [163] Sundfeldt M. Carlsson L.V. Johansson C.B. *et al.* Aseptic loosening, not only a question of wear. *Acta Orthopaedica*, 2006, vol 77, n°2, pp. 177-197.
- [164] Massin P. Lopes R. Masson B. *et al.* Does Biolox® Delta ceramic reduce the rate of component fractures in total hip replacement? the French Hip & Knee Society (SFHG). *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 2014, vol 100, pp. S317-S321.
- [165] Rowan F.E. Benjamin B. Pietrak J.R. *et al.* Prevention of dislocation after total hip arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 2018, vol 33, n°5, pp. 1316-1324.
- [166] Abdel M.P. Watts C.D. Houdek M.T. *et al.* Epidemiology of periprosthetic fracture of the femur in 32 644 primary total hip arthroplasties. A 40-year experience. *The Bone and Joint Journal*, 2016, vol 98-B, pp. 461-467.
- [167] Kim S-M. Han S-B. Rhyu K-H. Periprosthetic femoral fracture as cause of early revision after short stem hip arthroplasty—a multicentric analysis. *International Orthopaedics*, 2018, vol 42, n°9, pp. 2069-2076.
- [168] Zhu Y. Chen W. Sun T. Risk factors for The periprosthetic fracture after total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Surgery*, 2014, vol 104, n°3, pp. 139-145.
- [169] Abdel M.P. Cottino U. Mabry T.M. Management of periprosthetic femoral fractures following total hip arthroplasty: a review. *International Orthopaedics*, 2015, vol 39, pp. 2005-2010.
- [170] Czekaj J. Ehlinger M. Rahme M. *et al.* Metallosis and cobalt-chrome intoxication after hip resurfacing arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Science*, 2016, vol 21, n°3, pp. 389-394.
- [171] Bradberry S.M. Wilkinson J.M. Ferner R.E. Systemic toxicity related to metal hip prostheses. *Clinical Toxicology*, 2014, vol 52, pp. 837-847.
- [172] Gatti A.M. Montanari S. Monari E. *et al.* Detection of micro- and nano-sized biocompatible particles in blood. *Journal of Materials Science : Materials in Medicine*, 2004, vol 15, pp. 469-472.
- [173] Massardier V. Catinon M. Trunfio-Sfarghiu A-M. Metal-metal hip prosthesis and kidney cancer: assumed role of chromium and cobalt overload, *American journal of case reports*, 2020, vol 21, 4 p.
- [174] Tower S. Hip metallosis and corrosion - A million harmed due to FDA inaction. *Journal of Patients Safety*, 2019, vol 15, n°3, pp. 257-259.
- [175] Oliveira C.A. Candelária I.S. Oliveira P.B. *et al.* Metallosis: a diagnosis not only in patients with metal-on-metal prostheses. *European Journal of Radiology Open*, 2015, vol 2, pp. 3-6.
- [176] Kosukegawa I. Nagoya S. Kaya M. Revision total hip arthroplasty due to pain from hypersensitivity to cobalt-chromium in total hip arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 2011, vol 26, n°6, 3 p.
- [177] Chalmers B.P. Sculco P.K. Sierra R.J. *et al.* Iliopsoas impingement after primary total hip arthroplasty: operative and nonoperative treatment outcomes. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 2017, vol 99, pp. 557-564.
- [178] Erivan R. Villatte G. Ollivier M. Painful hip arthroplasty: what should we find? Diagnostic approach and results. *The Journal of Arthroplasty*, 2019, vol 34, pp. 1802-1807.
- [179] Kiyama T. Kinsey T.L. Mahoney O.M. Can squeaking with ceramic-on-ceramic hip articulations in total hip arthroplasty be avoided? *The Journal of Arthroplasty*, 2013, vol 28, n°6, pp. 1015-1020.
- [180] Piriou P. Ouenzerfi G. Migaud H. *et al.* A numerical model to reproduce squeaking of ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty. Influence of design and material. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 2016, vol 102S, pp. 229-234.
- [181] Massardier E. Survie et complications à 5 ans de recul minimum des tiges fémorales sans ciment Extreme™ Mark II à modularité réduite : la diminution de modularité a-t-elle réglé le problème des défaillances mécaniques du modèle Mark I ? Thèse

- de médecine. Lyon, faculté de médecine Lyon-Sud Charles Mérieux, Université Claude Bernard Lyon 1, 2021, 53p.
- [182] AFNOR. Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 5 : essais concernant la cytotoxicité in vitro. NF ISO 10993-5. La Plaine Saint-Denis : AFNOR, 2010, 46p.
- [183] Beyersmann D. Hartwig A. Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Archives of toxicology*, 2008, vol 82, pp. 493-512.
- [184] Akbar M. Fraser A.R. Graham G.J. *et al.* Acute inflammatory response to cobalt chromium orthopaedic wear debris in a rodent air-pouch model. *Journal of the Royal Society Interface*, 2012, vol 9, pp. 2109-2119.
- [185] Affatato S. Spinelli M. Zavalloni M. *et al.* Tribology and total hip replacement: Current concepts in mechanical simulation. *Medical Engineering & Physics*, 2008, vol 30, pp. 1308-1317.
- [186] Denape J. Third body concept and wear particle behavior in dry friction sliding conditions. In : Karama M. Delbé K. Denapes J. *Tribological aspects in modern aircraft industry*. Suisse : Trans Tech Publications, 2014, vol 640, pp. 1-12. ISBN 3038354252
- [187] Lal S. Hall R.M. Tipper J.L. A novel method for isolation and recovery of ceramic nanoparticles and metal wear debris from serum lubricants and ultra-low wear rate. *Acta Biomaterialia*, 2016, vol 42, pp. 420-428.
- [188] Catelas I. Bobyn J.D. Medley J.J. *et al.* Effects of digestion protocols on the isolation and characterization of metal-metal particles. *Journal of biomedical materials research*, 2001, vol 55, n°3, pp. 320-337.
- [189] Lapcikova M. Slouf M. Dybal J. *et al.* Nanometer size wear debris generated from ultra high molecular weight polyethylene in vivo. *Wear*, 2009, vol 266, pp. 349-355.
- [190] Schipper O.N. Haddad S.L. Fullam S. *et al.* Wear characteristics of conventional ultrahigh-molecular-weight polyethylene versus highly cross-linked polyethylene in total ankle arthroplasty. *Foot and Ankle International*, 2018, vol 39, n°11, pp. 1335-1344.
- [191] Mistretta V. Kurth W. Charlier C. Les prothèses de hanche au cobalt sont-elles dangereuses? *Médecines/sciences*, 2016, vol 32, n° 8-9, pp. 732-738.
- [192] Hannemann F. Hartmann A. Schmitt J. *et al.* European multidisciplinary consensus statement on the use and monitoring of metal-on-metal bearings for total hip replacement and hip resurfacing. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research*, 2013, vol 99, pp. 263-267.
- [193] Estey M.P. Diamandis E.P. Van der Straeten C. Cobalt and chromium measurement in patients with metal hip prostheses. *Clinical Chemistry*, 2013, vol 59, n°6, pp. 880-886.
- [194] ASTM. Standard Practice for Accelerated Aging of Ultra-High Molecular Weight Polyethylene after Gamma Irradiation in Air. ASTM F2003-02(2015). West Conshohocken, USA: ASTM International, 2002.
- [195] Impergre A. Interactions entre CoCrMo et milieu cellulaire De la corrosion à la tribocorrosion. Thèse matériaux. Lyon, INSA Lyon, 2019, 234 p.
- [196] Kataoka M. Tsumura H. Kaku N. *et al.* Toxic effects of povidone-iodine on synovial cell and articular cartilage. *Clinical Rheumatology*, 2005, vol 25, pp. 632-636.
- [197] Gasmi B. Aour B. Benbarek S. Analyse par éléments finis tridimensionnels des contraintes dans les prothèses totales de hanche. *Communication Science & Technology*, 2015, vol 15, pp. 107-119.
- [198] Ben Braham M. Comportement à la fatigue et à l'usure des biocéramiques utilisées dans la conception des prothèses ostéoarticulaires. Thèse MEGA. Lyon, INSA Lyon, 2021, 124 p.
- [199] Jauch S. Huber G. Hoenig E. *et al.* Influence of material coupling and assembly condition on the magnitude of micromotion at the stem-neck interface of a modular hip endoprosthesis. *Journal of Biomechanics*, 2011, vol 44, pp. 1747-1751.
- [200] Wild C.P. The exposome : from concept to utility. *International Journal of Epidemiology*, 2012, vol 41, n°1, pp. 24-32.

La figure 6.3 a été en partie réalisée en partie à l'aide d'éléments provenant du logiciel BioRender

Annexe I. Liste des patients et implants étudiés dans le travail

Implants issus du protocole MiNaPUIH

N°	Sexe	Âge	Taille (cm)	Poids (kg)	Couple	Mobilité	Cause initiale	Cause de reprise	Durée implantation
1*	H	85	161	80	Métal/P E	Simple	Coxarthrose	Descellement	27 ans
2	F	73	155	59	Cer/PE	Simple	LCH	Descellement	31 ans
3*	H	59	172	72	Métal/P E	Simple	Traumatique	Descellement	18 ans
4	H	63	183	80	Cer/PE	Double	Coxarthrose	Conflit ant.	6ans ½
5	H	62	173	96	Cer/Cer	Simple	?	Casse cupule	10 ans
6	F	79	145	63	Cer/Cer	Simple	?	Descellement	13 ans
7	H	74	175	76	Cer/PE	Double	Coxarthrose	Conflit ant.	9 ans
8	H	53	181	115	Métal/P E	Double	Coxarthrose	Usure PE, ostéolyse du grd trochanter	4 ans
9	H	48	186	87	Cer/Cer	Simple	ONA	Douleurs os.	12 ans
10	H	72	170	76	Cer/Cer	Simple	Coxarthrose	Descellement	12 ans
11	?	?	?	?	Cer/PE	Simple	?	?	?
12	F	78	156	54	Témoin	-	Coxarthrose	-	-
13	H	69	170	78	Témoin	-	ONA	-	-
14	F	65	160	65	Témoin	-	Coxarthrose	-	-
15	F	63	160	50	Métal/P E	Simple	?	Descellement	16 ans
16	H	64	170	79	Témoin	-	Coxarthrose	-	-
17	H	89	162	62	Métal/P E	Double	Traumatique	Fracture et descellement	5 ans
18	H	80	170	62	Métal/P E	Double	ONA post- traumatique	Usure PE	19 ans
19	F	88	170	65	Métal/P E	Simple	Coxarthrose	Descellement	20 ans
20	F	89	160	40	Métal/P E	Double	Coxarthrose	Fracture et descellement	12 ans
21	F	92	170	70	Cer/Cer	Simple	Coxarthrose	Fracture et descellement	20 ans
22	H	75	168	73	Métal/P E	Double	Traumatisme	Casse tige	20 ans
23	H	78	172	80	Métal/P E	Double	Coxarthrose	Fracture et descellement	1 an
24					Métal/P E	Double			
25	F	60	165	58	Témoin	-	Traumatisme	-	-

En gras et italique : patient étudié dans ce travail

* : patient présenté dans l'introduction

En rouge : patient retiré de l'étude car les chirurgiens n'ont pas pu conserver l'implant

LCH : Luxation congénitale de hanche

ONA : Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale

Implants issus d'autres sources

N°	Sexe	Âge	Taille (cm)	Poids (kg)	Couple	Mobilité	Cause initiale	Cause reprise	Durée implantation
A	<i>F</i>	<i>?</i>	<i>?</i>	<i>?</i>	<i>Cer/Cer</i>	<i>Simple</i>	<i>?</i>	<i>Douleurs et squeaking</i>	<i>3 ans</i>
B	<i>H</i>	<i>?</i>	<i>?</i>	<i>?</i>	<i>Cer/Cer</i>	<i>Simple</i>	<i>?</i>	<i>Douleurs et squeaking</i>	<i>5 ans</i>
C	<i>H</i>	<i>50</i>	<i>?</i>	<i>95</i>	<i>Métal/PE</i>	<i>Double</i>	<i>?</i>	<i>Descellement</i>	<i>8 ans</i>

Annexe II. Protocole de séparation des différentes classes de lipides et de phospholipides

Matériel nécessaire :

- éthanol
- chloroforme
- méthanol
- hexane
- éther éthylique
- acide acétique
- méthylamine
- toluène
- dichlorofluorescéine à 0,02%
- BF₃/méthanol à 14%
- standards 17:0 TG, ES, Chol, PC, PE, PS, Sph
- tubes 15mL (x30)
- tubes pour GC-MS/MS (x9)
- pipettes pasteur
- poire d'aspiration
- agitateur Vortex
- matériel d'évaporation sous azote
- centrifugeuse
- cuve de chromatographie liquide
- plaques de chromatographie sur couche mince (x2)
- matériel de chauffage
- seau de glace
- GC-MS/MS

Extraction des lipides

Dans un tube, verser 1 mL de l'échantillon à analyser et y ajouter 9 mL d'un mélange 1:2 d'éthanol/chloroforme. Les standards internes 17:0 des lipides recherchés sont ajoutés : 48 µg de phosphatidylcholine, 50 µg de phosphatidyléthanolamine, 40 µg de phosphatidylsérine, 40 µg de Sphingomyéline, 50 µg de stigmastérol, 20 µg d'esters de stérols et 30 µg de triglycérides. Agiter une minute à l'agitateur Vortex afin d'extraire l'intégralité des lipides. Le tube est ensuite centrifugé cinq minutes à 25°C et 2000 tr/min et la phase inférieure contenant les lipides est extraite à l'aide d'une pipette pasteur dans un autre tube avant d'évaporer le solvant sous jet d'azote.

Séparation des classes de lipides

La cuve est lavée avec le mélange 1:2 d'éthanol/chloroforme puis est séchée sous jet d'azote. Le solvant utilisé est un mélange de 80 mL d'hexane, 20 mL d'éther éthylique et 1 mL d'acide acétique qui est laissé à reposer quelques minutes dans la cuve afin de la saturer en vapeurs de ce mélange. 100 µL du mélange EtOH/Chlo sont ajoutés au tube qui est agité afin d'y dissoudre les lipides. 10 µL sont prélevés pour réaliser le dosage des lipides totaux et le reste est déposé à 2,5 cm du bas d'une plaque silice de CCM au goutte à goutte en séchant

au fur et à mesure sous jet d'azote. Les standards de migration ES, TG, Chol et PL sont alors déposés à côté puis la plaque déposée dans la cuve. La migration dure environ une heure. Afin de ne pas endommager les lipides, une feuille d'aluminium est déposée sur la partie de la plaque où ont migré les échantillons puis de la dichlorofluorescéine à 0,02% est pulvérisée sur les standards de migration afin de voir leur progression (figure II.A). La silice située au même niveau que les standards et juste au-dessus de la zone de dépôt est alors grattée et récupérée dans des tubes séparés puis les lipides sont extraits de la silice par 1 mL de méthanol et 2 mL du mélange d'EtOH/Chlo, opération répétée trois fois en agitant à chaque fois les tubes fermés sous azote.



Figure II.1 : Première plaque de chromatographie sur couche mince

Séparation des classes de phospholipides

Les tubes TG, ES et cholestérol sont mis de côté pour analyse ultérieure. Le tube PL est évaporé sous azote avant d'y remettre 100 μ L du mélange EtOH/Chlo, et d'agiter pour solubiliser les lipides. 10 μ L sont conservés de côté pour l'analyse des lipides totaux et le reste est à nouveau déposé sur une plaque CCM avec des standards de migration PE, PC, PS et Sph. Le solvant est cette fois constitué de 60 mL de chloroforme, 20 mL de méthanol et 5 mL de méthylamine et la durée de migration est d'environ deux heures. Les zones de migration sont alors révélées, grattées, et les lipides extraits comme précédemment (figure II.2).

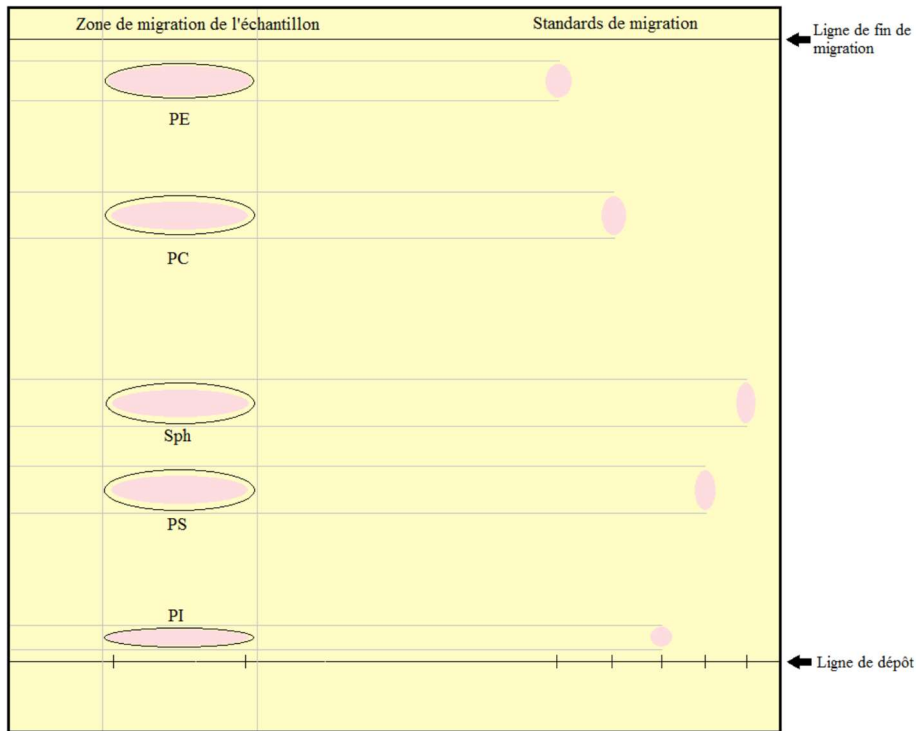


Figure II.2 : Deuxième plaque de chromatographie sur couche mince

Transméthylation des lipides

Dans chaque tube est ajouté un mélange de 500 μL de toluène/méthanol et de 500 μL de BF_3 /méthanol à 14%. Le tube est fermé sous azote, scellé avec du Parafilm puis chauffé à 100°C pendant soixante minutes pour les tubes ES et TG et quatre-vingt-dix minutes pour les autres. La réaction est arrêtée brusquement en plongeant les tubes dans la glace et en y ajoutant 3 mL de K_2CO_3 . Les esters d'acides gras sont alors extraits par 2 mL d'isooctane et après centrifugation (cinq minutes, 25°C , 2000tr/min), seule la phase organique est conservée avant d'être évaporée sous azote.

Analyse en chromatographie gazeuse

100 μL d'isooctane est déposé dans chaque tube avant d'être transférés dans un tube spécial pour la chromatographie gazeuse. Les surfaces des différents pics obtenus sont alors comparées à celui des standards interne pour obtenir les résultats (figure II.3).

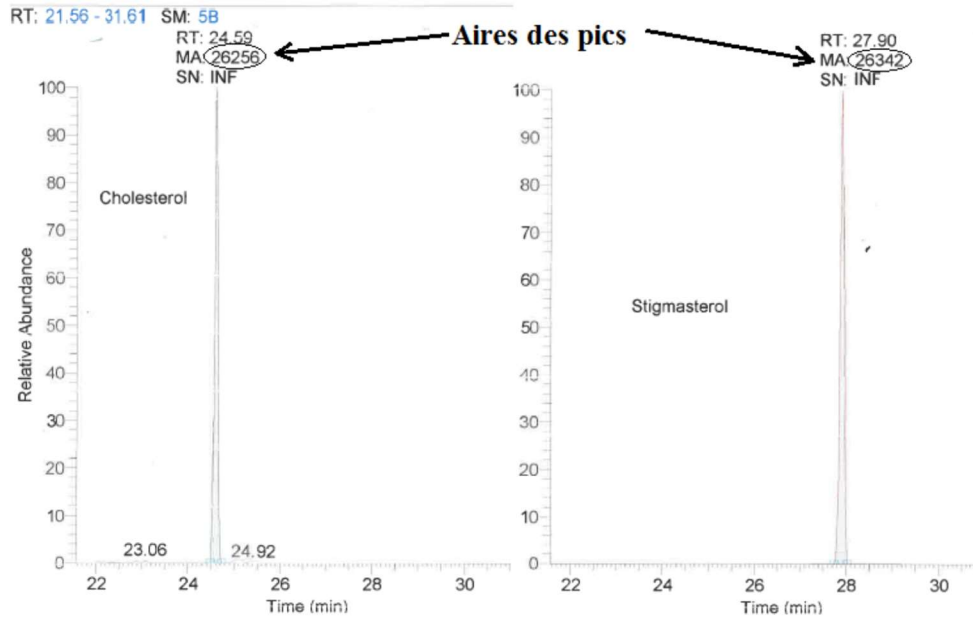


Figure II.3 : exemple de résultats de chromatographie en phase gazeuse

Annexe III. Protocoles de culture cellulaire

Purification/extraction de synoviocytes humains à partir de membranes synoviales

Matériel (préparé en amont)

- Milieu de culture (MCC) : pour 500 mL DMEM qsp, ajouter :

MCC à faire chauffer à 37°C au bain marie

- 10% FBS (50 mL)
- 2% Pen/Strep (10 mL)
- 1% Glutamine or GMAX (5 mL)
- 1% Fongicide (5 mL)
- 1% Mycocide (5 mL)

NB: filtrer si nécessaire

- Milieu de rinçage : à faire chauffer à 37°C au bain marie
- PBS : environ 1 mL de PBS par puit (plaque 6 puits)
- PBS + 10% Pen/Strep + 10% fongicide (si vraiment sale)

- Bistouris et pinces stériles (à mettre dans de l'EtOH avant et faire sécher)
- 1 ou 2 plaques 6 puits
- 3 plaques de Petri (60 mm) : (pour faire les bains)

Procédure

Jour 1

- Ajouter du MCC chaud à chaque puit : 1 mL/puit
- Remplir une boîte de pétri de PBS chaud + 10% Pen/Strep + 10% fongicide: ~3-5mL
- Remplir une boîte de pétri de PBS chaud seul : ~3-5mL
- Remplir une boîte de pétri de MCC chaud : ~3-5mL
- En la protégeant des poussières, découper une membrane synoviale en petits morceaux, suffisamment pour remplir une ou deux plaques de culture avec un bistouri et une pince stériles
- Mettre les plus petits morceaux dans a boîte de Pétri contenant du PBS + 10% Pen/Strep + 10% fongicide
- couper le reliquat en morceaux encore plus petits (moins de 25mm²)
- les mettre dans les boîtes de Pétri contenant le PBS seul et le MCC
- Retirer le milieu des plaques de culture
- Ajouter seulement une goutte de milieu au centre de chaque puits
- Ajouter un morceau de tissu sur la goutte dans chaque puits (avec une pince propre)
- Incuber au moins 2 h à 37°C
- Ajouter 1 mL de MCC dans chaque puits (attention à ne pas détacher les tissus du fond des puits !)

Jour 2

- Ajouter 2 mL (500 µL) de MCC chaud

Jour X

- Surveiller les cellules jusqu'à ce que les cellules adhérentes soient visibles

Jour 7-8

- Retirer les tissus du puits, rincer les puits avec du PBS (et PBS + 10% Pen/Strep + 10% Fongicide si besoin) et ajouter le MCC chaud nouvellement préparé

- Changer de milieu 2 fois par semaine jusqu'à confluence, puis passage des cellules

Passage / séparation des synoviocytes

Matériel (à préparer au préalable)

Mettre à 37°C :

- MCC
- PBS seul

Préparer un seau à glace pour trypsine/EDTA (à 4°C)

- Retirer le milieu du flacon/puits contenant des cellules
- Laver au PBS chaud (1X)
- Supprimer PBS
- Ajouter trypsine/EDTA : 5 mL pour T150, 2 mL pour T75, 500 µL ou 300 µL pour MW6
- Mettre en étuve 5 min à 37°C
- Récupérer la flasque/la plaque de culture et appuyer pour détacher les cellules
- Ajouter du milieu pour inactiver/diluer la trypsine/EDTA : 10 ml pour T150, 4 ml pour T75, 1 ml ou 3 ml pour MW6 et recueillir les cellules dans un tube Falcon de 15 ml

- Centrifuger à 1800 rpm, 10 min, 25°C
- Retirer le surnageant
- Re-suspendre le culot cellulaire dans 1mL de milieu pour comptage (ou 2 mL si surcharge cellulaire)

- Comptage :
 - Préparer un mélange de 10 µL de solution cellulaire + 10 µL de bleu trypan (2x facteur de dilution)
 - NB : en cas de surcharge cellulaire, préparer un mélange de 10 µL de solution cellulaire + 40 µL de milieu + 50 µL de bleu trypan (facteur de dilution 10x)
 - Charger 10 µL du mélange dans la chambre de comptage
 - Concentration de cellules dans le tube = N (nombre de cellules) x 10'000 x facteur de dilution cellules/mL
 - Préparer les tubes avec le nombre de cellules souhaité pour le placage
 - Plaquer dans de nouvelles flasques/plaques

OU VOUS POUVEZ AUSSI :

- Centrifuger une fois de plus à 1 800 tr/min, 5 min, 25 °C
- Retirer le surnageant des tubes
- Ajouter des cellules de milieu et de plaque dans les flasques/puits

NB : vous pouvez remplir les flasques/puits avec du milieu (volume total - 1 mL) et ajouter 1 mL de cellules directement dans les flasques/puits.

Congélation/décongélation des synoviocytes

NB : idéalement 2 millions de cellules par flacon + milieu cellulaire MCC en bain tiède 37°C

PRÉPARATION DU MILIEU DE CONGÉLATION

- Milieu Cell warm 37°C (DMEM + 10% FBS + Pénicilline/Streptomycine + Glutamine ou GMAX + Fongicide + Mycocide) + 10% DMSO (soit 0.9mL milieu + 0.1mL DMSO)
- Filtrer le milieu (seringue + filtre 0.2mm)

PRÉPARATION DES CELLULES POUR LA CONGÉLATION

- Vérifier l'état des cellules (convergent ?)
- Retirer le milieu des flacons/puits et procéder comme des passages de cellules jusqu'au comptage
- Re-suspendre dans le volume correspondant de milieu de congélation pour obtenir [c] final de 2x10⁶ cellules/mL
- Faire des aliquotes de 1 mL par cryovial et mettre (dans Mr. Frost) à -80°C
- Étiquetez correctement les cryotubes : notez le type de cellule, le numéro de passage, la date de congélation, le nom de l'utilisateur

- Le lendemain, passer à l'azote liquide

DÉCONGELATION DES CELLULES POUR UNE NOUVELLE UTILISATION

- Prenez les cellules de l'azote liquide et mettez-les dans un récipient avec de la glace
- Mettre les cryovials en incubateur pendant 5min
- Préparer des tubes avec 9 mL de milieu chaud (MCC)
- Ajouter lentement les cellules des cryovials aux tubes
- Re-suspendre délicatement les cellules avec des pipettes
- Centrifuger à 1000 rpm, 5 min, 20°C + éliminer le surnageant
- Re-suspendre dans un milieu chaud et plaquer dans des flacons/puits
- Le lendemain, vérifier les cellules et changer de milieu si nécessaire

OU DÉCONGELATION DES CELLULES POUR UNE NOUVELLE UTILISATION (Original)

- Préparer un bain chaud à 37°C et réchauffer le milieu cellulaire
- Prenez les cellules de l'azote liquide et mettez-les dans un récipient avec de la glace
- Mettre les cryovials au bain-marie
- Ajouter 1 mL de milieu au cryotube goutte à goutte et attendre 1 à 2 min
- Transfert en tube Falcon de 15mL
- Ajouter 5 mL de milieu au tube
- Incuber 5-10min
- Vérifier si les cellules sont vivantes : mélanger 20 µL de cellules + 20 µL de bleu trypan et vérifier

au microscope

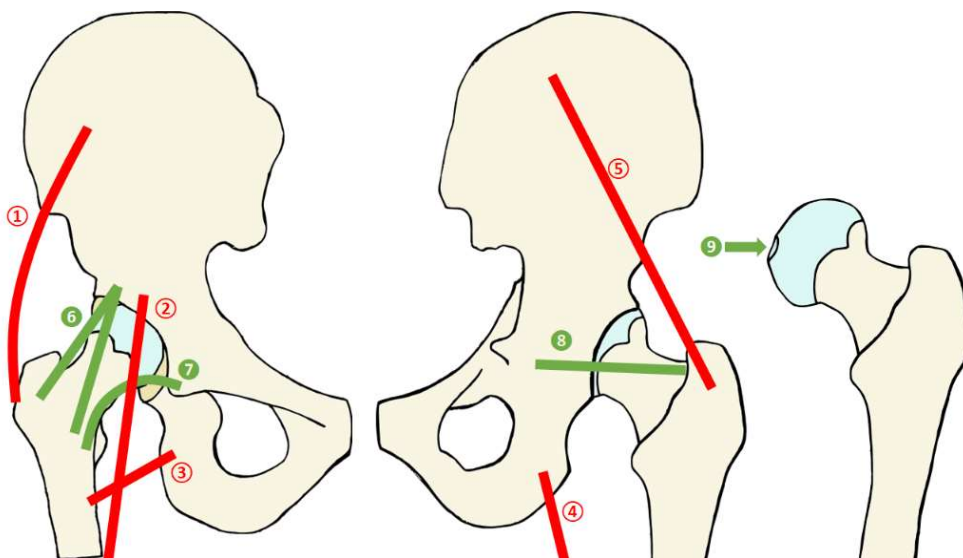
- Centrifuger à 1800rpm, 10min, 20°C
- Retirer le surnageant
- Re-suspendre dans 1mL de milieu chaud
- Ajouter 10mL de milieu chaud
- Centrifuger à 1800rpm, 10min, 20°C
- Retirer le surnageant
- Re-suspendre dans 1-2 mL de milieu chaud et plaquer dans des flacons/puits
- Le lendemain, vérifier les cellules et changer de milieu si nécessaire

Annexe IV. Myologie de la hanche

Les mouvements de la hanche peuvent ainsi s'effectuer autour de trois axes différents [1]. Réalisée autour de l'axe horizontal, la flexion, qui consiste à amener le fémur à vers l'avant, est d'une amplitude maximale d'environ 140°. Elle est réalisée principalement par les muscles *psaos major* et *iliacus* et secondairement par les muscles *rectus femoris*, *sartorius*, *tensor fascia latae*, *pectineus*, *adductor longus*, *gracilis* ainsi que les faisceaux antérieurs des muscles *glutæus medius* et *glutæus minoris*. Elle est limitée par la tension des ischio-jambiers lorsque le genou est tendu et par le contact de la cuisse avec le l'abdomen lorsque le genou est fléchi. Autour du même axe mais en amenant le membre inférieur en arrière, l'extension est d'une amplitude maximale de 30°. Les muscles extenseurs sont le groupe des muscles glutéaux (le *glutæus majoris* principalement), des ischio-jambiers (*biceps femoris*, *semitendinosus*, et *semimembranosus*) et très accessoirement le muscle *adductor longus*. Elle est limitée par la mise en tension du ligament ilio-fémoral.

Autour de l'axe antéro-postérieur, l'abduction consiste à écarter le membre inférieur de l'axe du corps. Son amplitude de 45° maximum est permise en grande partie par l'action du muscle *glutæus medius*, mais également par le *glutæus minoris*, le *tensor fascia latae*, le piriformes et de manière minoritaire par quelques faisceaux du *glutæus majoris*. Limitée généralement par la tension des muscles adducteurs, pour les plus souples elle le sera par la butée du col fémoral sur le labrum acétabulaire. A l'opposée, porter le membre inférieur en dedans correspond à la réalisation d'une adduction dont l'amplitude maximale maximum de 30° ne peut être atteinte qu'en cas de mouvement combiné, soit avec une flexion ou une extension homolatérale, soit avec une abduction controlatérale. Ce mouvement est en majorité réalisé par l'*adductor magnus*, constitué de trois faisceaux, mais également en partie par les muscles *gracilis*, *semitendinosus*, *semimembranosus*, *biceps femoris*, *glutæus majoris*, *quadratus femoris*, *pectineus*, *obturator externus* et *internus*.

Pour finir, on retrouvera des mouvements de rotation autour de l'axe vertical du membre inférieur. La rotation interne peut être poussée jusqu'à 40° au maximum, elle sera réalisée par les muscles *tensor fascia latae*, *glutæus medius* et *minoris*. La rotation externe, pour sa part, possède une amplitude maximum de 60°, elle est réalisée grâce aux muscles *piriformis*, *obturator externus* et *internus* principalement avant d'être limitée par la mise en tension des ligaments ilio- et pubo-fémoraux.



Nomenclature des muscles moteurs de la hanche classés par action principale		
Nom français moderne	Nom français traditionnel	Nom latin international
Groupe des fléchisseurs ②		
Muscle grand psoas	Psoas	<i>Musculus psoas major</i>
Muscle iliaque	Iliaque	<i>Musculus iliacus</i>
Muscle droit fémoral	Droit antérieur de la cuisse	<i>Musculus rectus femoris</i>
Muscle sartorius	Couturier	<i>Musculus sartorius</i>
Muscle gracile	Droit interne de la cuisse	<i>Musculus gracilis</i>
Groupe des extenseurs ④		
Muscle grand glutéal	Grand fessier	<i>Musculus gluteus maximus</i>
Muscle biceps fémoral	Biceps crural	<i>Musculus biceps femoris</i>
Muscle semi-tendineux	Demi-tendineux	<i>Musculus semitendinosus</i>
Muscle semi-membraneux	Demi-membraneux	<i>Musculus semimembranosus</i>
Groupe des abducteurs ① et ⑤		
Muscle moyen glutéal	Moyen fessier	<i>Musculus gluteus medius</i>
Muscle petit glutéal	Petit fessier	<i>Musculus gluteus minimus</i>
Muscle tenseur du fascia lata	Tenseur du fascia lata	<i>Musculus tensor fasciae latae</i>
Groupe des adducteurs ③		
Muscle grand adducteur	Grand adducteur	<i>Musculus adductor magnus</i>
Muscle long adducteur	Moyen adducteur	<i>Musculus adductor longus</i>
Muscle court adducteur	Petit adducteur	<i>Musculus adductor brevis</i>
Muscle pectiné	Pectiné	<i>Musculus pectineus</i>
Groupe des rotateurs externes		
Muscle piriforme	Pyramidal du bassin	<i>Musculus piriformis</i>
Muscle carré fémoral	Carré crural	<i>Musculus quadratus femoris</i>
Muscle obturateur interne	Obturateur interne	<i>Musculus obturator internus</i>
Muscle obturateur externe	Obturateur externe	<i>Musculus obturator externus</i>



FOLIO ADMINISTRATIF

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON OPEREE AU SEIN DE L'INSA LYON

NOM : MASSARDIER

DATE de SOUTENANCE : 10/06/2022

Prénoms : Valentin, Yves, Nicolas

TITRE : Bio-tribologie des prothèses totales de hanche : de la genèse des particules d'usure à leurs effets sur la réaction biologique dans les tissus périprothétiques

NATURE : Doctorat

Numéro d'ordre : 2022LYSEI050

Ecole doctorale : ED 162 Mécanique, Energétique, Génie civil, Acoustique

Spécialité : Biomécanique

RESUME : L'arthroplastie de hanche, c'est-à-dire le remplacement de l'articulation par une prothèse totale de hanche (PTH), est un enjeu de santé majeur du fait du vieillissement de la population et de la hausse des atteintes ostéoarticulaires. Cependant, la durée de vie d'une PTH in vivo est difficilement estimable à l'aide des test in vitro actuellement définis par les normes car ceux-ci ne mettent pas en relation les mécanismes tribologiques d'obtention des particules et leurs conséquences biologiques. Ce travail a permis de mieux comprendre les mécanismes bio-tribologiques de dégradation d'implants récupérés au bloc opératoire, puis de caractériser la réaction biologique qu'ils induisent grâce au développement de nouvelles techniques d'analyse in situ des particules au sein de prélèvements issus de patients. La validation des mécanismes bio-tribologiques via des cultures cellulaires et des tests sur simulateur permettront ensuite de formuler des recommandations pour améliorer les protocoles de test in vitro des implants, notamment via des lubrifiants biomimétiques et une caractérisation in situ plus poussée des particules d'usure et des réactions biologiques qu'elles entraînent.

MOTS-CLÉS : arthroplastie, prothèse de hanche, tribologie, usure, inflammation

Laboratoire (s) de recherche : Laboratoire de Mécanique des Contacts et des Structures (LaMCoS)

Directeur de thèse : Ana-Maria TRUNFIO-SFARGHIU

Président de jury :

Composition du jury : Ana-Maria TRUNFIO-SFARGHIU (CR-CNRS), Yves DUBIEF (PU), Doina GORDIN (MCU – HDR), Jean DENAPE (PU), Frédéric RONGIERAS (PU), Yves BERTHIER (PU), Michel VINCENT (MD, invité), Matthieu DARMEDRU (industriel, invité)