

Université de Montréal

**Rupture du ligament croisé crânial chez le bovin:
évaluation de la biocompatibilité d'une nouvelle prothèse
en Nitinol tressé et de la stabilité articulaire suite à son
implantation chirurgicale**

Par

Caroline Constant

Département de sciences cliniques

Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté de médecine vétérinaire
en vue de l'obtention du grade de *Maîtrise ès sciences* (M. Sc.)
en sciences vétérinaires, option sciences cliniques

Août 2019

© Caroline Constant, 2019

Université de Montréal
Département de sciences cliniques, Faculté de médecine vétérinaire

Ce mémoire intitulé

**Rupture du ligament croisé crânial chez le bovin: évaluation de la biocompatibilité d'une
nouvelle prothèse en Nitinol tressé et de la stabilité articulaire suite à son implantation
chirurgicale**

Présenté par

Caroline Constant

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Bertrand Lussier

Président-rapporteur

Sylvain Nichols

Directeur de recherche

André Desrochers

Codirecteur

Alvaro Antonio Garcia Bonilla

Membre du jury

Résumé

Parmi les blessures traumatiques reliées au grasset chez les bovins, 35 % impliquent une rupture du ligament croisé crânial (LCCr). Une lésion à cette structure engendre une instabilité articulaire et une boiterie. Le traitement chirurgical actuel pour les bovins présente malheureusement des limites importantes, telle qu'une rupture prématurée des implants et leur manipulation difficile, et est associé à un pronostic réservé. Une nouvelle prothèse ligamentaire, avec des propriétés biomécaniques similaires à celles que le LCCr natif, composée de brins de Nitinol super-élastiques tressés pourrait s'avérer une avenue innovante afin de pallier à ces limites.

L'objectif général de ce mémoire est de développer une option chirurgicale viable et sans danger pour les tissus pour le remplacement intra-articulaire du LCCr bovin. Plus spécifiquement, (1) d'assurer la biocompatibilité intra-articulaire du Nitinol et (2) déterminer la technique chirurgicale de remplacement du LCCr qui confère la stabilité articulaire qui reflète le plus celle d'un grasset intact. Nous avons émis comme hypothèses que le Nitinol sera biocompatible en milieu intra-articulaire et que son utilisation sous forme de prothèse rendra au grasset sa stabilité articulaire originale lorsque mis en place isométriquement.

Pour répondre aux objectifs de recherche, 192 brins de Nitinol ont été incubés dans du liquide synovial, de la saline physiologique et une solution tamponnée au phosphate pour 1, 3 et 6 mois. La biocompatibilité *in vitro* du Nitinol en milieu articulaire a été confirmée suite à l'évaluation de sa résistance à la corrosion et la stabilité de ses propriétés mécaniques.

Par la suite, la translation tibiale cranio-caudale et le déplacement angulaire médio-latéral ont été évalués chez 15 grassets bovins cadavériques avec un LCCr intact, sectionné puis stabilisé avec la nouvelle prothèse ou un implant de nylon. L'utilisation de la prothèse de Nitinol positionnée de façon isométrique a permis d'augmenter la stabilité articulaire lorsque comparé au nylon.

Le présent mémoire a démontré le potentiel de l'utilisation de la nouvelle prothèse en Nitinol tressé comme remplacement intra-articulaire du LCCr chez les bovins afin d'améliorer le pronostic présentement réservé de la condition.

Mots-clés : Ligament croisé crânial, ligament croisé antérieur, ligament croisé, grasset, genou, stabilité articulaire, stabilisation grasset, chirurgie, bovin, vache, Nitinol, biocompatibilité, corrosion, prothèse ligamentaire, grands animaux, orthopédie

Abstract

Incidence of cranial cruciate ligament (CCL) disruption in cattle represents 35% of problems originating from the stifle. When this ligament is ruptured, articular instability and lameness will develop. Currently in cattle, the surgical treatment for CCL repair is associated with a poor prognosis and premature rupture of implants. A new innovative prosthesis with similar biomechanical properties of intact CCL, and made with braided superelastic Nitinol strands could improve the currently poor surgical outcomes of CCL ligament repair.

The global objective of this Master's thesis is to develop a viable surgical option, through the creation of an innovative prosthesis composed of a braided super-elastic nitinol strands for intra-articular CCL replacement in cattle, thus improving current poor outcomes in order to provide better patient care. More specifically, (1) to determine the intra-articular biocompatibility of Nitinol and (2) determine the surgical technique for CCL replacement that confers articular stability closest to that of an intact CCL bovine stifle. We hypothesized that Nitinol would be biocompatible intra-articularly and that its use in a prosthesis would confers joint stability closest to that on an intact stifle when implanted in isometric fashion.

To meet the project objectives, 192 Nitinol strands were incubated in synovial fluid, physiologic saline and phosphate buffered saline for 1, 3 and 6 months. Following incubation, the *in vitro* intra-articular biocompatibility of Nitinol was confirmed throughout the evaluation of its resistance to corrosion and the stability of its mechanical properties.

Thereafter, the total craniocaudal tibial translation, and mediolateral angular displacement was quantified in 15 bovine stifles with CCL intact, transected, and stabilized with either a braided super-elastic Nitinol prosthesis or nylon implants. Isometric implantation of the new Nitinol prosthesis for surgical stabilization showed increased stifle stability following CCL rupture compared to stifle repaired using nylon.

In conclusion, this Master's thesis showed the potential of a new braided Nitinol prosthesis as an intra-articular CCL replacement in cattle, thus improving currently poor surgical outcome of ligament repair.

Keywords : cranial cruciate ligament, anterior cruciate ligament, cruciate ligament, stifle, knee, articular stability, stifle stabilization, surgery, cattle, bovine, Nitinol, biocompatibility, corrosion, ligament prosthesis, large animals, orthopedic

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	5
Table des matières.....	7
Liste des tableaux.....	11
Liste des figures.....	12
Liste des sigles et abréviations.....	14
Remerciements.....	17
Introduction.....	1
1. Recension littéraire.....	4
<i>Partie 1 : Recension littéraire spécifique aux bovins</i>	4
1.1 Anatomie du grasset bovin.....	5
1.1.1 Anatomie macroscopique.....	5
1.1.1.1 Articulations fémorotibiales.....	7
1.1.1.2 Ligaments croisés.....	8
1.1.2 Anatomie fonctionnelle.....	10
1.1.2.1 Articulations fémorotibiales.....	11
1.1.2.2 Ligaments croisés.....	11
1.2 Rupture du ligament croisé crânial.....	12
1.2.1 Étiologie.....	13
1.2.2 Contexte clinique.....	15
1.2.2.1 Examen clinique et orthopédique.....	15
1.2.2.1.1 Examen de boiterie.....	15
1.2.2.2 Test manuel d'instabilité.....	16
1.2.2.3 Imagerie médicale.....	17
1.2.2.4 Autres diagnostics complémentaires.....	19
1.2.3 Traitements de la rupture du LCCr.....	19
1.2.3.1 Traitement conservateur.....	20
1.2.3.2 Traitements chirurgicaux.....	20
1.2.3.2.1 Technique stabilisation extra-capsulaire.....	20
1.2.3.2.2 Techniques stabilisation intra-articulaire.....	22
1.2.3.3 Matériaux utilisés comme remplacement du LCCr bovin.....	28
1.2.3.3.1 Développement du SmartCable comme prothèse.....	29
<i>Partie 2 : Recension littéraire sur la biocompatibilité des matériaux</i>	30
1.3 Biomatériaux.....	30
1.3.1 Définition biocompatibilité.....	31
1.3.2 Classification : polymères, métaux, céramiques, composites.....	32
1.3.2.1 Polymères.....	33
1.3.2.2 Biomatériaux métalliques.....	34
1.3.2.3 Céramiques.....	34
1.3.2.4 Composites.....	35
1.3.3 Toxicité des implants métalliques.....	35
1.3.3.1 Corrosion.....	36

1.3.3.1.1	<i>Mécanisme de corrosion</i>	37
1.3.3.1.2	<i>Modes de corrosion</i>	39
1.3.3.2	Méthodes de caractérisation de la corrosion	41
1.3.3.2.1	<i>Taux de corrosion</i>	42
1.3.3.2.2	<i>Analyses de surface et des composantes élémentaires</i>	42
1.3.3.2.3	<i>Évaluation du pouvoir corrosif des solvants</i>	46
1.3.3.3	Minimisation de la toxicité des implants.....	46
1.3.4	Propriétés mécaniques des implants	46
1.3.4.1	Contrainte et déformation.....	47
1.3.4.2	Méthodes de caractérisation des propriétés mécaniques.....	48
1.3.4.2.1	<i>Essai de traction</i>	48
1.3.4.3	Propriétés mécaniques viscoélastiques et élasto-plastiques	50
1.3.4.3.1	<i>Relation temporelle entre contrainte et déformation</i>	50
1.3.4.4	Absorption d'énergie : hystérésis et amortissement	51
1.4	Nitinol.....	52
1.4.1	Composition chimique	53
1.4.2	Biocompatibilité chimique	54
1.4.2.1	Biocompatibilité des éléments de l'alliage.....	56
1.4.2.1.1	<i>Titane (Ti)</i>	56
1.4.2.1.2	<i>Nickel (Ni)</i>	58
1.4.2.2	Biocompatibilité de l'alliage de Nitinol.....	59
1.4.2.2.1	<i>Utilisation intra-articulaire du Nitinol</i>	61
1.4.3	Propriétés mécaniques.....	62
1.4.3.1	Biocompatibilité mécanique	62
1.4.3.2	Stabilité propriétés mécaniques	64
2	Problématique, objectifs et hypothèses	65
2.1	Problématique	65
2.2	Objectifs.....	66
2.3	Hypothèses	67
3	Mise en situation des articles dans le mémoire.....	68
4	Article I.....	70
4.3	Abstract.....	71
4.3.1	Keywords	72
4.3.2	Abbreviations	72
4.4	Introduction.....	73
4.4.1	Reasons for performing the study.....	74
4.4.2	Hypothesis/objectives	75
4.5	Materials and Methods	75
4.5.1	Nitinol	76
4.5.2	Test Solutions	76
4.5.3	Biocompatibility	77
4.5.4	Surface Characterization.....	78
4.5.5	Tensile Testing	79
4.5.6	Statistical Analysis.....	80
4.6	Results.....	81

4.6.1	Test Solutions	81
4.6.2	Surface Characterization	82
4.6.2.1	Surface Morphology (SEM)	82
4.6.2.2	Chemical Mapping (EDS)	84
4.6.2.3	Porosity (Batch Processing)	86
4.6.3	Mechanical Testing	86
4.7	Discussion	89
4.8	Conclusion	92
4.9	Acknowledgements	92
5	Article II	93
5.3	Abstract	94
5.3.1	Keywords	95
5.3.2	Abbreviation List	95
5.4	Introduction	95
5.5	Materials and Methods	97
5.5.1	Sample Collection and Experimental design	97
5.5.2	Nitinol Prosthesis Production	98
5.5.3	Repair Techniques	98
5.5.3.1	Group 1. Bone-ligament-bone	98
5.5.3.2	Group 2 and 3. Hamilton Technique	101
5.5.4	Mediolateral angular displacement	102
5.5.5	Statistical Analysis	104
5.6	Results	104
5.6.1	Two-Dimensional Cranial-Caudal Translation	105
5.6.2	Mediolateral angular displacement	108
5.7	Discussion	109
5.7.1	Joint stability	109
5.7.2	Bone-Ligament-Bone CCL repair	110
5.7.3	Material selection: Nitinol	111
5.7.4	Tension and fixation	111
5.7.5	Limitations	112
5.8	Conclusion	112
5.9	Acknowledgement	113
6	Discussion des articles	114
6.3	Avancement des connaissances dans la création d'une nouvelle prothèse du LCCr : biocompatibilité intra-articulaire du Nitinol	115
6.4	Avancement des connaissances dans la création d'une nouvelle prothèse du LCCr : optimisation de la technique chirurgicale de stabilisation du grasset	116
6.5	Limites des études	118
6.5.1	Limitations de l'article I	118
6.5.2	Limitations de l'article II	119
6.6	Difficultés rencontrées	120
6.6.1	Préservation de la stérilité du liquide synovial :	120
6.6.2	Fabrication des prothèses	121
6.6.3	Mise au point d'un banc d'essais	121

6.7	Translation clinique et perspective future.....	126
6.8	Remarques complémentaires	127
7.	Conclusion.....	128
	Bibliographie	129
Annexe I	Terminologie biomécanique.....	143
Annexe II	Terminologie des caractéristiques mécaniques	145
Annexe III	Analyses de morphologie de surfaces complémentaires.....	145
Annexe IV	Analyses déformation-contraintes complémentaires	152
Annexe V	Méthodologie du banc d'essais de stabilité articulaire	155
Annexe VI	Images complémentaires stabilité articulaire	157

Liste des tableaux

Tableau I. Biomatériaux synthétiques utilisé comme implants [22, 67].....	33
Tableau II. The dissolved metallic ions (nickel and titanium) content released from 30.15 cm ² of medical implant quality Nitinol alloy (Ti-55.97Ni, wt. %) before and after 6 months of incubation in sterile synovial fluid, physiologic saline (NaCl; pH=5, 308 mOsm), and phosphate-buffered saline (PBS; pH = 7.4, 270 mOsm).....	81

Liste des figures

Figure 1.	Anatomie du grasset bovin.....	6
Figure 2.	CT Scan du LCCr bovin	9
Figure 3.	Plans anatomiques (sagittal, frontal et transverse) du grasset bovin.	10
Figure 4.	Différence entre conformation des jarrets des bovins laitiers.....	14
Figure 5.	Examen radiographique latéro-latéral du grasset bovin.....	18
Figure 6.	Représentation schématique de la greffe de <i>fascia lata</i> lors de reconstruction non-anatomique du LCCr.....	24
Figure 7.	Représentation anatomique de la technique chirurgicale selon Hamilton de stabilisation d'un grasset cadavérique bovin suite à la rupture du LCCr.....	26
Figure 8.	Modèle paramétrique d'une tresse tubulaire vue de face utilisé pour la conception de la prothèse de Nitinol finale.....	29
Figure 9.	Représentation schématique de la dissolution corrosive du Nickel dans un solution désaérée électrolytique.....	38
Figure 10.	Représentation schématique du mécanisme de corrosion par piqûre du Nitinol dans l'environnement physiologique.....	40
Figure 11.	Vue d'ensemble d'un microscope électronique et principaux détecteurs disponibles à l'École de Technologie Supérieur (ÉTS) et utilisés dans le cadre de cette étude.	45
Figure 12.	Vue d'ensemble d'une machine pour tests mécaniques en traction disponible à l'hôpital Sacré-Cœur de Montréal et utilisée dans le cadre de cette étude.	49
Figure 13.	Courbe de déformation-contrainte pour une déformation à vitesse constante suivi d'une décharge.....	52
Figure 14.	Images prises par MEB de fils de Nitinol provenant de tuteur endovasculaire démontrant des signes de corrosion.....	55
Figure 15.	Diagramme contrainte-déformation-température du Nitinol.....	63
Figure 16.	Diagramme contrainte-déformation du Nitinol comparé à l'acier inoxydable, aux os et aux tendons.....	64
Figure 17.	Graphical Abstract for the manuscript "Biocompatibility and Mechanical Stability of Nitinol as Biomaterial for Intra-Articular Prosthetic Devices.".....	72
Figure 18.	Scanning electron microscopy (SEM) surface characterization of medical implant quality Nitinol alloy (Ti-55.97Ni, wt. %) before (A, E, I) and after their incubation for 6 months in normal sterile synovial fluid(B, F, J), physiologic saline NaCl (C, G, K), and Phosphate-buffered saline PBS (D, H, L).....	83
Figure 19.	Chemical mapping of the surface of medical implant quality Nitinol alloy (Ti-55.97Ni, wt. %) of the specimens from Figure 18.....	84
Figure 20.	Semi-quantitative elemental mapping of specimens' surface of medical implant quality Nitinol alloy (Ti-55.97Ni, wt. %) of the specimens from Figure 17.....	85
Figure 21.	Histogram from medical implant quality Nitinol alloy (Ti-55.97Ni, wt. %) showing mean porosity index from scanning electron microscopy (SEM) images.	86
Figure 22.	Histogram of medical implant quality Nitinol alloy (Ti-55.97Ni, wt. %) showing mechanical properties as per ASTM F-2516-14.....	87

Figure 23.	Typical tensile stress-strain diagrams of medical implant quality Nitinol alloy (Ti-55.97Ni, wt. %) strands before (blue curve) and after (red curve) their incubation in normal sterile synovial fluid for 6 months.	88
Figure 24.	The final designed tubular braided super-elastic Nitinol prosthesis for cattle CCL replacement.	97
Figure 25.	Craniocaudal (left) and lateral (right) radiographic images illustrating the surgical stabilization techniques for cranial cruciate ligament replacement using the new tubular braided super-elastic Nitinol prosthesis.	99
Figure 26.	Schematic illustrations of bovine cadaver bones that underwent intra- articular repair using bone-ligament-bone isometric technique using a new tubular braided super-elastic Nitinol prosthesis (A).....	100
Figure 27.	Photograph of a cadaveric cattle stifle in the (A) translation and (B) rotational devices. Each stifle was placed in approximately 120° of flexion with the joint centered over the space between the fixed proximal and movable distal surfaces. The femur (a) was constrained on the anterior and posterior aspects with steel stays and laterally using 2 transcortical bolts.	103
Figure 28.	Average total tibial craniocaudal displacement (mm) after stress applied to the tibia using a force of +/-2000N according to the cranial cruciate ligament (CCL) status and the surgical stabilization technique used.	106
Figure 29.	Radiographs from the surgically stabilization CCL deficient cadaveric stifles with the bone-ligament-bone isometric technique (A, B, C) and Hamilton technique (D, E, F) using the new tubular braided super-elastic Nitinol prosthesis.	107
Figure 30.	Average total mediolateral rotation (degree) after rotative stress applied to the tibia using a torque of +/-60 Nm according to the cranial cruciate ligament (CCL) status and the surgical stabilization technique used.....	108
Figure 31.	Photographies du banc d'essais original (A) et suite à sa modification (B) utilisé dans l'évaluation du déplacement de translation cranio-caudal des grassets cadavériques.	123
Figure 32.	Photographies des méthodes d'attaches du fémur et du tibia des grassets cadavériques à leurs plateformes respectives sur le banc d'essais original (A) et suite à leurs modifications (B).	125
Figure 3 (copie).	Plans anatomiques (sagittal, frontal et transverse) du grasset bovin.....	143

Liste des sigles et abréviations

ACL:	Anterior cruciate ligament
ASTM :	American Society for Testing and Materials
CaCd:	Caudocranial
CCL:	Cranial cruciate ligament
Cl :	Chlore
CrCa:	Craniocaudal
dt:	Vitesse de déformation unidimensionnelle
E:	Module d'Young
EDS :	Spectrométrie dispersive en énergie (electron dispersive spectroscopy)
ELr:	Residual elongation
Elu :	Allongement à la rupture (uniform elongation)
ÉTS :	L'École de technologie supérieure
F :	Force
FDA :	Food and Drug Administration
FMV :	Faculté de médecine vétérinaire
ICP-MS :	Spectroscopie de masse à plasma et à couplage (inductively coupled plasma mass pectroscopy)
ISO :	International Standardization Organization
LAMSI :	Laboratoire sur les alliages à mémoire et systèmes intelligents
LCCr :	Ligament croisé crânial
LCCd :	Ligament croisé caudal
LPS:	Force du plateau inférieur (Lower Plateau Strength)
MEB :	Microscopie électronique à balayage
ML:	Mediolateral
Na :	Sodium
NaCl:	Saline physiologique
Ni:	Nickel
O :	Oxygène

PBS :	Saline tamponnée au phosphate
S :	Surface
SEM:	Scanning electron microscopy
Ti :	Titanium
u :	longueur initiale
UPS:	Force au plateau supérieur (Upper Plateau Strength)
UTS :	Force ultime à la traction (Ultimate Tensile Strength)
W :	Énergie de déformation
ε :	Déformation
σ :	Contrainte
σ_y :	Limite d'élasticité
η :	Viscosité du matériau

*À Dr. André Desrochers, un professeur très spécial,
pour m'avoir donné un petit coup d'ailes pendant
mes études et pour avoir grandement contribué
à faire de moi la chirurgienne mais surtout
la personne que je suis aujourd'hui.*

*La théorie du chaos selon l'« effet papillon » ;
ce petit battement d'ailes qui provoque une
tornade très, très loin de lui.*

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier mon directeur de recherche, Dr. Sylvain Nichols, une force tranquille tel un roseau dans la tempête. Merci de m'avoir fait confiance et guidée tout au long de mon projet de maîtrise. Tes encouragements, ton calme dans les moments les plus difficiles et ton positivisme exemplaire m'ont permis de toujours être capable de me relever et continuer à foncer malgré les « quelques » embûches rencontrées. Merci de m'avoir partagé tes connaissances, aptitudes et ressources nécessaires pour compléter cette étude. Maintenant, le ligament croisé, demain la luxation de la hanche.

Un sincère merci à mon codirecteur, Dr. André Desrochers, une force moins tranquille, parfois la tempête. Merci de votre soutien continu et judicieux conseils qui m'ont donné la motivation nécessaire pour finir ce projet. Je suis très reconnaissante du temps que vous trouvez toujours pour moi et tous vos étudiants même si l'on sait que vous n'en avez pas. Vous semblez toujours trouver une solution à nos problèmes.

Merci à ma mère, Aline Coutu, et mon père, Luc Constant, pour m'avoir appuyée dans toutes mes démarches académiques, professionnelles et personnelles. Merci de m'aider à repousser mes limites, d'apaiser mon stress dans les moments difficiles. Votre vision de la vie et vos valeurs m'ont engagées dans les traces de devenir un chercheur chevronné.

Qu'ont en commun le ligament inguinal, le muscle sartorius et le muscle long adducteur ? Merci au triangle fémoral pour leur appui inconditionnel. Merci à Christina, tout simplement pour être Christina. Une femme fonceuse et sans égale, diplomate du prestigieux collège de Cardiologie, qui est devenue ma meilleure amie et ma sœur depuis maintenant 10 ans. Tu es une source d'inspiration, de réconfort et d'encouragement inépuisable. Merci à Anthony, un homme formidable qui sait me faire sentir comme à la maison chaque fois que je suis près de lui, même sur le trottoir du Vieux Duluth où notre amitié inconditionnelle a commencé. Merci pour tes connaissances de la langue... française et ta générosité.

Merci à Emma, sans qui rien de tout ça n'aurait été possible.

Introduction

Le ligament croisé crânial (LCCr), aussi connu sous le nom de ligament croisé antérieur chez l'homme, est parmi un des éléments stabilisateurs les plus importants du grasset (genou) animal et humain. Il assure un stabilité entre le fémur et le tibia suite à des mouvements de rotation et l'hyper extension du grasset. Malheureusement, la rupture du LCCr est une des pathologies orthopédiques les plus fréquentes en médecine humaine et vétérinaire à travers le monde. Son impact économique vétérinaire est estimé à plus de 1.3 billions de dollars américains annuellement aux États-Unis seulement [1-3]. Étant donné l'importance anatomique du LCCr et la fréquence élevée de sa rupture, son étude a retenu beaucoup d'attention dans les dernières années.

Des études *in vivo* humaine ont démontrées que la rupture du LCCr génère des changements sévères arthrosiques en réponse aux changements des forces biomécaniques sur le cartilage et à l'altération métabolique et enzymatique des chondrocytes [4]. La rapidité d'apparition de ces changements articulaires dépend du poids supra-physiologique auquel le cartilage est soumis [4]. Partant de ce fait, le traitement de choix lors de la rupture LCCr chez le bovin correspond à une correction chirurgicale qui a pour objectif de restaurer la stabilité et cinématique articulaire normale afin de réduire les risques d'arthrose [5, 6]. Chez les chiens, un traitement non chirurgical comprenant une combinaison d'anti-inflammatoires, de repos et l'utilisation d'orthèses, peut être tenté. Bien qu'il soit possible d'observer une réponse positive à ce traitement, une boiterie persistante est fréquemment notée, plus particulièrement chez les chiens de grandes races [7].

En ce qui concerne les bovins, la rupture du LCCr est à l'origine d'environ 20 à 35% des pathologies du grasset; ce qui en fait la pathologie articulaire fémorotibiale la plus courante chez la vache [8-11]. De plus, jusqu'à 65% des boiteries traumatiques localisées au grasset résultent d'une rupture du LCCr [12]. Étant donné que les boiteries sont une cause fréquente de douleur et d'inconfort chez les bovins, elles sont associées à plusieurs répercussions négatives sur le bien-être, la santé et la production de l'animal [13-15]. Les changements d'arthrose secondaires à l'instabilité articulaire entraînent non seulement un inconfort et une perte de poids, mais aussi

des pertes économiques issues d'une diminution de la production laitière chez les vaches et d'une réticence des taureaux reproducteurs à la monte des femelles [8, 16, 17].

Pour ce qui en est des options thérapeutiques chez les bovins, le LCCr rupturé peut être remplacé selon la technique chirurgicale de Crawford, qui utilise un greffon de fascia lata, ou de Hamilton, qui utilise une prothèse synthétique [8, 18]. Contrairement aux chiens, la masse corporelle élevée des bovins empêche l'utilisation du repos et d'anti-inflammatoires comme option thérapeutique. C'est pourquoi ces animaux devraient être euthanasiés humainement en cas d'absence de traitement chirurgical [5, 19].

Chez les bovins, plusieurs types d'implants d'origine autologue ou synthétique ont été utilisés comme remplacement du LCCr : peau, fascia, Teflon™, Dacron™, caprolactam, nylon. Quoi qu'il en soit, le remplacement du LCCr bovin demeure une chirurgie difficile avec un pronostic réservé, notamment en raison d'une rupture prématurée fréquente des implants ligamentaires [18, 20]. Face à cette problématique, un nouveau substitut ligamentaire se rapprochant des propriétés biomécaniques intrinsèques du LCCr bovin a été conçu en étroite collaboration avec les étudiants, ingénieurs et chirurgiens du Laboratoire sur les alliages à mémoire et systèmes intelligents (LAMSI) de L'École de technologie supérieure (ÉTS), l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et la Faculté de médecine vétérinaire (FMV) de l'Université de Montréal. Cette prothèse, utilisée dans cette étude, est une tresse composée de filaments d'alliage super élastique de nickel et titane (Nitinol, symbole chimique NiTi) [21-24].

L'objectif global de cette recherche vise à développer une option chirurgicale viable et sans danger pour les tissus, par l'évaluation d'une prothèse orthopédique innovatrice et polyvalente, pouvant être utilisée comme remplacement du LCCr chez le bovin, et potentiellement améliorer le pronostic actuellement réservé de cette condition orthopédique. De plus, cette étude permet de contribuer à ce que les chirurgiens des animaux de la ferme puissent être en mesure d'offrir les meilleures options chirurgicales aux animaux, sans discrimination d'espèce ou de taille.

Plus particulièrement, cette étude permet (1) d'assurer la biocompatibilité intra-articulaire du matériau premier de la prothèse (Nitinol); (2) déterminer la technique chirurgicale de remplacement du LCCr qui confère la stabilité articulaire qui reflète le plus celle d'un grasset bovin avec un LCCr intact. Nous avons émis comme hypothèse que le Nitinol sera biocompatible en milieu intra-articulaire et que son utilisation sous forme de prothèse rendra au grasset sa stabilité articulaire originale lorsque mis en place isométriquement.

Ce mémoire est divisé en sept (7) chapitres. Le premier chapitre, divisé en deux (2) parties, est une recension de la littérature : la première partie accentue l'anatomie du grasset bovin et du LCCr, la rupture du LCCr et techniques chirurgicales de correction disponibles et la deuxième partie aborde les biomatériaux dont la résistance à la corrosion et les propriétés mécaniques de l'alliage de Nitinol. Le second chapitre comporte les objectifs et les hypothèses de ce mémoire. Le troisième chapitre introduit les quatrième et cinquième chapitre qui se présentent sous forme de deux articles scientifiques. Le chapitre quatre relate la caractérisation de surface, la résistance à la corrosion ainsi que la stabilité des propriétés mécaniques (taux d'élongation, charge ultime à la rupture, raideur à différents taux d'élongation et énergie à la rupture) du Nitinol après une incubation de 24 semaines dans du liquide synovial. Le chapitre cinq présente une comparaison de la stabilité articulaire (translation cranio-caudale et stabilité angulaire) entre des grassets avec un LCCr intact, rupturé et avec un LCCr remplacé par une prothèse de Nitinol ou de nylon selon deux techniques chirurgicales différentes. Le sixième chapitre élabore sur les résultats de l'étude, ses principales limites et conclut sur les perspectives futures. Ce mémoire de maîtrise se termine par une brève conclusion de l'étude au chapitre sept.

1. Recension littéraire

Le premier chapitre de cette étude est une revue critique de la littérature scientifique. Afin de faciliter sa lecture, celle-ci peut être divisée en deux parties comportant chacune deux sections. La première partie présente une revue critique de la littérature spécifique aux bovins. Celle-ci comporte la section 1.1 qui porte sur l'anatomie du grasset bovin et la section 1.2 qui élabore sur la rupture du LCCr. La deuxième partie relate la littérature pertinente concernant la biocompatibilité des matériaux. Celle-ci comporte la section 1.3 qui résume les connaissances des biomatériaux et la section 1.4 section qui élabore sur le Nitinol.

Partie 1 : Recension littéraire spécifique aux bovins

Afin de bien mieux expliquer le phénomène de rupture du LCCr chez les bovins et comprendre comment une intervention chirurgicale peut prévenir les conséquences engendrées par cette pathologie, il est important de maîtriser les connaissances de base sur la fonction du grasset et du LCCr.

Cette première partie du Chapitre 1 fera d'abord une description de l'anatomie macroscopique du grasset et décrira par la suite la biomécanique de l'articulation et le rôle particulier du LCCr comme stabilisateur. Différents thèmes reliés au LCCr seront par la suite abordés dans la deuxième section de cette première partie: le mécanisme de blessure du LCCr, l'impact fonctionnel et clinique de sa rupture incluant son diagnostic et finalement les traitements chirurgicaux décrits.

1.1 Anatomie du grasset bovin

De par ses nombreux rôles et composantes anatomiques, le grasset est l'une des articulations les plus complexes du bovin. En plus de contribuer de façon importante aux déplacements de l'animal, il joue un rôle prépondérant dans l'absorption des chocs et la stabilité des membres pelviens. Afin de mieux comprendre le phénomène de rupture du LCCr, il est important de considérer dans un premier temps l'articulation saine et ses principales composantes. Par la suite, cette section permettra de mieux comprendre les forces biomécaniques auxquelles le LCCr est soumis et lesquels une prothèse du LCCr devra être en mesure de contrer.

1.1.1 Anatomie macroscopique

Le grasset bovin est composé de trois compartiments articulaires qui séparent les os du fémur, tibia et patella: l'articulation fémoropatellaire et deux compartiments fémorotibiaux, latéral et médial (Fig. 1). Chez les bovins, l'articulation fémorotibiale médiale communique toujours avec l'articulation fémoropatellaire. Les trois compartiments articulaires communiquent ensemble dans près de 60% des cas par une communication entre l'articulation fémorotibiale latéral et fémoropatellaire [25].

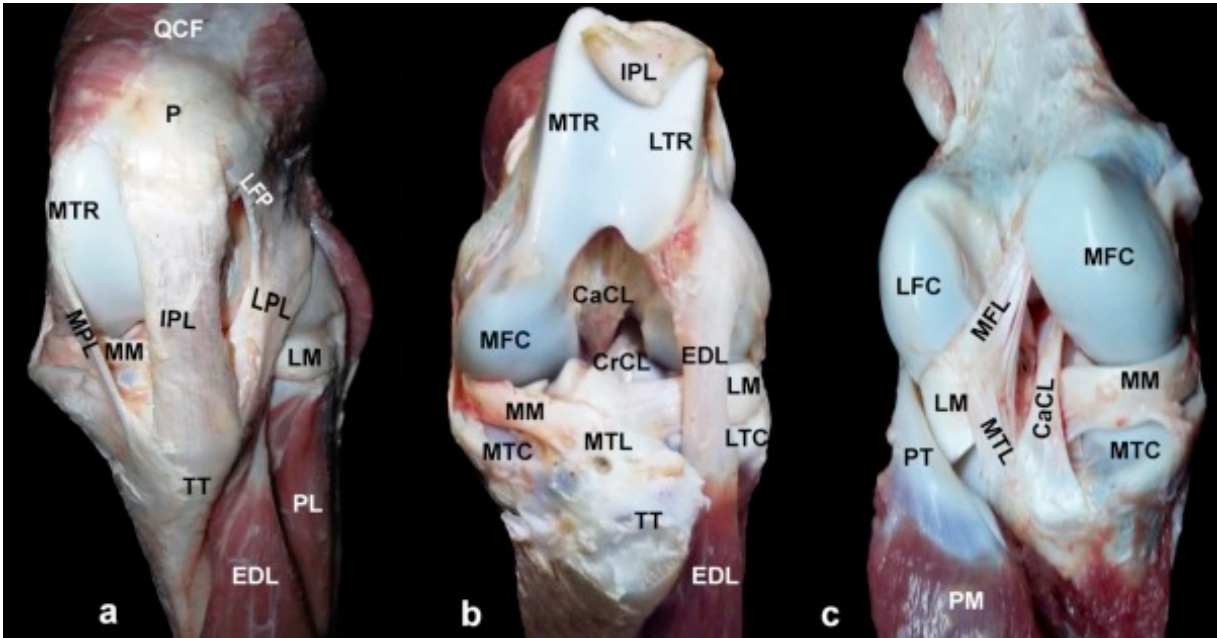


Figure 1. Anatomie du grasset bovin.

Reproduit à partir du journal *The Veterinary Journal*, 206(3), U. Hagag, M.G. Tawfik, W. Brehm, *Systematic arthroscopic investigation of the bovine stifle joint*, pages 338 à 348 [25], droit d'auteur (2015), avec la permission d'Elsevier.

Dissection rudimentaire d'un grasset bovin gauche; (a) vue crâniale, la capsule articulaire et le pad graisseux infra patellaire ont été retirés; (b) vue crâniale suite à la réflexion de la patella et des ligaments patellaires afin d'exposer les structures intra-articulaires; (c) vue caudale du grasset en extension où le muscle gastrocnémien et la capsule articulaire ont été retirés afin d'exposer les articulations fémorotibiales (médiale et latérale). CaCL, ligament croisé caudal; CrCL, ligament croisé crânial; EDL, muscle et tendon long extenseur des doigts; IPL, ligament patellaire médian; LFC, condyle fémoral latéral; LFP, ligament fémoro-patellaire latéral; LM, ménisque latéral; LPL, ligament patellaire latéral; LTC, condyle tibial latéral; LTR, lèvre latérale de la trochlée tibiale; MFC, condyle fémoral médial; MFL, ligament ménisco-fémoral; MM, ménisque médial; MTC, condyle tibial médial; MTL, ligament ménisco-tibial médial; MTR, lèvre médiale de la trochlée tibiale; MPL, ligament patellaire médial; P, patella; PL muscle du péronéus tertius; PM, muscle poplité; PT, tendon du muscle poplité; TT, tubérosité tibiale; QCF, muscle du quadriceps fémoral.

1.1.1.1 Articulations fémorotibiales

L'articulation fémorotibiale met en relation la partie distale du fémur (condyles fémoraux) et la partie proximale du tibia (plateaux tibiaux).

Tout d'abord, le fémur distal comporte deux condyles (latéral et médial) qui se retrouvent presque parallèles l'un à l'autre et qui sont séparés par une profonde fosse intercondylienne. Quant à la gorge trochléaire, elle se trouve au niveau du fémur distal et est délimitée par les lèvres de la trochlée des condyles médial et latéral. La lèvre médiale de la trochlée est plus épaisse tandis que la lèvre latérale est plus mince. Cette dernière est le site d'origine du muscle *peroneus tertius* et du long extenseur des doigts. Ces deux muscles traversent le grasset en passant à l'aspect crânial du condyle latéral dans la fosse des extenseurs puis sur le tibia cranio-latéralement [26, 27].

En ce qui concerne le tibia proximal, les éminences intercondyliennes y émergent centralement entre les condyles tibiaux et se situent sous la fosse intercondylienne du fémur. Pour leur part, la tubérosité tibiale et la gorge des extenseurs se trouvent latéralement à la fosse intercondylienne du fémur. Les ligaments collatéraux du grasset prennent origine sur les épicondyles du fémur et s'insèrent sur le tibia proximal [27].

La dernière structure osseuse d'importance pour cette étude est la *patella*. Celle-ci est un os sésamoïde dans le tendon d'insertion des muscles *quadriceps*. La patella est maintenue dans la gorge trochléaire fémorale par les fibrocartilages parapatellaires médial et latéral. De plus, elle est également stabilisée au fémur par les ligaments fémoro-patellaires médial et latéral. Ces derniers assurent un support latéro-médial en reliant les processus cartilagineux parapatellaires aux épicondyles fémoraux correspondants [27].

En ce qui a trait à la surface articulaire fémoro-tibiale du grasset, la forme arrondie des condyles fémoraux et la surface plane du plateau tibial engendrent une incongruence articulaire. Celle-ci est corrigée par la présence des ménisques latéral et médial. Ceux-ci permettent une absorption des chocs, une répartition de la force et une protection du cartilage articulaire [27].

1.1.1.2 Ligaments croisés

La littérature vétérinaire sur l'anatomie des ligaments croisés et, plus particulièrement, sur le LCCr est abondante. En effet, plusieurs études cadavériques se sont intéressées à leur anatomie ainsi qu'à leur comparaison entre espèces.

Deux ligaments croisés existent au sein du grasset et s'y croisent : le ligament croisé crânial et croisé caudal. Ils font partie des stabilisateurs primaires statiques du grasset qui regroupent presque l'ensemble des tissus mous qui forment l'articulation.

Les ligaments croisés sont constitués de bandes de tissu conjonctif qui sont principalement formés de fibres de collagène. Ils sont considérés comme des structures intra-articulaires mais extra-synoviales [28]. En effet, les ligaments croisés sont couverts de la membrane synoviale qui divise le plan sagittal des articulations fémorotibiales [29]. Chez les chiens, celle-ci contient de nombreuses petites fenestrations qui permettent l'échange de liquide synovial afin de fournir les nutriments nécessaires aux ligaments [30].

Le LCCr bovin mesure approximativement 41 mm et possède une section transverse moyenne de 104 mm² [31]. Sa forme est plus étroite dans sa région médiane et s'évente aux extrémités proximale et distale ce qui lui donne une forme de sablier [32]. Le point d'insertion du LCCr se situe au niveau de la région axiale du condyle fémoral latéral, près de la fosse intercondylienne [32, 33]. Distalement, le LCCr vient s'attacher au tibia sur la partie médiale du plateau tibial à la base des éminences intercondyliennes en deux sites (cranio-médial et caudo-latéral) (Fig. 2). Dans cette région, il se sépare en deux bandes aplaties qui sont séparées par le ligament crânial du ménisque médial [32]. Étant donné ses points d'attache et différents sites d'insertions, le LCCr traverse le grasset avec une trajectoire oblique (distalement, crânialement et médialement) tandis que ses fibres tournent légèrement latéralement.

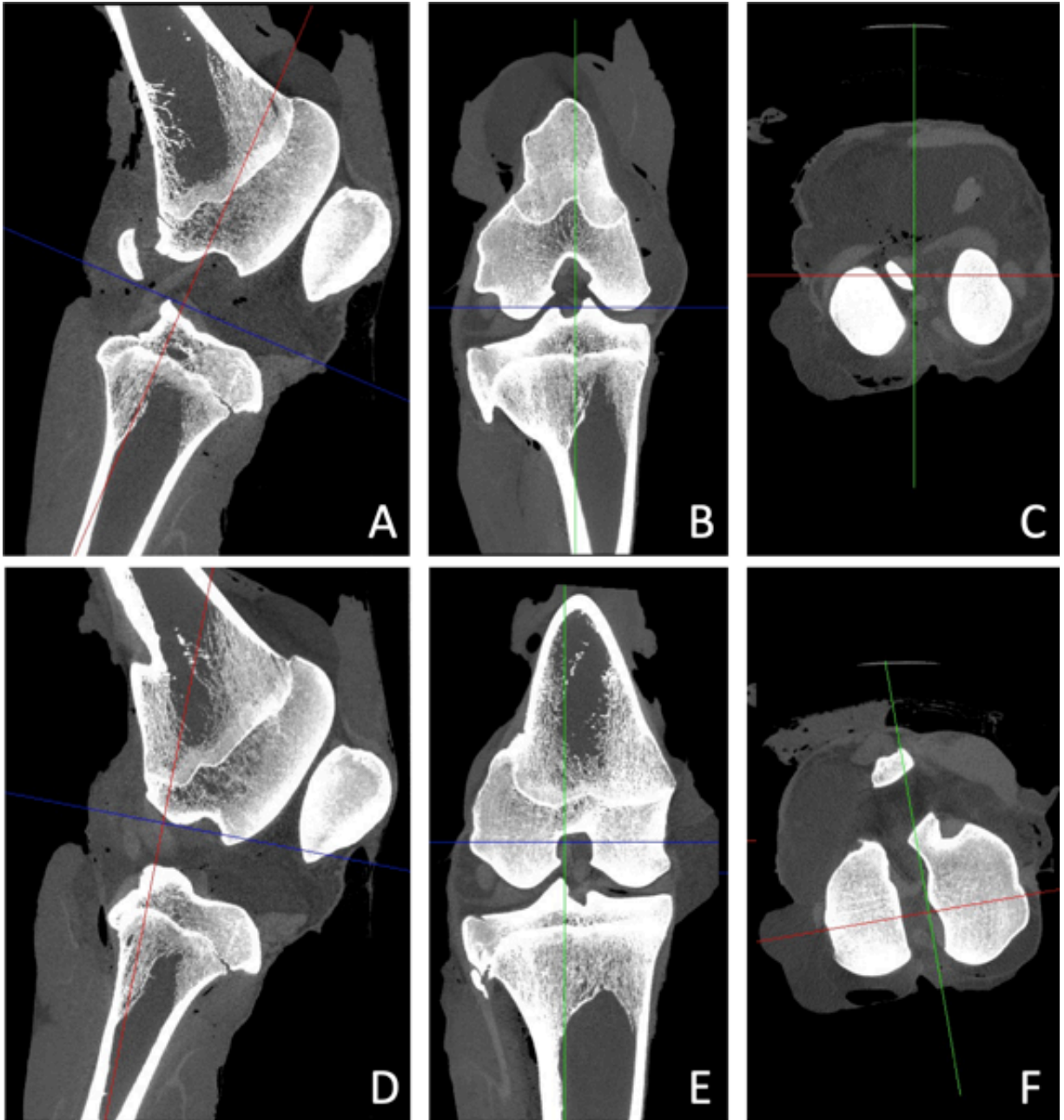


Figure 2. CT Scan du LCCr bovin

Coupes tomodensitométriques sagittales (A et D), frontales (B et E) et transverses (C et F) d'un grasset bovin sain. L'insertion du LCCr sur le tibia au niveau de la fosse intercondylienne est mis en évidence sur les coupes A, B et C au point de rencontre des axes. L'origine du LCCr sur le fémur au niveau de la région axiale du condyle fémoral latéral est mis en évidence sur les coupes D, E et F au point de rencontre des axes.

À l'opposé de ce qui précède, le ligament croisé caudal (LCCd) est plus long et plus large que le LCCr. Anatomiquement, il se situe caudalement (et médialement) au LCCr tel que son nom l'indique.[34] Il prend origine au sein de la fosse intercondylienne du fémur médialement et se dirige distalement et caudalement en formant une vrille sur lui-même. Par la suite, il s'insère dans l'encoche poplitée au niveau de la face caudale du tibia proximal.

1.1.2 Anatomie fonctionnelle

De manière à bien comprendre les différentes fonctions du grasset bovin, la nomenclature qui s'y rattache doit être comprise. Les mouvements du corps animal s'effectuent selon trois plans anatomiques et autour d'un axe perpendiculaire à chacun d'eux. Ces plans sont: sagittal, transverse et frontal (Fig. 3). La terminologie utilisée dans ce mémoire afin de décrire les mouvements (rotations et déplacements) des différentes structures anatomiques relative au grasset est décrite à l'annexe I, intitulée terminologie biomécanique.

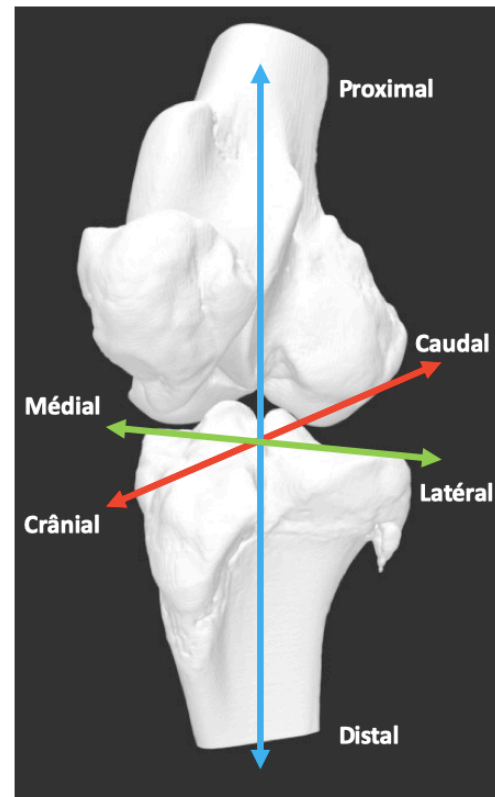


Figure 3. Plans anatomiques (sagittal, frontal et transverse) du grasset bovin.

Le plan sagittal (proximal à distal) est le plan normal à l'axe vert, le plan frontal (crânial à caudal) est normal à l'axe rouge et le plan transverse (médial à latéral) est normal à l'axe bleu.

1.1.2.1 Articulations fémorotibiales

L'articulation du grasset joue un rôle important dans le maintien d'une posture normale. En plus d'être responsable des principaux mouvements d'extension et de flexion des membres pelviens, le grasset permet une légère rotation du tibia relativement au fémur. Ces mouvements sont soutenus par les ligaments collatéraux, croisés, méniscotibiaux et méniscofémoral [27].

En ce qui concerne l'appareil de soutien bovin (« *stay apparatus* » en anglais), le grasset y tient également une place centrale. L'appareil de soutien consiste d'un arrangement de muscles, de tendons et de ligaments permettant à l'animal de rester debout tout en diminuant ses efforts musculaires [26]. Lors de l'engagement de l'appareil de soutien, la flexion du grasset est empêchée par l'immobilisation de la *patella* caudalement à la trochlée médiale fémorale.[35] Cela est rendu possible par une boucle formée entre les ligaments patellaires médian et médial avec la patella et son fibrocartilage médial [26, 27]. De plus, l'appareil de soutien œuvre de concert avec l'appareil de réciprocité qui force le jarret et le grasset à fléchir simultanément. De ce fait, la flexion de l'articulation du jarret est empêchée par les muscles gastrocnémiens et fléchisseurs digitaux superficiels lorsque le grasset est en extension. Ces muscles, de concert avec le muscle *peroneus tertius* exerçant la fonction antagoniste, forment l'appareil de réciprocité bovin [26, 35].

1.1.2.2 Ligaments croisés

Les ligaments croisés sont considérés comme des stabilisateurs secondaires à la rotation et l'hyper extension du grasset. Plus spécifiquement, leurs rôles principaux sont de limiter les mouvements de rotation du grasset et d'empêcher le déplacement crânial du plateau tibial par rapport au fémur [34].

Les deux ligaments croisés, avec une contribution plus importante de la portion caudale du LCCr, sont les principales structures qui préviennent l'hyper extension du grasset [32, 34]. Lors de la flexion du grasset, les ligaments croisés s'enroulent ensemble en formant une vrille sur eux-mêmes. Cette configuration permet de limiter une rotation excessive du tibia par rapport

au fémur [26, 34]. Les ligaments croisés jouent également un rôle secondaire dans la stabilité angulaire du grasset. Ils aident à prévenir les mouvements latéraux ou médiaux excessifs lorsque les ligaments collatéraux, qui sont les principaux responsables de la stabilité angulaire du grasset, sont déficients [36]. De façon plus spécifique, le LCCr a comme objectifs d'empêcher le déplacement crânial du tibia par rapport au fémur (signe/mouvement du tiroir), prévenir l'hyperextension du grasset et empêcher la rotation interne excessive du tibia [3]. En revanche, le LCCd exerce des fonctions d'antagonisme au LCCr [27].

Tel que mentionné plus tôt, le LCCr est le principal responsable pour prévenir le mouvement du tiroir. Étant donné que la tension des faisceaux du LCCr varie selon le degré de flexion du grasset, ceux-ci remplissent des rôles différents selon la phase du mouvement. Pendant l'extension du grasset, la tension de la bande caudale du LCCr donne la stabilité cranio-caudale, limitant ainsi le mouvement de translation. Au contraire, la flexion du grasset permet au LCCr d'exercer sa fonction de stabilisation cranio-caudale principalement par la bande ligamentaire cranial [27, 34].

1.2 Rupture du ligament croisé crânial

Étant donné le rôle prépondérant dans la stabilité articulaire mis en évidence dans la section précédente, le LCCr est continuellement sollicité au sein du grasset ce qui le rend très susceptible aux lésions. Bien que différents mécanismes de rupture permettent d'expliquer l'atteinte du LCCr, les signes cliniques qui en découlent et les options thérapeutiques sont similaires.

Cette section fera un survol de l'étiologie et des différentes étapes qui constituent l'examen clinique actuel dans la prise en charge orthopédique de bovins souffrant d'une rupture du LCCr. Plus spécifiquement, les méthodes diagnostiques et d'investigation de blessures articulaires concomitantes ainsi que les traitements à préconiser afin de rétablir la stabilité articulaire et, si possible, prévenir l'occurrence d'arthrose seront revus. La conclusion de cette

section mettra en évidence la nécessité d'améliorer les approches chirurgicales et de développer une nouvelle prothèse ligamentaire pour remplacer le LCCr bovin.

1.2.1 Étiologie

De nombreux facteurs de risque intrinsèques et extrinsèques ont été identifiés pour expliquer la rupture du LCCr. De façon générale, on considère sa pathologie comme multifactorielle. À ce jour, la littérature vétérinaire portant sur l'espèce bovine évoque deux étiologies distinctes permettant d'expliquer la rupture du LCCr. La première est une blessure du LCCr primaire, c'est-à-dire suite à un trauma. Celle-ci engendre le développement d'arthrose secondaire. Cette étiologie est plus fréquente chez les femelles. Partant de ce fait, la rupture ligamentaire aigue traumatique est la présentation la plus courante chez la vache laitière [10]. La deuxième étiologie chez les bovins en général est une rupture du LCCr secondaire. Dans ce cas, la rupture progressive des fibres ligamentaires du LCCr au sein d'un grasset stable fait suite à une inflammation articulaire chronique. La maladie évolue vers la rupture complète du LCCr et le développement d'une instabilité du grasset qui est semblable à celle de la rupture traumatique [37]. Contrairement à la rupture traumatique, la rupture secondaire est plus courante chez les taureaux et prend souvent une allure bilatérale [10, 16].

Bien que certains facteurs de risque identifiés dans la rupture du LCCr soient sujets à controverses, un apport génétique substantiel est à ce jour accepté chez les chiens et l'homme [38, 39]. En dépit d'évidence scientifique démontrant une incidence de race chez les bovins, quelques auteurs décrivent certains traits de conformation pouvant rendre un animal plus susceptible d'engendrer une rupture du LCCr secondaire. Ce point de vue suggère que les taureaux avec une hyperextension constante des jarrets communément appelé « jarrets droits » (Fig. 4), seraient plus à risque à la rupture du LCCr secondaire à des changements d'arthrose [16, 40].

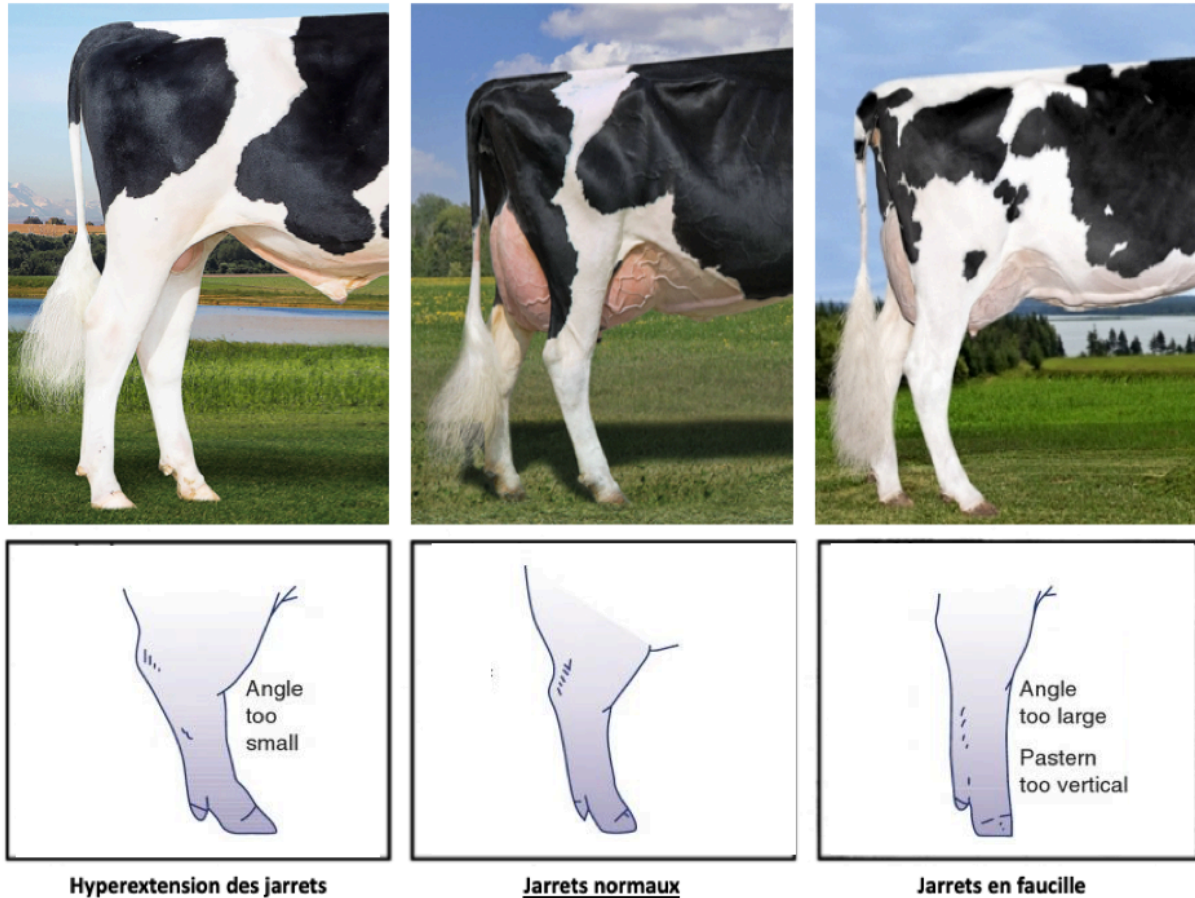


Figure 4. Différence entre conformation des jarrets des bovins laitiers.

Reproduit et adapté/modifié à partir du livre Improving Animal Welfare A Practical Approach, Temple Gradin, page 17 [41], droit d'auteur (2015), avec la permission CAB International à travers PLSclear.

Images du domaine publique de Holstein Canada (<https://www.holstein.ca/Public>).

Illustration des différences entre les conformations possibles des membres pelviens. Les jarrets en hyper extension constante des jarrets (« jarrets droits ») prédisposent les animaux aux changements dégénératifs articulaires et rupture du ligament croisé crânial.

1.2.2 Contexte clinique

L'âge moyen des bovins souffrant d'une rupture du LCCr est de 5.3 ans [12]. Le principal symptôme rapporté par les propriétaires de bovins souffrant d'une rupture du LCCr est sans équivoque la boiterie [9, 16, 40]. D'un point de vue anatomique, la rupture du LCCr bovin permet un mouvement crânial exagéré du tibia relativement au fémur d'environ 3 cm [40]. Cette instabilité articulaire affecte inévitablement les fonctions que l'articulation doit assurer et engendre une boiterie clinique.

La boiterie peut être d'origine insidieuse ou progressive et fait parfois suite à un événement traumatique noté par le propriétaire. L'impact de la rupture du LCCr sur la fonction articulaire est différent d'un animal à l'autre. Le degré de boiterie varie entre une boiterie avec appui qui s'empire généralement après l'exercice à une boiterie sévère de non-appui [6]. Lors d'une atteinte bilatérale des LCCr, la boiterie peut provenir simultanément des deux membres pelviens ou passer d'un membre à l'autre.

En plus d'un examen clinique, l'évaluation devrait inclure un examen de boiterie détaillé afin de bien confirmer l'origine de la boiterie et des examens d'imagerie du grasset pour confirmer le diagnostic et permettre l'identification de blessures secondaires. Ce processus clinique permet au médecin vétérinaire d'établir le diagnostic de rupture du LCCr et par la suite élaborer un plan de traitement et une prise en charge adéquate. Les examens cliniques orthopédiques pratiqués, sont détaillés ci-dessous.

1.2.2.1 Examen clinique et orthopédique

1.2.2.1.1 Examen de boiterie

Lors de rupture du LCCr, l'examen dynamique de boiterie démontre généralement une boiterie d'un ou des membres pelviens. Celle-ci peut se refléter par une exagération du penchement de la tête vers l'avant ou une rotation interne excessive du tibia avec une flexion partielle du grasset. Si la boiterie est chronique, une atrophie de muscles, particulièrement les glutéaux et quadriceps, du membre affecté est généralement évidente [6]. Sporadiquement, un

bruit de cliquetis peut être entendu lorsque l'animal se déplace ou lors de manipulations du grasset pathologique [6, 40]. Ce bruit peut provenir du déplacement anormal des os du grasset ou être indicatif d'un dommage méniscal concomitant au LCCr rupturé [42]. Pendant l'examen du grasset, une effusion articulaire fémorotibiale est typiquement palpable [42]. Lorsque cette distension est sévère, les marges des tendons patellaires peuvent devenir difficilement palpable.

1.2.2.2 *Test manuel d'instabilité*

Un principal test manuel d'instabilité est utilisé par les médecins vétérinaires afin de vérifier l'intégrité du LCCr chez le bovin, soit le « test du tiroir ». Ce test est effectué en condition statique et vise à évaluer la laxité articulaire du grasset directement en lien avec les rôles du LCCr. Plus précisément, il permet de mettre en évidence une instabilité cranio-caudale entre le tibia et le fémur.

Durant l'exécution du « test du tiroir », l'animal est en position debout pendant que le médecin vétérinaire applique une force importante sur le plateau tibial en direction caudale. La sensation du déplacement du tibia par rapport au fémur est évaluée pendant les manipulations. Le test est considéré positif lorsqu'il y a un déplacement crânial anormal du tibia par rapport au fémur. En effet, le tibia est déplacé crânialement lors de rupture du LCCr et celui-ci devrait se déplacer caudalement lors du test, ce qui suggère le diagnostic de rupture du LCCr [6, 42]. Bien que la détection d'un mouvement de tiroir crânial est un élément clé dans l'investigation du bovin présentant une atteinte du LCCr, celui-ci peut être absent même en présence d'une pathologie. Il est aussi important de se rappeler que l'importante musculature du bovin peut rendre l'instabilité du grasset moins apparente que chez d'autres espèces comme le chien. En conséquence, des méthodes diagnostiques supplémentaires peuvent être nécessaires afin de confirmer une rupture du LCCr et éliminer les autres pathologies articulaires du grasset, telles qu'une atteinte des ligaments collatéraux, des dommages méniscaux et l'arthrite septique [9].

1.2.2.3 Imagerie médicale

Dans les hôpitaux des animaux de la ferme, suite à leur examen clinique, les médecins vétérinaires ont souvent recours à l'imagerie médicale afin d'obtenir plus d'informations sur l'intégrité des structures du grasset. Ceci permet à la fois de préciser le diagnostic et d'évaluer le pronostic de la condition.

Lorsqu'une rupture du LCCr est suspectée chez le bovin, la radiographie est l'examen complémentaire le plus souvent recommandé. Une vue radiographique latérale standard du grasset avec l'animal debout permet principalement d'évaluer le positionnement du tibia par rapport au fémur. Lors de rupture du LCCr, le tibia est déplacé crânialement ce qui se reflète radiographiquement par le déplacement des éminences intercondyliennes crânialement par rapport aux condyles fémoraux (Fig. 5) [10]. Au contraire, une image radiographique d'un grasset normal devrait démontrer un chevauchement des éminences intercondyliennes avec les condyles fémoraux. De plus, cet examen d'imagerie présente un avantage supplémentaire en permettant d'évaluer la présence de lésions concomitantes telles que des fractures par avulsion du site d'insertion ligamentaire du LCCr, la minéralisation des ménisques ou du LCCr ainsi que des changements articulaires dégénératifs [6].

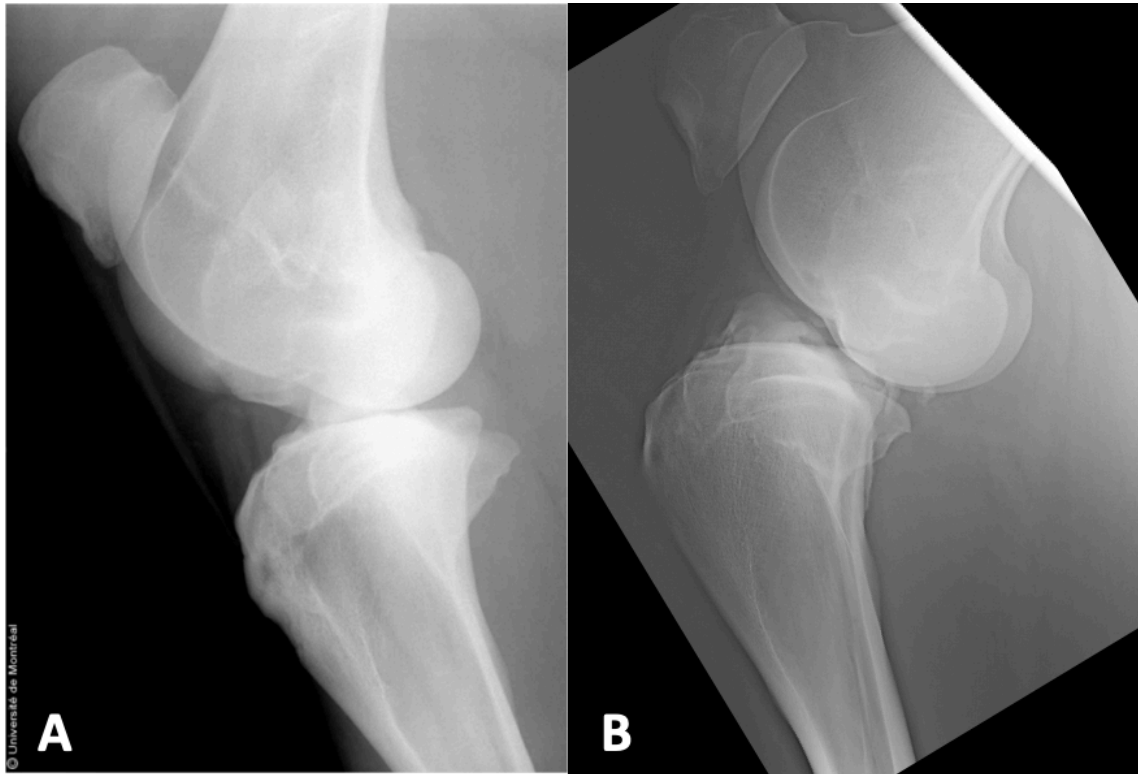


Figure 5. Examen radiographique latéro-latéral du grasset bovin.

Figure A d'après l'atlas d'anatomie et d'imagerie médicale de la FMV de l'Université de Montréal (<http://atlas.medvet.ca>) et Figure B gracieuseté de Dr. Emma Marchionatti.

A) Grasset bovin normal illustrant l'alignement fémoro-tibiale normale.

B) Grasset bovin anormal. L'alignement normal fémoro-tibiale est perturbé par la rupture du LCCr, c'est-à-dire que le tibia prend une position plus crâniale par rapport au fémur. Des fragments osseux sont également visibles à l'aspect caudal des éminences intercondylaires.

L'échographie est une autre technique d'imagerie médicale couramment utilisée en hôpital des animaux de la ferme. Contrairement à la radiographie, elle ne permet pas de confirmer une rupture du LCCr. En revanche, l'échographie permet d'évaluer avec plus de précision l'état des tissus mous, et donc d'identifier des lésions articulaires ou péri-articulaires concomitantes à la rupture au LCCr [6, 43]. De plus, l'échographie permet d'aider à éliminer

l'arthrite septique du diagnostic différentiel d'effusion articulaire secondaire à la rupture du LCCr.

1.2.2.4 Autres diagnostics complémentaires

Lorsque l'examen clinique et les images radiographiques sont compatibles avec une rupture du LCCr, la réalisation d'examens diagnostiques supplémentaires n'est pas nécessaire.[6, 42] Néanmoins, d'autres techniques d'investigation ont été décrites et ont le potentiel de donner des informations complémentaires sur l'état des structures articulaires du grasset et permettre d'identifier d'autres anomalies concomitantes.

L'examen arthroscopique du grasset peut s'avérer utile afin de visualiser le LCCr et évaluer la présence de dommages articulaires concomitants [28, 44]. Cette pratique est toutefois plus invasive que la radiographie et doit être réalisée sous anesthésie générale, ce qui peut représenter un risque chez les grands animaux. La visualisation arthroscopique du LCCr chez le bovin a principalement été décrite dans le cadre de projet de recherche et son potentiel diagnostic concernant la rupture du LCCr est incertain. L'analyse du liquide synovial du grasset par arthrocentèse est un examen complémentaire additionnel permettant l'évaluation générale de la santé articulaire et de différencier d'autres pathologies [6, 43].

1.2.3 Traitements de la rupture du LCCr

Le choix de traitement est habituellement orienté en fonction de l'âge de l'animal, de son poids, de son activité de production (vache laitière, taureau reproducteur, bovin de boucherie etc.), de la sévérité des problèmes orthopédiques concomitants, des considérations économiques et des attentes du propriétaire. À ce jour, aucune étude scientifique n'a permis de démontrer des résultats supérieurs pour un traitement versus un autre chez les bovins. C'est pourquoi la préférence du chirurgien et la disponibilité des implants sont aussi importants que les facteurs déjà cités dans l'élaboration du plan de traitement.

1.2.3.1 Traitement conservateur

Le poids et la taille des bovins dissuadent le traitement conservateur lors de rupture complète du LCCr. Puisque l'absence du traitement chirurgical a un pronostic sombre, les animaux devraient être euthanasiés humainement si le propriétaire refuse que le chirurgien procède à une stabilisation chirurgicale [5, 19].

Bien qu'éthiquement discutable, un repos au box avec l'administration d'anti-inflammatoires est décrit comme traitement conservateur médical possible pour la rupture partielle ou complète du LCCr. Une telle approche thérapeutique devrait être réservée à certains cas très particuliers et strictement limitée à des animaux de moins de 450kg [40, 45]. Simultanément, l'administration intra-articulaire de stéroïdes peut être tentée afin de diminuer l'inflammation et la douleur associée à cette condition [46].

1.2.3.2 Traitements chirurgicaux

Chez les bovins, la réparation chirurgicale lors de rupture du LCCr est toujours très laborieuse. Son objectif global est de restaurer la stabilité et la cinématique articulaires normales du grasset afin de réduire les risques de changements dégénératifs articulaires [5]. Une dichotomie simple permet de différencier les techniques chirurgicales décrites chez les bovins : la stabilisation extra-capsulaire (imbrication de la capsule) ou la réparation intra-articulaire. Cette dernière vise à reconstruire le LCCr à l'aide des techniques de Crawford (greffon de *fascia lata*) ou de Hamilton (prothèse synthétique passée à travers des tunnels osseux dans le fémur et tibia) [8, 18].

1.2.3.2.1 Technique stabilisation extra-capsulaire

La stabilisation extra-capsulaire du grasset a pour objectif de contrer l'instabilité de translation et rotation présente lors des dommages du LCCr. Un des principaux avantages de cette technique est qu'elle évite d'envahir l'articulation. La stabilisation extra-capsulaire peut

être réalisée comme seule technique de stabilisation du grasset ou conjointement à une technique de stabilisation intra-articulaire.

L'imbrication de la capsule est la seule technique chirurgicale extra-capsulaire décrite chez les bovins [6, 42]. Cette procédure utilise des sutures placées médialement et latéralement au grasset, ce qui repositionne les tissus mous péri-articulaires. Le rapprochement des tissus rétinaculaires dorsomédiaux et dorsolatéraux diminue les mouvements du tibia en regard du fémur et confère au grasset une certaine stabilité dans la période post-opératoire [47].

La technique chirurgicale de l'imbrication de la capsule est brièvement décrite dans ces quelques lignes. Une incision cutanée en forme de S est réalisée crânialement au grasset et continuée à travers le fascia superficiel afin d'exposer la localisation des ligaments fémoro-patellaires médial et latéral. Avec le membre en extension, 2 à 3 rangées de sutures sont effectuées dans le fascia et tissus rétinaculaires couvrant les ligaments fémoro-patellaires latéral et médial en s'étendant de l'aspect dorsal de la patella à la crête tibiale. Ces sutures sont mises en place en utilisant un patron de suture de type Lembert avec un fil non-résorbable de gros diamètre tel que le Polyester (Ethibon) ou Polyblend (Fiberwire) [6, 42].

Le succès à long terme de la stabilisation extra-capsulaire repose sur la formation de fibrose péri-articulaire [42, 47]. Les résultats cliniques de l'imbrication de la capsule rapportés dans la littérature sont satisfaisants chez 60% des cas pour une amélioration allant d'une amélioration modérée à un rétablissement complet [48]. Par contre, le bon choix des patients est important pour l'obtention d'un tel pronostic favorable. C'est pourquoi l'imbrication de la capsule comme seule technique de correction chirurgicale pour la rupture du LCCr devrait être réservée aux animaux de moins de 350kg afin de minimiser le développement de maladie dégénérative articulaire sévère [42, 48]. Avec l'évolution génétique des dernières années chez les animaux de production, il est plutôt rare de voir des bovins adultes de moins de 350 kg et ainsi qu'une imbrication de la capsule soit suffisante comme méthode de stabilisation chirurgicale suite à la rupture du LCCr.

1.2.3.2.2 *Techniques stabilisation intra-articulaire*

La reconstruction chirurgicale du LCCr après sa rupture est la norme chirurgicale de référence chez les humains [49]. Les bénéfices mécaniques du remplacement chirurgical intra-articulaire du LCCr justifient son utilisation malgré un degré de complexité chirurgical élevé. Bien que techniquement plus simple, la stabilisation extra-capsulaire du grasset est rarement recommandée puisqu'elle ne permet pas de ralentir la progression d'arthrose secondaire à la rupture du LCCr. Le retour rapide à la stabilité articulaire fonctionnelle du grasset est nécessaire chez les bovins en raison de leur grande taille et de leur poids afin de diminuer les risques de maladie articulaire dégénérative.

Les techniques de stabilisation intra-articulaires de stabilisation du LCCr se divisent en deux principales catégories selon l'isométrie de l'implant : la reconstruction anatomique (ou isométrique) et non anatomique. L'isométrie est un concept important dans le remplacement du LCCr. Celui-ci se réfère au maintien d'une distance constante entre les sites d'attache de l'implant sur une amplitude de mouvement physiologique. Lorsqu'une reconstruction est isométrique (ou anatomique), les tunnels osseux et les points d'ancrage de la prothèse doivent créer une trajectoire qui apparente celle anatomique du LCCr intact dans le plan sagittal [50]. Ce positionnement permet de minimiser le stress exercé sur l'implant, les tissus mous et les sites osseux d'attache lors des mouvements du grasset, de sorte que leurs vies fonctionnelles soient maximisées [50]. En contrepartie, une reconstruction dite non-anatomique exerce plus de stress sur les implants, qui ne suivent pas la trajectoire anatomique normale du LCCr.

Dans les paragraphes suivants, nous ne nous emploierons pas à faire une liste exhaustive de toutes les techniques chirurgicales mais mettrons l'emphase sur celles d'importance actuellement en chirurgie bovine. D'abord, la reconstruction non-anatomique « *over-the-top* » et la reconstruction anatomique modifiée par Hamilton et Adams sont les procédures chirurgicales majoritairement choisies par les chirurgiens en Amérique du Nord. Ensuite, la reconstruction isométrique est la référence absolue en chirurgie humaine [51]. C'est pour cette raison qu'elle a fait l'objet de notre étude, conjointement avec la technique chirurgicale de

Hamilton et Adams qui est la plus utilisée à l'Hôpital des animaux de la ferme de l'Université de Montréal.

Reconstruction non anatomique

La technique chirurgicale de reconstruction non anatomique du LCCr la plus fréquente chez les bovins a été décrite par Crawford et est communément appelée « *over-the-top* ». La reconstruction du ligament y est réalisée par une autogreffe. Le nom de la technique provient de sa trajectoire à travers le grasset qui est passée caudalement puis par-dessus (« *over the top* ») le condyle fémoral latéral.[50] Parmi les autogreffes les plus communes, on retrouve le *fascia lata* provenant du glutéobiceps chez l'adulte et le ligament patellaire latéral chez le veau [8, 52, 53].

La technique chirurgicale pour réaliser la greffe de *fascia lata* est abrégée ci-après. Pour commencer, la peau est incisée à partir du grand trochanter jusqu'à la crête tibial. Par la suite, le *fascia lata* incisé parallèlement au plan entre les muscles vaste latéral et glutéobiceps. Subséquemment, une bande d'environ 2 cm de large est disséquée dans la pleine épaisseur du *fascia* à partir de la région cranio-médiale du muscle glutéobiceps, puis distalement à travers l'épaississement fibrocartilagineux sur la bourse de l'épicondyle latéral fémoral. La dissection se termine par la division de la portion latérale du ligament patellaire latéral (Fig. 6A). Après la création de cette greffe continue, elle est passée à travers le grasset suite à une arthrotomie (latéral au ligament patellaire médian). Plus précisément, la greffe est guidée de crânial à caudal en passant par l'espace intercondyalaire du grasset jusqu'à par-dessus le condyle latéral du fémur. Pour terminer, le grasset est maintenu en flexion partielle (140°) pendant que la greffe est fixée à l'aspect latéral du condyle fémoral à l'aide de plaques et vis orthopédiques ou agrafes à os (Fig. 6B) [6, 8].

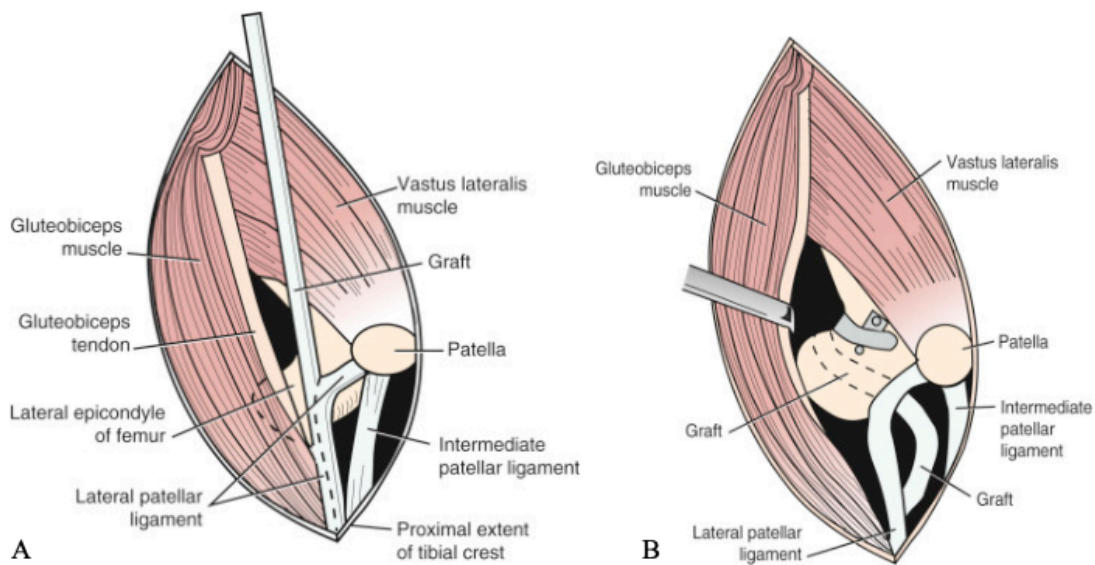


Figure 6. Représentation schématique de la greffe de *fascia lata* lors de reconstruction non-anatomique du LCCr.

Reproduit à partir du livre *Farm Animal Surgery*, 2^{ème} édition, S. L. Fubini, N. G. Ducharme, Chapitre 15 - *Surgery of the Bovine Musculoskeletal System*, pages 370-372[6], Copyright (2017), avec la permission d'Elsevier.

A) Vue latérale du grasset droit, qui montre la greffe autologue formée par le fascia du glutéobiceps droit et se terminant par le ligament rotulien latéral.

B) Vue latérale du grasset droit, qui montre l'emplacement final de l'autogreffe de *fascia lata*. La greffe est passée derrière le fémur et par-dessus le condyle latéral pour être par la suite fixée par une plaque.

Les résultats cliniques rapportés dans la littérature de la reconstruction chirurgicale « *over the top* » selon Crawford sont contradictoires entre les différents rapports de cas. Le pronostic positif rapporté varie entre 40% et 85% pour les taureaux de plus de 900 kg et les vaches plus légères respectivement [6, 8, 54]. Parmi les complications chirurgicales possibles, les plus fréquentes sont la déhiscence du site chirurgical, l'arthrite septique du grasset, la rupture de la greffe et la rupture du LCCr controlatéral [6, 8, 54].

Reconstruction anatomique

La technique chirurgicale de reconstruction anatomique du LCCr chez les bovins a été décrite par Hamilton initialement avec Nelson puis modifiée par Adams. La technique originale utilisait des autogreffes puis Hamilton et Adams apportèrent quelques modifications à la version originale en utilisant des matériaux de remplacement ligamentaire synthétiques.[18, 20] Dans les deux cas, la reconstruction anatomique chirurgicale du LCCr implique la création de tunnels osseux permettant la mise en place d'un remplacement ligamentaire suivant un parcours intra-articulaire similaire au LCCr natif. Avec cette technique, les remplacements ligamentaires les plus courants sont la peau, le fascia, le Teflon™, le Dacron™, le caprolactam et le nylon [6, 18, 20].

En ce qui concerne l'approche chirurgicale selon Hamilton, elle présente plusieurs similarités à la technique de reconstruction non anatomique « *over-the-top* » déjà décrite. La principale différence dans l'approche chirurgicale est le besoin de luxer la patella afin de faciliter la mise en place de la prothèse [6]. Les étapes chirurgicales subséquentes sont résumées dans ces quelques lignes. Tout d'abord, trois tunnels osseux d'au moins 6.2-mm sont percés : un premier tunnel de l'extrémité proximale de l'épicondyle fémoral latéral jusqu'à l'origine du LCCr dans l'espace intercondyloire, le deuxième tunnel de l'aspect médial de la crête tibiale au site d'insertion du LCCr près des éminences intercondyloires, le troisième tunnel à travers la crête tibiale de l'aspect médial à latéral (Fig. 7) [6, 20]. Par la suite, l'autogreffe ou la prothèse ligamentaire synthétique est passée à travers les tunnels osseux selon l'ordre suivant : du fémur distal, par le tibia proximal puis par la crête tibiale de médial à latéral. Pour terminer, les extrémités du remplacement ligamentaire sont sécurisées sur eux-mêmes dans la région de l'épicondyle fémoral latéral à l'aide de serrures de sertissage ou plaqués contre l'os à l'aide d'une plaque et de vis orthopédiques afin de former une boucle [6, 20].

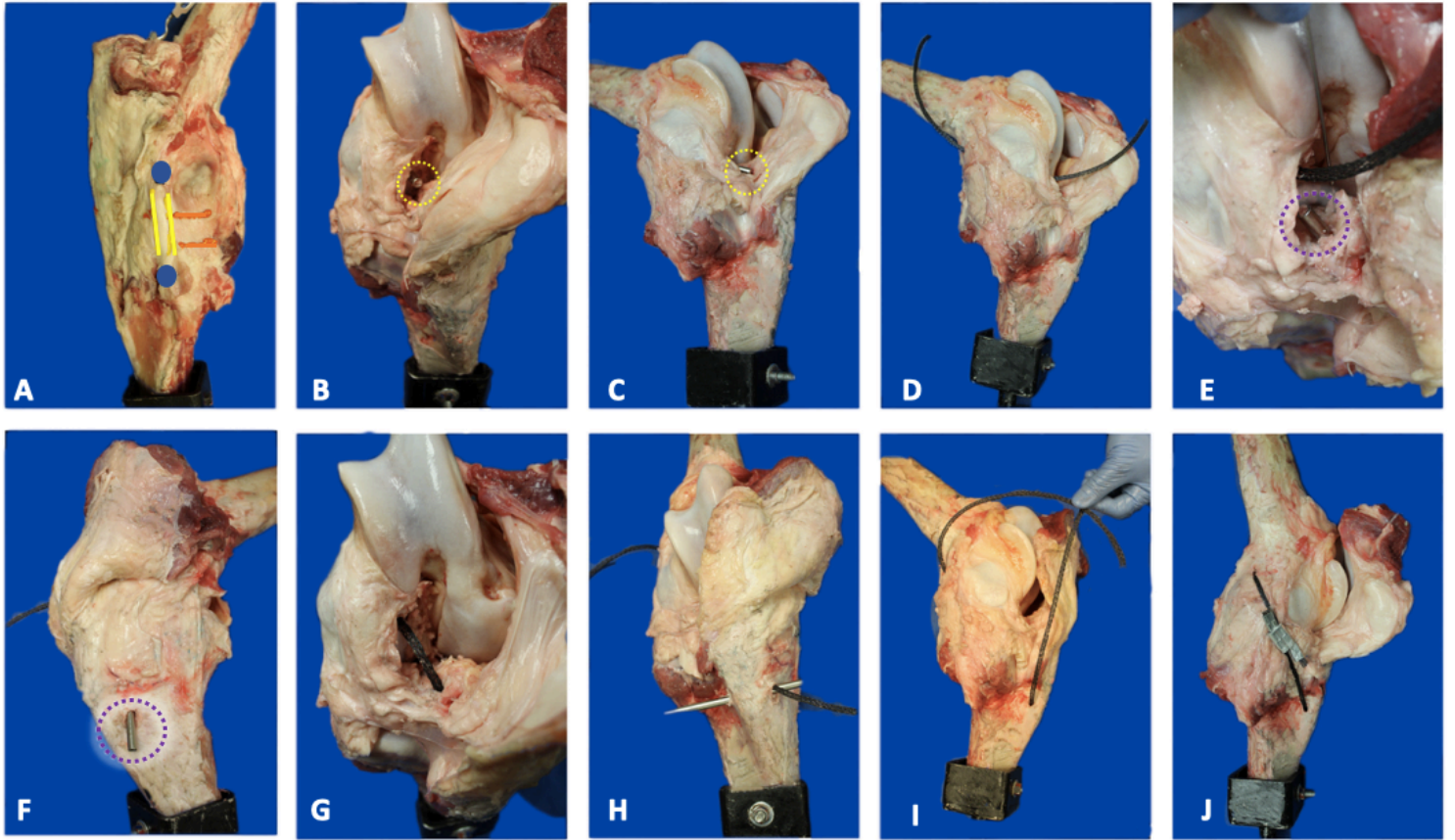


Figure 7. Représentation anatomique de la technique chirurgicale selon Hamilton de stabilisation d'un grasset cadavérique bovin suite à la rupture du LCCr.

- A. *Vue latérale du grasset droit qui montre les principaux repères anatomiques : l'origine et l'insertion (points bleus) du ligament collatéral latéral (lignes verticales jaunes) ainsi que l'espace articulaire mis en évidence par l'extrémité distal et proximal du fémur et tibia respectivement (lignes horizontales oranges).*
- B. *Et C. réalisation du premier tunnel osseux (cercle jaune pointillé) dans le fémur distal au site d'origine du LCCr (B) à partir du condyle fémoral latéral (C)*
- D. *Insertion du remplacement ligamentaire (prothèse tubulaire de Nitinol) dans le tunnel fémoral*

- E. Et F. réalisation du deuxième tunnel dans le tibia proximal (cercle mauve pointillé) au site d'insertion (E) du LCCr (E) à partir de la portion crânio-médiale du tibia (F). Le LCCr a été coupé et est pointé dans l'image par la sonde.*
- G. Après insertion du remplacement ligamentaire dans le tunnel tibial, vérification de positionnement convenable reproduisant le parcours anatomique du LCCr natif.*
- H. réalisation du troisième tunnel dans la crête tibiale de médial à latéral.*
- I. Insertion du remplacement ligamentaire dans le tunnel tibial médial avec ses extrémités libres dans région de l'épicondyle fémoral latéral*
- J. réalisation d'une boucle avec le remplacement ligamentaire sécurisé à lui-même avec 3 anneaux de sertissage.*

D'une manière générale, les remplacements ligamentaires présentent une charge ultime à la rupture plus grande en tension que lorsqu'ils sont mis en place selon la technique de Hamilton [55]. En revanche, certains auteurs rapportent un pronostic positif similaire entre les deux techniques chirurgicales soit d'environ 65% [6]. La technique chirurgicale décrite par Hamilton permet une reconstruction ligamentaire dite « anatomique » du LCCr. Néanmoins, celle-ci n'est pas isométrique, ce qui risque d'entraîner une rupture prématurée du remplacement ligamentaire suite à sa surcharge lors du mouvement du grasset [18, 56, 57].

La mise en place d'un remplacement ligamentaire parfaitement isométrique a plusieurs avantages, si bien que le résultat chirurgical global est grandement amélioré [57]. Le remplacement ligamentaire isométrique du LCCr est la référence absolue (« gold standard ») en chirurgie humaine [51]. Au contraire, le remplacement ligamentaire isométrique est peu utilisé en chirurgie vétérinaire. À ce jour, cette technique de remplacement du LCCr n'a pas été décrite chez les bovins.

D'une façon générale, l'incidence de changements articulaires dégénératifs suite à une correction chirurgicale du LCCr est beaucoup plus élevée chez le chien (100% après 2 ans) que chez l'homme (moins de 20%) [58-60]. Cette différence peut suggérer que le remplacement ligamentaire isométrique du LCCr pourrait être la meilleure option chirurgicale chez le chien

[50] et le bovin tel qu'il l'est présentement chez l'homme. Chez le mouton et l'homme, la technique chirurgicale de remplacement ligamentaire isométrique du LCCr implique la création de deux tunnels osseux. Le premier tunnel est foré à partir du condyle fémoral latéral jusqu'à l'origine du LCCr. Le deuxième tunnel, quant à lui, est foré du site d'insertion du LCCr jusqu'à la surface antéromédiale du tibia proximal [61, 62].

1.2.3.3 Matériaux utilisés comme remplacement du LCCr bovin

Tel que discuté précédemment, la disponibilité des implants est un des paramètres utilisés par le chirurgien dans le choix de la technique chirurgicale utilisée. À ce jour, plusieurs types d'implants d'origine autologue ou synthétique ont été utilisés pour remplacer le LCCr bovin [8, 18].

Le comportement biomécanique d'implants autologues sont peu satisfaisants. Par exemple, l'autogreffe de *fascia lata* permet à peine d'atteindre 30% de la charge ultime à la rupture du LCCr natif ou controlatéral [54]. Pour leur part, l'utilisation de prothèses synthétiques a plusieurs avantages tels qu'une convalescence plus rapide et une réduction du temps opératoire [50, 63]. En contrepartie, leur implantation chirurgicale est souvent associée à une rupture prématurée mais également des réponses immunologiques inappropriées, une synovite, des changements articulaires dégénératifs, des effusions articulaires chroniques, une instabilité récurrente et une difficulté à être manipulée en chirurgie [18, 20, 63-65]. Ces limites font en sorte que le pronostic de la correction chirurgicale du LCCr bovin est actuellement réservé [12].

La majorité des études sur le comportement biomécanique *in vitro* des prothèses synthétiques ont également des résultats peu satisfaisants. L'utilisation de 3 brins de fil à pêche de nylon de 450-lb test permet d'obtenir une charge ultime à la rupture qui s'apparente le plus du LCCr intact [66]. Néanmoins, l'utilisation *in vivo* du nylon comme remplacement intra-articulaire du LCCr bovin a démontré un pronostic positif d'au plus 65%. [5, 6] Par contre, la manipulation du nylon en chirurgie est difficile en raison de sa faible malléabilité et des difficultés de sa fixation qui nécessitent l'utilisation d'une plaque orthopédique peu adaptée pour cet usage [5, 6].

1.2.3.3.1 Développement du SmartCable comme prothèse

Afin de pallier les problèmes reliés à la difficulté de manipulation des implants ligamentaires synthétiques actuellement disponibles et à leur rupture prématurée, un nouvel implant innovateur a été développé. Celui-ci a été conçu pour se rapprocher des propriétés biomécaniques intrinsèques du LCCr bovin déterminées lors de tests *ex vivo* [31].

Le résultat final est une prothèse de Nitinol avec diamètre effectif de 4 mm, tressée avec 26 brins d'un diamètre de 0,39 mm et à un angle de tresse de 40° (Fig. 8) [31]. Cette prothèse a fait l'objet de notre étude par la caractérisation de la biocompatibilité de son matériau premier, le Nitinol, puis par son utilisation comme remplacement ligamentaire intra-articulaire dans un modèle *ex vivo*.

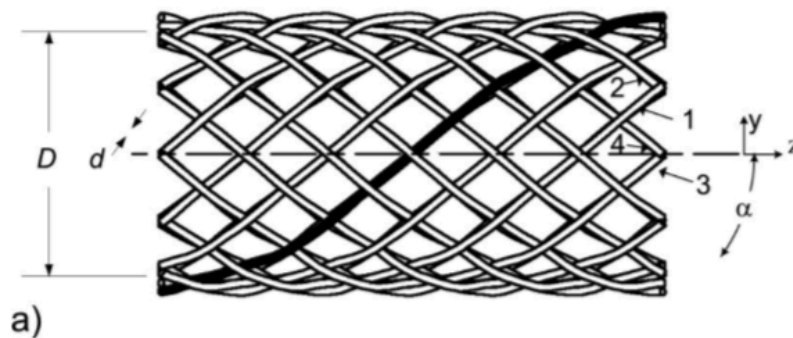


Figure 8. Modèle paramétrique d'une tresse tubulaire vue de face utilisé pour la conception de la prothèse de Nitinol finale.

Reproduit à partir du Journal of Biomedical Materials Research Part A, 92B(2), V. Brailovski, Y. Baril, Fatigue properties of superelastic Ti-Ni filaments and braided cables for bone fixation, pages 489 à 498 [21], droit d'auteur (2009), avec la permission de John Wiley and Sons.

Les mesures représentées sur le modèle paramétrique et influençant les propriétés finales de la prothèse sont le nombre de brins (chiffres), le diamètre intérieur de la tresse (D), le diamètre des filaments (d) et l'angle de tressage (α).

Partie 2 : Recension littéraire sur la biocompatibilité des matériaux

Une synergie existe entre le domaine de la biomécanique et celui de l'orthopédie en ce qui a trait au comportement des matériaux comme implant orthopédique. Avant de pouvoir considérer l'implantation chirurgicale d'une nouvelle prothèse intra-articulaire, il est fondamental de déterminer si le matériau qui la constitue aura un impact significatif sur les tissus environnants ainsi que la stabilité de ses propriétés mécaniques. Afin de mieux comprendre ce que la présente étude apporte de nouveau à l'importante littérature existante entre le Nitinol et le paradigme de la biocompatibilité, il est incontournable de passer en revue différents aspects.

Cette deuxième partie du Chapitre 1 relate la littérature pertinente concernant la biocompatibilité des matériaux. Tout d'abord, une bonne compréhension de la définition d'un biomatériau et du mécanisme de corrosion permettra de préciser la méthodologie employée pour déterminer la biocompatibilité intra-articulaire Nitinol. En un deuxième temps, une recension des études qui se sont intéressées spécifiquement au comportement du Nitinol et de ses principales composantes élémentaires sera nécessaire afin de déterminer sa capacité d'interagir et générer une réponse appropriée lorsque implanté en milieu synovial.

1.3 Biomatériaux

Depuis plus de 100 ans, des implants artificiels et nouveaux matériaux ont été développés afin de pouvoir remplacer diverses composantes du corps humain et animal. Ces matériaux ont été conçus afin de pouvoir rester en contact avec les fluides corporels et les tissus pendant de longues périodes, tout en provoquant peu ou pas de réactions indésirables.

Un biomatériau est défini comme «tout matériau utilisé pour fabriquer des dispositifs destinés à remplacer une partie ou une fonction du corps de manière sûre, fiable, économique et physiologiquement acceptable (*« any material used to make devices to replace a part or a*

function of the body in a safe, reliable, economic, and physiologically acceptable manner »¹⁾ [67]. D'autres auteurs utilisent tant qu'à eux une définition plus large qui regroupe toute une substance d'origine non médicamenteuse pouvant être incorporée dans le corps afin de renforcer ou remplacer la fonction des tissus corporels ou d'organes [68].

1.3.1 Définition biocompatibilité

Le premier concept de biocompatibilité a été introduit dans les années 1940 avec le début de l'utilisation de dispositifs médicaux implantés dans le corps. À cette époque, elle a été défini comme la durabilité à long terme d'un matériau implanté dans le corps humain [69]. Avec l'avancement de la médecine et du génie biotechnologique, cette définition a été actualisée. La biocompatibilité se définit maintenant comme "la faculté d'un matériau à performer avec une réponse appropriée de l'hôte dans une situation spécifique (« *the ability of a material to perform with an appropriate host response in a specific situation* »²⁾) [70]. Lors de l'élaboration ou l'évaluation d'un nouveau matériau destiné à être utilisé dans le corps, il est indispensable d'évaluer sa capacité d'interagir et générer une réponse appropriée avec l'hôte, ainsi que de définir la nature de celle-ci [69].

Afin d'être considéré comme un matériau biocompatible et sécuritaire pouvant être utilisé dans la conception de prothèses ligamentaires, les critères généraux de sélection suivants devraient être respectés [67]:

- Biocompatibilité élevée et induction d'une réponse inflammatoire ou toxique légère à minimale;
- Propriétés mécaniques se rapprochant le plus possible de celles des ligaments;
- Méthodes de fabrication et de transformation en prothèse économiquement viables.

¹ Réimprimé / adapté avec l'autorisation du concédant: Springer Nature, Biomaterials de Joon B. Park et Roderic S. Lakes, droit d'auteur (2007)

² Reproduit à partir de Biomaterials, 29(20), David F. Williams, On the mechanisms of biocompatibility, pages 2941 à 2953 [21], droit d'auteur (2008), avec la permission de Elsevier.

Plus précisément, un implant pour le remplacement du LCCr devrait avoir des propriétés mécaniques similaires à celles d'un LCCr intact en plus d'être biocompatible avec les tissus environnants, c'est-à-dire le liquide articulaire, cartilage, la capsule articulaire et l'os. En ce qui concerne l'étude de la biocompatibilité du matériau constituant la prothèse, elle devrait contenir l'évaluation de sa surface, sa compatibilité mécanique ainsi que sa résistance à la dégradation de l'environnement.

1.3.2 Classification : polymères, métaux, céramiques, composites

Les différents biomatériaux disponibles ne cessent pas d'évoluer et de se multiplier. Afin de mieux comprendre pourquoi un alliage métallique a été choisi comme matériau de base pour le développement de la prothèse du LCCr, nous passerons en revue les différentes classes de biomatériaux avant d'énumérer brièvement les principales propriétés spécifiques aux biomatériaux synthétiques.

Deux principales classifications permettent de faciliter la distinction entre les différents biomatériaux et leurs propriétés. En premier lieu, ils peuvent être classifiés en fonction de leur bioactivité : bioinerte, biorésorbable et bioactif. En second lieu, ils peuvent être dichotomisés selon leurs origines : les biomatériaux naturels (autologues) et les biomatériaux synthétiques [68]. Les seules substances qui s'harmonisent complètement avec les tissus sont fabriquées par le corps lui-même, c'est-à-dire les matériaux autologues. Lorsqu'un matériau synthétique est placé dans le corps, les tissus réagissent à celui-ci avec une sévérité qui varie selon sa composition et ses caractéristiques physiques. Les biomatériaux synthétiques sont redivisés selon leur composition : polymères, métaux, céramiques et composites. Les composites résultent de la combinaison d'au moins deux des autres classes [68]. Ces types de biomatériaux avec des exemples d'applications sont présentés au Tableau 2.

Tableau I. Biomatériaux synthétiques utilisé comme implants [22, 67]

<i>Classe</i>	<i>Exemples</i>	<i>Applications</i>
<i>Polymères</i>	Nylon, silicones, Teflon™, Dacron™, polyester fibers, polyurethane	Sutures résorbables, pansements de plaies, trocarts, dispositif de libération de médicament
<i>Métaux</i>	Titane et ses alliages, cobalt-chromium, acier inoxydable (316L)	Implants orthopédiques (plaques et vis), remplacement de hanche, électrodes
<i>Céramiques</i>	Hydroxyapatite	Remplacement de hanche, ciment à os
<i>Composites</i>	Ciment de calcium phosphate	Valve cardiaque, remplacement de hanche

1.3.2.1 Polymères

La classe des polymères est une des plus variées. Elle regroupe les matériaux formés de composés organiques, inorganiques ou synthétiques. À ce jour, la majorité des matériaux utilisés comme remplacement ligamentaire du LCCr bovin fait partie de cette classe. Nous y retrouvons par exemple le nylon, le Dacron™ et le caprolactam [18, 20]. Du point de vue anatomique, les polymères sont principalement formés d'atomes de carbone et d'hydrogènes qui sont unis par des liens covalents.

Les polymères sont généralement non conducteurs d'électrons (isolants), inertes et flexibles avec des caractéristiques plastiques ou élastiques. De manière générale, les problèmes principaux des polymères comme biomatériaux sont leur instabilité selon les variations thermiques ainsi que leurs potentiel de vieillissement par oxydation [70]. Des problématiques plus spécifiques à l'utilisation des polymères comme remplacement du LCCr sont également décrites. Entre autres, la forte rigidité du nylon rend sa manipulation difficile en chirurgie. De plus, leurs propriétés mécaniques, qui suivent la loi de Hooke, sont très différentes des ligaments et leur risque de rupture prématurée est élevé [66, 71].

1.3.2.2 Biomatériaux métalliques

Les métaux et leurs alliages sont les matériaux les plus couramment utilisés pour la conception d'implants orthopédiques. Les matériaux dits métalliques comportent au moins un élément métallique tel que le titane, le nickel ou le fer. Ils peuvent aussi comporter des éléments non métalliques en faible quantité tels que le carbone ou l'oxygène. Les matériaux métalliques les plus fréquemment utilisés en chirurgie orthopédique sont le titane et ses alliages, l'acier inoxydable (316L), l'argent, le cobalt-chrome, ainsi que les alliages de platine et de magnésium [67, 72]. D'un point de vue anatomique, leurs éléments sont unis par des liaisons métalliques de sorte à créer un réseau cristallin tridimensionnel. Ces liaisons métalliques résultent de l'attraction électrostatique entre les électrons. Celles-ci sont facilement rompues lorsque les métaux sont déformés. Ce phénomène de glissement est responsable de la déformation plastique et de la ductilité des matériaux métalliques [67].

Le problème le plus commun des métaux est sans équivoque leur corrosion lorsqu'ils sont soumis à un environnement humide tel que le corps. Par conséquent, les performances à long terme d'un implant métallique dans le corps sont principalement régies par sa résistance à la corrosion [73]. Les oxydes métalliques, qui possèdent le potentiel d'induire des défauts dans le matériau, peuvent être spontanément formés suite à une réaction entre les atomes métalliques et l'oxygène, l'hydrogène ou les sels ioniques. Ce phénomène de corrosion ainsi que ses impacts potentiels seront élaborés plus en détails au point 1.3.3.

1.3.2.3 Céramiques

Les céramiques sont des composés inorganiques formées d'éléments métalliques et non métalliques. Leurs atomes peuvent être unis par des liens ioniques ou covalents. Leurs principales propriétés sont leur absence de conductivité électrique (isolant), leur caractère inerte qui leur confère une très bonne résistance à la corrosion, leur stabilité thermique, leur bonne résistance à la traction et leur dureté. En contrepartie, leur fragilité importante est un problème majeur qui les rend inutilisables comme remplacement ligamentaire [74].

1.3.2.4 Composites

Les composites sont le résultat de l'amalgame d'au moins deux des trois classes de biomatériaux préalablement discutées. Ainsi, les liens entre leurs atomes ont un caractère physique mixte. Le but derrière ce mélange est d'obtenir un matériel avec une combinaison des caractéristiques avantageuses des matériaux utilisés tout en minimisant leurs désavantages [75]. Ainsi, leurs caractéristiques typiques et principaux problèmes liés à leur utilisation comme biomatériaux sont également très variés selon leurs compositions et ne seront pas abordés dans cette revue littéraire.

Pour résumer, la connaissance des principales propriétés mécaniques des biomatériaux orthopédiques disponibles résumés dans ces quelques lignes devient primordiale pour choisir judicieusement de quoi peut être constituée une prothèse ligamentaire. À ce jour, aucune littérature scientifique ne permet de suggérer directement l'utilisation d'une prothèse métallique comme option chirurgicale pour le remplacement du LCCr [76]. Dans le cadre de cette étude, nous proposons l'utilisation d'une prothèse composée d'un alliage métallique, plus précisément le Nitinol, en raison de la supériorité connue des propriétés mécaniques des biomatériaux métalliques [67]. Pour le reste de cette section qui abordera les thèmes de la toxicité et des propriétés mécaniques des implants, une emphase sera mise sur les matériaux métalliques (sujet de notre étude). Pour sa part, l'utilisation spécifique du Nitinol comme biomatériau sera soigneusement décrite dans la prochaine section de cette recension littéraire, soit à la section 1.4.

1.3.3 Toxicité des implants métalliques

Avec la mise en marché de plus en plus rapide de nouveaux implants chirurgicaux, il va sans dire que les chirurgiens doivent rester très intransigeants quant à l'utilisation de nouvelles technologies qui ne doit pas se faire au détriment de la santé du patient.

La majorité des éléments métalliques retrouvés dans les biomatériaux métalliques existent dans le corps sous forme d'oligo-éléments (« *trace minerals* »). Ceux-ci sont tolérés dans le corps en faible quantité et peuvent être essentiels au développement physique et à certaines fonctions physiologiques. Par contre, ces métaux peuvent être toxiques s'ils se retrouvent absorbés en grande quantité. Conséquemment, la toxicité des implants métalliques est le reflet de la toxicité des ions métalliques et leurs dérivés qu'ils peuvent relâcher. C'est pourquoi la toxicité d'un implant est directement liée à sa résistance à la corrosion.

1.3.3.1 Corrosion

Lorsque l'on parle de corrosion, la rouille qui change la couleur du fer des ponts et la perforation des métaux sur le rebord de la carrosserie des voitures sont des exemples qui nous viennent souvent en tête. Même si le phénomène de corrosion d'un pont ou d'une voiture peut sembler loin de ce qui se passe avec les implants orthopédiques dans le corps, ils ont tous un point commun important. En effet, ils sont tous en contact avec l'eau. La quantité d'eau contenue dans le corps peut représenter jusqu'à 80% du poids des mammifères. La majorité du poids atomiques du corps est composée d'oxygène, d'hydrogène, de carbone et de nitrogène. Cet environnement physiologique est extrêmement corrosif pour les implants métalliques [77].

L'environnement physiologique immédiat influence la corrosion des implants. Subséquemment, un implant peut démontrer une excellente résistance à la corrosion lorsque implanté dans une région spécifique et démontrer une corrosion excessive ailleurs dans le corps. Les fluides physiologiques ont généralement un pH neutre qui se situe entre 7.2 et 7.4. Les différents stades de guérison tissulaire et les systèmes influencent le pH. Par exemple, les tissus enflammés ou infectés ont un pH acide qui peut être aussi bas que 3.5. En contrepartie, les plaies infectées peuvent avoir un pH basique qui peut être aussi élevé que 9.0 [67].

La corrosion peut être catastrophique pour les patients puisqu'elle provoque la défaillance prématurée des implants et libère des produits toxiques entraînant des réactions biologiques et tissulaires défavorables. En plus de la libération des métaux de l'alliage,

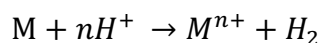
l'inflammation engendrée par la mise en place d'un implant stimule la libération de superoxyde (O_2^-) et de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par la population locale de cellules inflammatoires. Ces espèces réactives oxygénées peuvent produire un stress oxydatif potentiellement toxique pour les cellules du corps et accélère la corrosion des matériaux implantés [78, 79].

Les prochains points permettent un survol du mécanisme général de corrosion ainsi que les principaux modes qui entraînent la dégradation des implants chirurgicaux métalliques. Cette revue permet de mieux comprendre les impacts potentiels sur le comportement des implants ainsi que de mieux guider le choix des analyses disponibles pour déterminer la corrosion.

1.3.3.1.1 Mécanisme de corrosion

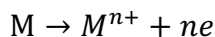
La corrosion d'un métal (M) est une réaction électrochimique initiée par l'ionisation d'atomes métalliques (M^\bullet). Par la suite, ces ions métalliques peuvent se dissoudre dans l'environnement ou s'y combiner avec d'autres éléments tels que l'oxygène et former un nouveau composé chimique [67].

Réaction entre un métal (perdant n électrons de valence) et les ions de H⁺ dans une solution acide sans oxygène :



Suite à l'immersion d'un métal (M) dans un solvant, une réaction anodique est amorcée. Dans celle-ci, les ions métalliques (M^\bullet) sont dissous dans la solution en perdant 2 électrons de valences entraînent une accumulation de charge négative d'électrons à la surface du métal. Durant la conversion de métal en ions métalliques (perte d'électrons et augmentation de valence), un processus de réaction d'oxydation appelé réaction anodique a lieu (Fig. 9) [80].

Réaction d'oxydation (anodique) dans laquelle un métal perd des électrons de valence:



Éventuellement, une réaction cathodique sera initiée suite à l'agglomération de ces électrons à la surface du métal qui commenceront à attirer les ions métalliques vers la surface (Fig. 9). Selon les caractéristiques du solvant (composition, pH, température), les réactions anodiques et cathodiques atteignent un point d'équilibre. À la suite de cette réaction, une couche formée d'oxydes de métaux se forme passivement autour des implants et en augmente sa résistance à corrosion [80].

Réaction de réduction (cathodique) résultant en la formation d'hydrogène:

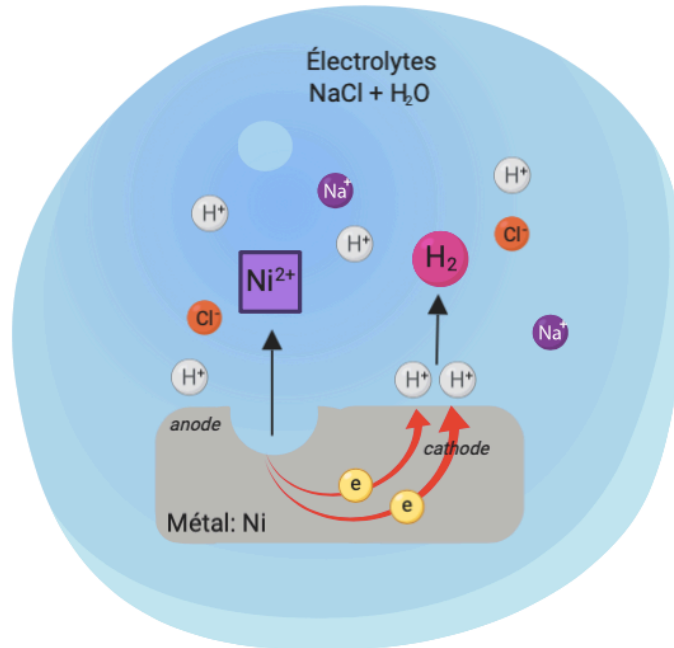
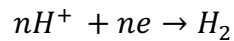


Figure 9. Représentation schématique de la dissolution corrosive du Nickel dans un solution désaérée électrolytique.

Le nickel (Ni^{2+}) cède continuellement ses deux électrons de valence à deux ions d'hydrogène (H^+) formant du dihydrogène (H_2) et passe en solution sous forme d'un ion de Ni^{2+} . Les sites des réactions anodiques et cathodiques changent continuellement induisant une dissolution uniforme du nickel. Les électrolytes (Na^+ , Cl^-) ne participent pas à la réaction.

1.3.3.1.2 *Modes de corrosion*

La corrosion des implants métalliques est principalement contrôlée par deux processus distinctifs : thermodynamique et cinétique [77, 81]. Le processus thermodynamique de corrosion est influencé par le métal lui-même, plus particulièrement par l'interface entre l'implant et l'environnement. Ce processus dépend du transfert d'énergie lors de la réaction d'oxydo-réduction [81]. Au contraire, la cinétique de corrosion dépend seulement des facteurs externes de la solution tels que sa température, concentration et les gradients de vitesse qui peuvent entraver le processus de corrosion [77].

Dans les paragraphes suivants, nous ne nous emploierons pas à faire une liste exhaustive de tous les modes de corrosion mais mettrons l'emphase sur ceux d'importance pour les implants orthopédiques en précisant leurs particularités avec le Nitinol s'il y a lieu.

Corrosion uniforme

La corrosion uniforme d'un métal se produit lorsque toutes les surfaces (homogènes) sont exposées uniformément à une solution électrolytique. Cette réaction implique la réduction d'oxydes et l'enchaînement de réactions cathodiques et anodiques.

Corrosion par crevasse

La corrosion par crevasse se produit lorsqu'une ouverture étroite (crevasse) est présente sur un métal. Cette ouverture correspond à une zone confinée avec un faible transport de masse qui entraîne l'épuisement des réactifs tels que l'oxygène dissous [82]. L'épuisement de l'oxygène et l'accumulation de produits de corrosion à l'intérieur de la crevasse accélèrent la réaction anodique de corrosion. Lors d'implantation d'une prothèse métallique tressée telle que la prothèse utilisée dans cette étude, les régions de chevauchants des brins créent des espaces pouvant agir comme des crevasses et éventuellement conduire à une corrosion excessive [83].

Corrosion par piqûres

La corrosion par piqûre se produit en présence d'anions dit « agressifs » capables de dégrader la couche passive d'oxyde qui se trouve à la surface d'un métal [82]. Lorsqu'une cavité

(piqûre) est créée, le fond de celle-ci devient une zone anodique. La réaction cathodique se produit à la surface du métaux contenant toujours le film passive d'oxyde qui se trouve autour de la piquûre.[84] La corrosion par piquûres des métaux se produit seulement en présence de paramètres aggravants, tels que la présence de chlorures, ce qui est fréquent lors de l'implantation de prothèse métallique dans un environnement physiologique [85]. Ce mode de corrosion sur la surface du Nitinol est illustré à la figure 10. Les ions métalliques et non métalliques tels que les protéines jouent souvent un rôle décisif dans l'initiation de la corrosion par piquûre. Comme mentionné plus tôt, ceux-ci sont nécessaires à la dégradation de la couche passive d'oxyde engendrant la formation de la cavité (piqûre).

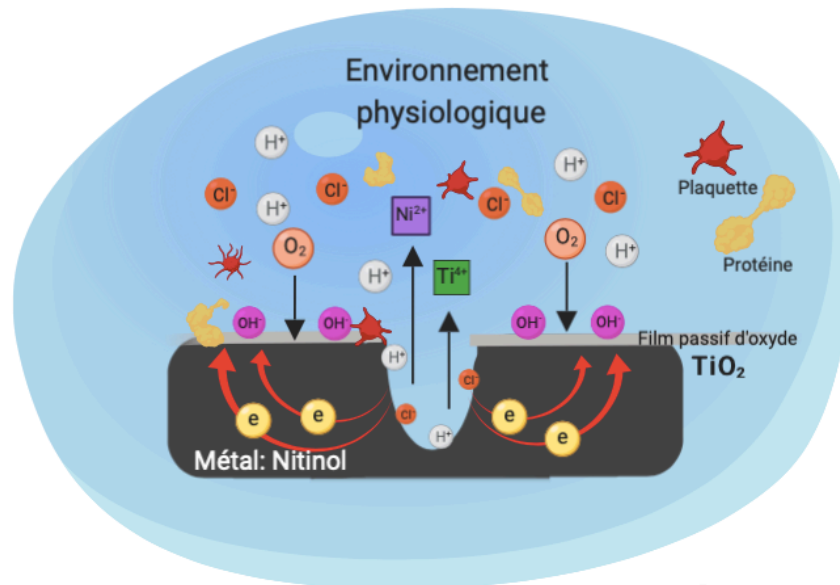


Figure 10. Représentation schématique du mécanisme de corrosion par piquûre du Nitinol dans l'environnement physiologique.

Le fond de la surface de la piquûre, attaquée par des facteurs aggravants tels le chlore (Cl^-) cède continuellement des électrons de valence et devient anodique. La réaction cathodique se produit à la surface passivée d'oxyde formé de TiO_2 autour de la piquûre. Ces réactions augmentent la concentration d'hydrogène (H^+) localement au site de piquûre. La couche passive d'oxyde se forme à la surface du Nitinol en raison de l'adsorption d'atomes d'oxygène (O_2) sur sa surface et entraîne une différence de potentiel sur la surface avec la présence d'hydroxyde (OH^-).

En plus des facteurs aggravants de l'environnement physiologique auxquels le Nitinol est soumis, le pH et la température influencent indirectement sa résistance à la corrosion par piqûre. L'augmentation de la température réduit la capacité du Nitinol à reformer sa couche passive d'oxyde lorsqu'elle est endommagée. Cela a pour résultat d'augmenter le risque de corrosion par piqûre [83, 86]. Pour sa part, l'augmentation du pH diminue le potentiel de réduction de l'oxygène du Nitinol [86]. Cette réaction est nécessaire à la surface du métal pour la formation de sa couche passive contenant de l'oxygène sous forme d'oxyde qui confère une meilleure résistance à la corrosion [84].

Corrosion galvanique

La corrosion galvanique est la forme de corrosion la plus fréquente en milieu aqueux. Elle est secondaire à la création d'une différence électrochimique entre deux métaux différents (un métal noble et un métal actif) en contact l'un avec l'autre en présence d'un environnement corrosif. La dissolution corrosive préférentielle du métal le moins résistant s'intensifie (réaction anodique) par rapport au métal noble (réaction cathodique) [72].

La corrosion galvanique est très importante si d'autres implants métalliques doivent être utilisés conjointement ou dans les proches environs d'un implant de Nitinol. Le taux de corrosion du Nitinol peut être jusqu'à 100 fois plus grand lorsqu'il est associé à des métaux nobles tels que les alliages de platine [87]. Bien qu'à plus faible amplitude que les métaux nobles, l'acier inoxydable est également incompatible avec le Nitinol puisqu'il engendre une augmentation significative de sa corrosion [88].

1.3.3.2 Méthodes de caractérisation de la corrosion

La détermination des principaux modes de corrosion anticipés permet de préciser quelle méthodologie devrait être employée pour déterminer la corrosion d'un spécimen. Lors de l'étude de la corrosion, différents paramètres peuvent être évalués tels que la vitesse de corrosion, la cinétique de la corrosion, le type de corrosion, les produits formés à la surface des métaux et l'impact des produits de dégradation. Il existe deux principaux types d'étude générale servant à

évaluer la corrosion, soit le taux de corrosion, et l'analyse de surface incluant ses composantes élémentaires liées à la corrosion. Lors de cette étude, l'analyse de la corrosion a été réalisée par analyses de surface et des composantes élémentaires. Cette dernière technique sera revue plus en détails après le survol du taux de corrosion.

1.3.3.2.1 Taux de corrosion

Le taux de corrosion correspond à la vitesse à laquelle un métal se détériore ou la perte en épaisseur d'un métal suite à sa dissolution. Deux principales techniques servent à la caractérisation du taux ainsi que les paramètres cinématiques de corrosion. La première méthode consiste en des mesures de perte de poids ou l'analyse gazométrique. Ces essais sont utilisés lors de tests d'immersion à long et court terme respectivement. Le taux de corrosion est déterminé à partir du volume d'hydrogène dégagé ou la perte de poids du métal en fonction du temps d'immersion et de la surface du métal exposée [89]. La seconde méthode consiste en la caractérisation électrochimique de la corrosion. Celle-ci peut être réalisée par des études potentiodynamiques et de voltamétrie. Ces techniques reposent principalement sur la capacité de détecter la corrosion d'un métal en observant la réponse d'un transfert de charge électrique (courant électrique) engendrée par une perturbation électrochimique [90].

1.3.3.2.2 Analyses de surface et des composantes élémentaires

Les principaux modes de corrosion affectant les implants chirurgicaux se reflètent en outre par des changements de leur surface. La microscopie électronique à balayage (MEB) couplée à l'analyse de spectrométrie dispersive en énergie (EDS) est l'une des principales techniques utilisées dans l'analyse des composantes élémentaires de surface liées à la corrosion des métaux [90, 91]. Cette technique de microscopie électronique est basée sur la détection des interactions électrons-matière. La MEB a été grandement utilisée dans le cadre de cette étude. Son principe de fonctionnement ainsi que la préparation nécessaire des échantillons

sont décrits ci-dessous et aideront à mieux interpréter les résultats de l'étude de la biocompatibilité du Nitinol.

Principe de fonctionnement du MEB

Le microscope électronique à balayage utilise des lentilles électromagnétiques focalisant un faisceau d'électrons primaires sur un échantillon et un détecteur transformant les électrons réémis (secondaires ou rétrodiffusés) collectés en signal électrique. Par la suite, le signal électrique obtenu est amplifié et sert à moduler l'intensité du faisceau d'électrons servant à produire l'image (Fig. 11A). Cette technique permet l'obtention d'images à haute résolution (1 μ m à 5nm) et d'atteindre un grossissement de 50000x, ce qui représente un grossissement 100 fois supérieur à un microscope optique régulier [84].

La surface des matériaux examinés réémet différents signaux caractéristiques après avoir subi une interaction avec le faisceau d'électrons primaires. Ces électrons ont des énergies spécifiques et produisent différents types d'images captés par le SEM (électrons secondaires ou rétrodiffusés) ou par des instruments et techniques liés à celui-ci (électrons Auger et rayons X). Les *électrons rétrodiffusés* possèdent une énergie moyenne au moins égale à 50% de l'énergie des électrons primaires. Leur détection est fréquemment utilisée dans l'évaluation des variations locales de composition chimique détectées selon les variations du numéro atomique des atomes cibles (variation de Z). Ces électrons permettent aussi l'analyse du relief topographique de l'échantillon selon l'angle formé entre le faisceau d'électrons primaires avec la normale de la surface de l'échantillon (variation de α). Les *électrons secondaires* possèdent une faible énergie produite suite à l'interaction des électrons du faisceau primaire avec les électrons de la couche de valence de l'échantillon. Ils sont utilisés pour évaluer le relief de l'échantillon en produisant des images de contraste topographique avec une résolution spatiale élevée de l'ordre de quelques nanomètres (nm).

Les *rayons X* et les *électrons Auger* possèdent des énergies très spécifiques selon le numéro atomique (Z) des atomes cibles fournissant les électrons interagissant avec le faisceau d'électrons primaires. Leur détection permet l'analyse chimique élémentaire d'un volume de quelques micromètres cubes (μm^3) ou des premières couches atomiques (1 à 5) de

l'échantillon pour les rayons X et électrons Auger respectivement [84] Par contre, le spectre de rayons X émis ne permet pas de déterminer comment les éléments sont combinés mais bien seulement leur présence.

Observations d'échantillons au MEB

L'examen MEB permet d'observer directement les échantillons ce qui fournit des informations sur leur surface, en particulier en ce qui concerne leur morphologie et le type de corrosion subi [91]. L'EDS permet la microanalyse chimique lorsque le MEB est couplé à un spectromètre de rayons X (Fig. 11B). Les images et les spectres de rayons X obtenus permettent de caractériser la composition élémentaire de quelques micromètres cubes d'échantillon ou de produire des images montrant la répartition spatiale (cartographie) qualitative ou semi-quantitative des éléments de surface [84].

Les échantillons métalliques ne requièrent aucune préparation particulière autre que leur nettoyage avant l'observation au MEB. La présence de débris et contaminants est un problème fréquent diminuant la qualité des images obtenues. L'utilisation d'un nettoyeur à ultrasons est recommandé pour le nettoyage des surfaces [92]. Puisque les échantillons ont besoin d'être des conducteurs électriques pour être observés, la présence excessive de débris ou produits de corrosions résistants au nettoyage peuvent être rendus conducteurs par métallisation en recouvrant l'échantillon d'une fine couche (10-20 nm) de métal (tel que l'or ou l'argent) ou de carbone (Fig. 11C) [84, 92].

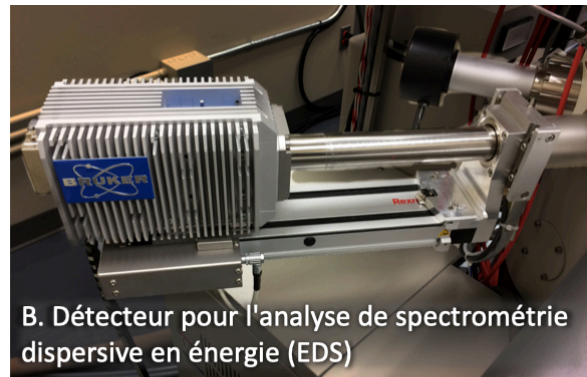
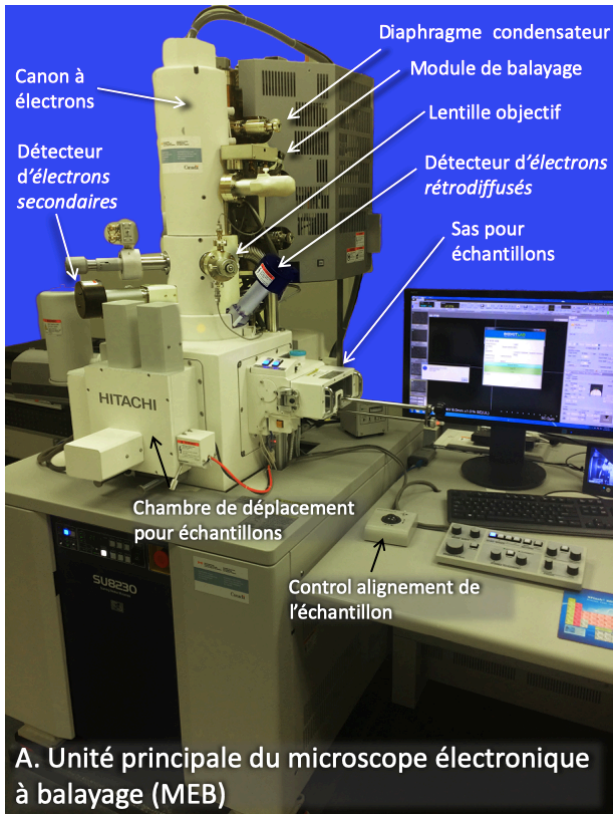


Figure 11. Vue d'ensemble d'un microscope électronique et principaux détecteurs disponibles à l'École de Technologie Supérieur (ÉTS) et utilisés dans le cadre de cette étude.

- A. *Vue générale de l'avant de l'équipement d'un microscope électronique à balayage (MEB) de marque Hitachi, modèle SU8230.*
- B. *Vue du derrière du SEM couplé à un spectromètre de rayons X (EDS) de marque Bruker, modèle XFlash 5060F.*
- C. *Exemple de préparation d'échantillons de fils métallique minéralisés avec l'argent et fixés sur un pied permettant son introduction dans le sas du SEM.*

1.3.3.2.3 Évaluation du pouvoir corrosif des solvants

La teneur en ions métalliques dissous dans un solvant peut être déterminée par spectroscopie de masse à plasma et à couplage inductif (ICP-MS). Lorsqu'un métal est laissé en solution, les différentes concentrations des métaux relâchés donnent des informations sur le degré de corrosivité du solvant et sont corrélées avec le degré de corrosion [91].

1.3.3 Minimisation de la toxicité des implants

La corrosion des implants chirurgicaux est un réel problème clinique qui doit être évalué et pris en considération avant l'utilisation *in vivo* d'un nouvel implant. Tel que discuté plus tôt, la sélection d'un matériau résistant à la corrosion doit être priorisé. Lors du choix d'un alliage, les éléments métalliques inertes ou normalement présents dans le corps sous forme d'oligo-éléments devraient être priorisés. De plus, le procédé de fabrication devrait minimiser les facteurs de risque de corrosion [72, 81].

L'utilisation de différents métaux implantés dans la même région du corps devrait être évitée afin d'éliminer les risques de corrosion galvanique. Pour le même alliage, l'utilisation du matériel provenant du même lot de production devrait être favorisée afin d'éviter des variations dans la composition de l'alliage. Pour terminer, la manipulation des implants devrait être réalisée avec un grand soin afin d'éviter d'endommager leur surface [67].

1.3.4 Propriétés mécaniques des implants

Les implants chirurgicaux servent principalement à pallier la perte du support mécanique d'un tissu endommagé en vue de sa guérison. Ils ont peu ou pas de fonctions biologiques. D'un point de vue clinique, les propriétés mécaniques d'un biomatériau est l'aspect le plus important suivant sa biocompatibilité.

Un biomatériau possédant des propriétés mécaniques se rapprochant le plus possible de celles des ligaments devrait être priorisé lors de la conception d'un implant ligamentaire. De nombreux problèmes liés aux chirurgies orthopédiques réalisées chez les espèces animales de grande taille (bovins et équins) sont liés à une rupture prématurée des implants suite à leur surcharge associée à la résistance insuffisante du matériel (seuil d'écoulement; ce qui représente la contrainte pouvant être appliquée avant que le matériel se déforme de manière permanente), une rupture par fatigue et à une rigidité inadéquate (capacité d'un matériau à retrouver sa forme initiale après avoir été soumis à une contrainte) du matériau par rapport aux composantes biologiques à remplacer.

1.3.4.1 Contrainte et déformation

Lorsqu'un matériau est soumis à des forces extérieures, les particules élémentaires réagissent en exerçant elles-mêmes des forces les unes sur les autres appelées contraintes (σ). La contrainte de tension est définie par le rapport entre la force appliquée (F) et la surface (S) :

$$\sigma = \frac{dF}{dS} \quad F = \int \sigma dS$$

Les contraintes auxquelles un matériau est soumis engendrent un changement de forme de celui-ci appelé déformation (ε). La déformation peut être réversible, c'est-à-dire élastique, ou irréversible, c'est-à-dire plastique. La déformation de tension est définie par le rapport entre l'allongement à la longueur initiale (u) :

$$\varepsilon = \frac{dl}{l}$$

Les valeurs de contraintes s'expriment en pascals (1 Pa = 1 N/m²) alors que les déformations sont des grandeurs sans dimensions qui peuvent être exprimées en pourcentage (%).

1.3.4.2 Méthodes de caractérisation des propriétés mécaniques

Pour être en mesure de choisir un matériau et prédire son comportement lorsqu'il sera utilisé comme implant, ses caractéristiques fonctionnelles et sa structure doivent être connues. Pour déterminer ses valeurs, des essais normalisés pendant lesquels des forces produisant des contraintes simples et connues de déformations sont appliquées au matériau peuvent être réalisés.

La caractérisation des propriétés mécaniques est communément réalisée par des essais de traction, compression, flexion et dureté. Pour assurer un caractère reproductible, des organismes internationaux tels que l'*American Society for Testing and Materials* (ASTM) et l'*International Standardization Organization* (ISO) normalisent ces essais.

1.3.4.2.1 Essai de traction

L'essai de traction est le test de caractérisation mécanique le plus fréquemment utilisé en ingénierie. Celui-ci a été utilisé afin de caractériser les changements des caractéristiques mécaniques du Nitinol de cette étude. L'essai de traction consiste à soumettre un spécimen à une traction mesurée par un dynamomètre et d'évaluer son allongement à l'aide d'un extensomètre. Les spécimens utilisés sont sous forme d'éprouvettes ou de fils que l'on fixe par les deux extrémités sur la machine de traction (Fig. 12A). Celle-ci comporte un bâti rigide avec une traverse fixe et une traverse mobile. Chacune des extrémités du spécimen est fixées sur une des deux traverses (Fig. 12B) [84].

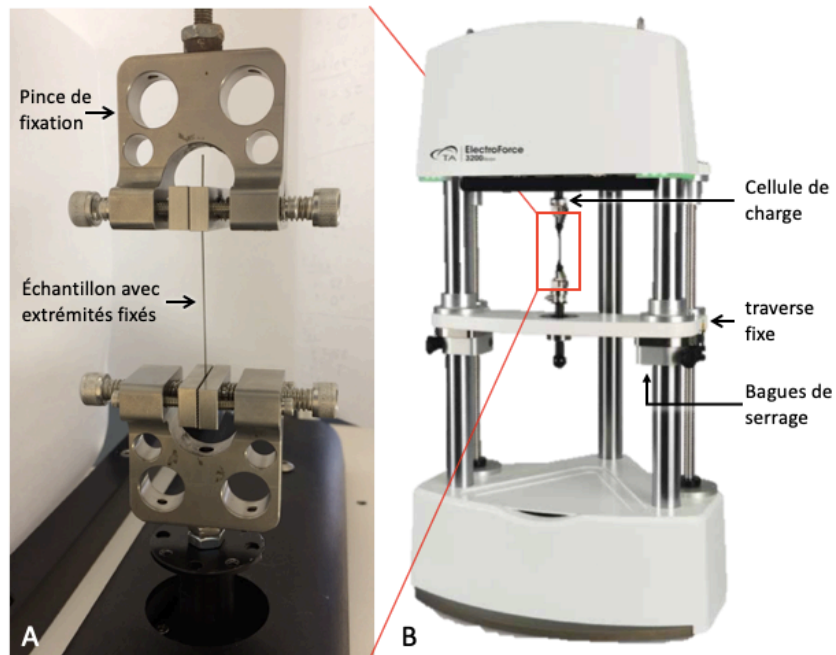


Figure 12. Vue d'ensemble d'une machine pour tests mécaniques en traction disponible à l'hôpital Sacré-Cœur de Montréal et utilisée dans le cadre de cette étude.

A. *Système d'attache pour un spécimen. Les deux extrémités du brin à tester sont maintenues en place à l'aide de pinces de fixations. Celles-ci sont elles-mêmes fixées sur les deux transverses de la machine à traction.*

B. *Vue générale de l'équipement d'une machine pour tests mécaniques de marque Bose, modèle ElectroForce 3200 Series III.*

Image de la machine pour tests mécaniques (11B) modifiée d'après la brochure de ElectroForce (<https://www.tainstruments.com/wp-content/uploads/BROCH-EF-LF-EN.pdf>)

Les caractéristiques mécaniques de base obtenues d'un essai en traction comprennent le *module d'Young* (E ; constante de proportionnalité entre la contrainte et la déformation lorsque le matériau suit la loi de Hooke), la *limite d'élasticité* (σ_e ; valeur de la contrainte lorsque le matériau s'éloigne de la loi de Hooke, c'est-à-dire à l'apparition de la première déformation

plastique), la *force ultime à la traction* (UTS; contrainte maximale atteinte durant l'essai de traction), l'*allongement à la rupture* (Elu; allongement maximal avant la rupture) et l'*énergie de déformation* (W; l'énergie dépensée pour rompre l'échantillon correspondant à l'aire sous la courbe de déformation-contrainte) [84]. Toutes ces propriétés à l'exception du module d'Young sont influencées par la microstructure du matériau et résultent ainsi de sa composition, son processus de fabrication et les traitements subis par la suite [67]. L'annexe II, intitulée terminologie des caractéristiques mécaniques, présente les principales caractéristiques provenant des essais en traction utilisées dans la caractérisation du Nitinol tel que décrit dans les standards ASTM F-2516-14.

1.3.4.3 Propriétés mécaniques viscoélastiques et élasto-plastiques

La capacité d'un matériau à présenter un comportement similaire au tissu à remplacer aura une profonde influence sur les performances de celui-ci en tant qu'implant. Dans le cadre de la conception d'un implant destiné à être utilisé comme prothèse ligamentaire, il est théoriquement recommandable de privilégier des biomatériaux qui présentent des propriétés mécaniques se rapprochant des caractéristiques viscoélastiques des ligaments intacts [93]. Celles-ci sont résumées dans ces prochaines lignes et ont motivé le choix du Nitinol comme matériau de prothèse ligamentaire.

1.3.4.3.1 Relation temporelle entre contrainte et déformation

Lors de la déformation d'un ligament suite à une contrainte en traction, l'eau qu'il contient s'échappe de celui-ci. La vitesse de déformation d'un ligament affecte la quantité d'eau pouvant s'échapper, ce qui lui confère ses propriétés viscoélastiques [94]. Les matériaux viscoélastiques présentent une combinaison de comportements à la fois élastique et visqueux. Le comportement élastique linéaire suit la loi de Hooke, c'est-à-dire que la contrainte (σ) est proportionnelle à la déformation (ϵ). Contrairement aux matériaux purement élastiques, un

comportement visqueux sous contrainte de cisaillement est observable et influencé par la viscosité du matériau (η) et la vitesse de déformation unidimensionnelle (dt) [75]. Le caractère unique d'un matériau viscoélastique est la relation temporelle qui existe entre sa contrainte et sa déformation. [75] Cet effet a été démontré sur la majorité des ligaments dont le LCCr [73].

1.3.4.4 Absorption d'énergie : hystérésis et amortissement

Les matériaux viscoélastiques et élasto-plastiques ont la capacité d'absorber de l'énergie (travail) lors de leur déformation, ce qui leur donne une excellente capacité d'absorption d'impact. Lors de leur déformation, le travail total peut être dissipé sous forme de chaleur ou stocké élastiquement [95]. Cela permet à une force d'impact maximale d'être réduite jusqu'à un facteur de deux par rapport à un matériau purement élastique [75]. Le cartilage articulaire et les ligaments sont d'excellents amortisseurs naturels et ont une action tampon lors de choc pour les os du fémur et du tibia [72].

Pendant la charge et la décharge d'un matériau viscoélastique ou élasto-plastique à vitesse constante, les courbes de chargement et de déchargement ne coïncident pas et forment une boucle d'hystérésis (Fig. 13). L'aire sous cette courbe représente l'énergie de déformation (W) dissipée sous forme de chaleur ou par frottement interne. Lorsqu'un matériau est déformé et retourne à sa configuration d'origine, l'énergie emmagasinée après un cycle complet est considérée comme nulle (énergie d'amortissement) [75].

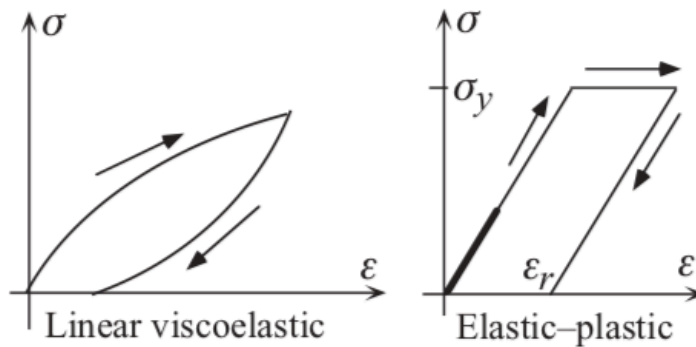


Figure 13. Courbe de déformation-contrainte pour une déformation à vitesse constante suivi d'une décharge.

Reproduit à partir du livre Viscoelastic Materials, Roderic Lakes, page 2[75], droit d'auteur (2009), avec la permission de Cambridge University Press à travers PLSclear.

La courbe de gauche illustre le comportement d'un matériau viscoélastique. La courbe de droite illustre le comportement d'un matériau élasto-plastique « idéal » avec une déformation jusqu'à sa limite d'élasticité (σ_y) puis sa décharge engendrant une élongation résiduelle (ϵ_r).

1.4 Nitinol

L'importance de la biocompatibilité chimique et mécanique mise en évidence dans la section précédente font partie des principaux facteurs qui ont été pris en compte dans le choix du Nitinol comme biomatériau pour la conception de la prothèse du LCCr.

Cette section fera un survol des études de biocompatibilité du Nitinol en milieu physiologique. Plus spécifiquement, la corrosion du Nitinol et de ses principales composantes élémentaires ainsi que son comportement mécanique seront revus afin de déterminer son potentiel comme prothèse ligamentaire en milieu synovial.

Le Nitinol est un alliage à mémoire de forme super élastique constitué d'un alliage de nickel et titane (Nitinol, symbole chimique NiTi) [21]. Le nom Nitinol provient de la composition de son alliage (Ni pour nickel et Ti pour titane) et de son lieu de découverte, le *Naval Ordnance Laboratory*. Les propriétés de mémoire de formes se réfèrent à sa capacité à retrouver une forme prédéfinie après être chauffé. Le Nitinol possède également des propriétés élasto-plastiques suite à une déformation réversible via un mécanisme de transformation de phases. En plus de sa super élasticité, le Nitinol possède une bonne résistance à la fatigue et la corrosion [67].

Près de 20 ans après sa première utilisation médicale, suite à son approbation par le US *Food and Drug Administration* (FDA) en 1990, son emploi est devenu très populaire. Son utilisation a été décrite dans plusieurs spécialités incluant l'otorhinolaryngologie, l'ophtalmologie, la chirurgie générale, la cardiologie, et en chirurgie orthopédique [96-106].

1.4.1 Composition chimique

Le Nitinol comporte deux types d'atomes, le nickel et le titane. Ces différents types d'atomes peuvent agir comme des défauts ponctuels dans la structure cristalline du Nitinol et provoquer une distorsion de celle-ci. Cette distorsion permet de rendre l'alliage de Nitinol plus fort que n'importe lequel de ses deux constituants seul [107]. Pendant la transformation de phase du Nitinol permettant ses propriétés élastiques, les atomes glissent les uns sur les autres mais ne sont pas déplacés. Cela lui confère des propriétés mécaniques élasto-plastiques se rapprochant des ligaments [108].

Le Nitinol destiné à être utilisé comme prothèse chirurgicale doit correspondre aux standards de « qualité médicale ». Actuellement, cette appellation est sous la responsabilité des standards ASTM qui régit l'exactitude des alliages de Nickel et Titane utilisés comme dispositifs

médicaux et implants chirurgicaux (ASTM F2063)³. Cette norme spécifie la composition chimique acceptable, les tolérances de température de transformation, la microstructure de base (taille des grains et teneur en inclusions et défauts) ainsi que les propriétés mécaniques. Le Nitinol utilisé dans cette étude était de qualité médicale et répondait à ces normes.

La majorité des alliages de Nitinol disponibles commercialement sont formés de nickel et titane avec un ratio atomique de 50% pour chacun des deux éléments. Cela représente un ratio d'environ 55% de nickel par poids de titane. Les standards ASTM exigent que le Nitinol fabriqué pour les dispositifs médicaux et les implants chirurgicaux contiennent 54,5% à 57,0% en poids de nickel par rapport au titane, sans ajout d'autres éléments d'alliage intentionnel (ASTM F2063-18). Un changement du ratio nickel:titane ou l'incorporation d'impuretés dans l'alliage peut diminuer drastiquement sa température de transformation de phase et ainsi changer ses propriétés mécaniques incluant son élasticité [109]. De plus, la présence d'impuretés a le potentiel de diminuer la biocompatibilité de l'alliage [110].

1.4.2 Biocompatibilité chimique

La biocompatibilité de l'alliage de Nitinol est généralement acceptée comme étant excellente. C'est pour cette raison qu'il est utilisé pour concevoir différents types d'implants humains et vétérinaires [111, 112]. L'environnement auquel les implants de Nitinol sont soumis les prédispose quand même à la formation de piqûres et à la corrosion par crevasses [85]. La corrosion *in vivo* de fils de Nitinol est rapportée [113, 114]. La corrosion des brins formant un tuteur entraîne des fissures de contrainte, ce qui éventuellement peut amener à la défaillance du matériel par rupture (Fig. 14) [113].

³ ASTM F2063-18, Standard Specification for Wrought Nickel-Titanium Shape Memory Alloys for Medical Devices and Surgical Implants, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2018, www.astm.org

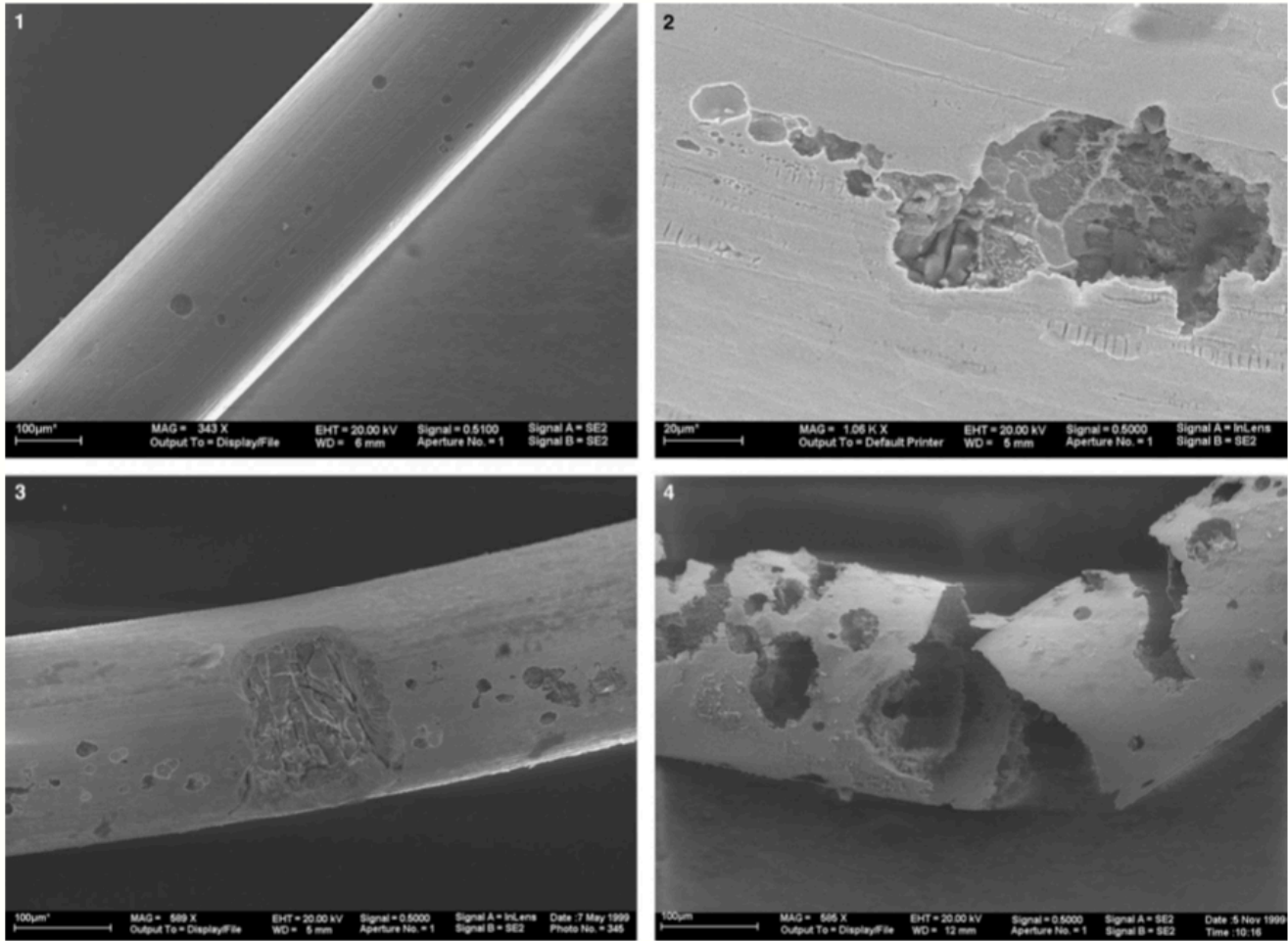


Figure 14. Images prises par MEB de fils de Nitinol provenant de tuteur endovasculaire démontrant des signes de corrosion.

D'après Carsten Heintz, Gunnar Riepe, Lars Birken, et al, Journal of Endovascular Therapy (volume 8/3) pp. 248-253[113], droit d'auteur © 2001 par SAGE Publication. Réimprimé avec l'autorisation de SAGE Publications, Inc.

1. *Grossissement de 343x d'un segment d'un fil de Nitinol laissé in vivo pour 16 mois. Plusieurs fosses de différentes tailles sont observables à sa surface.*
2. *Grossissement de 1060x d'un fil de Nitinol laissé in vivo pour 21 mois. Une fosse de forme irrégulière est visible à la surface avec la présence d'un motif de corrosion tacheté sur sa périphérie.*

3. *Grossissement de 589x d'un segment fil de Nitinol laissé in vivo pour 34 mois. Un large défaut est visible avec plusieurs fissures ainsi que des piqûres et fosses irrégulières. Le fil commence également à prendre une allure pliée.*
4. *Grossissement de 585x d'un fil de Nitinol démontrant une désintégration complète (rupture) d'une partie de son corps après 9 mois d'incubation.*

1.4.2.1 Biocompatibilité des éléments de l'alliage

Puisque la corrosion du Nitinol rend possible la dissolution de composés de nickel et de titane pouvant être toxiques, l'effet de ces composants élémentaires et de leurs principaux oxydes sur le milieu articulaire doit être revu avant d'avoir recours à son utilisation en milieu articulaire [115].

1.4.2.1.1 Titane (Ti)

Il n'existe actuellement pas d'apport alimentaire tolérable ou estimé pertinent pour le titane et son oxyde. Le titane est peu absorbé et peu retenu dans le corps par les animaux. La principale source d'exposition du titane provient des aliments, qui compte pour près de 99% de son apport. Certains aliments peuvent démontrer des niveaux de titane très élevés particulièrement s'ils proviennent de sols contaminés par des engrais utilisant du titane [116]. La principale source de dioxyde de titane chez les humains est également l'apport alimentaire. Celui-ci est le pigment le plus largement utilisé dans le monde alimentaire et sa concentration peut atteindre 16000 mg/kg dans certaines nourritures [117]. Le titane provoque moins de réactions d'hypersensibilité chez les humains que plusieurs autres métaux tels que le nickel ce qui rend sa biocompatibilité systémique généralement considérée comme bonne [118]. En contrepartie, le dioxyde de titane provoque des signes de toxicité associés à des dommages rénaux et hépatiques après son administration orale à une dose de 5 g/kg [119][120].

Les études sur la biocompatibilité cellulaire du titane (Ti) pure indiquent que sa présence dans différents tissus est en général bien tolérée [121-124]. Pour sa part, le dioxyde de titane semble plus problématique. De nombreuses études ont démontré la présence de toxicité à son principal oxyde, le TiO_2 , dans des modèles animaux ainsi et que dans des cultures cellulaires humaines [120]. Quelques données sont disponibles concernant leurs possibles effets dans un milieu articulaire.

L'effet *in vitro* a été évalué sur plusieurs types de cultures cellulaires avec des résultats différents selon la lignée cellulaire. Les principales études portant sur des cellules se retrouvant un milieu articulaire sont décrites ci-dessous. Au cours d'investigations, le titane n'a pas démontré de toxicité envers les fibroblastes synoviaux à faible dose mais à concentrations plus élevées a affecté négativement le métabolisme des chondrocytes et a démontré un pouvoir toxique envers les fibroblastes synoviaux bovins [125, 126]. Des implants de cartilages commercialement disponibles utilisent des alliages de titane comme biomatériau [127]. L'utilisation de ces alliages de titane en proximité au cartilage ou dans le milieu intra-articulaire ne semblent donc pas relâcher une concentration de Ti assez élevée pour engendrer des signes de toxicité des tissus. Plusieurs études se sont concentrées sur l'effet de la géométrie de la matière de l'alliage de titane et son impact sur le phénotype de chondrocytes et la formation de tissus cartilagineux. Certaines de ces études ont utilisé un modèle *in vitro* bovin. Ils ne rapportent pas de toxicité du titane envers les chondrocytes [128-130]. Pour sa part, le dioxyde de titane n'a pas influencé la survie de synoviocytes [131, 132]. Lors d'études *in vivo*, l'injection intra-articulaire de dioxyde de titane chez des rats a démontré un effet pro-inflammatoire pour les tissus et a endommagé le cartilage [133, 134].

En plus du comportement du titane dans le corps et son effet sur les cultures cellulaires, les protéines sériques et autres biomolécules peuvent influencer la toxicité du titane. Le fibrinogène bovin et l'albumine sérique bovine ont démontré un comportement d'absorption de titane directement à partir de sa surface du métal. Par la suite, le titane peut être déplacé dans des tissus environnants dans lesquels une désorption ultérieure des complexes métaux-protéines peut provoquer des réactions adverses. De plus, il a été constaté que le fibrinogène a deux fois plus d'affinité d'adsorption pour le titane que l'albumine sérique [135].

1.4.2.1.2 Nickel (Ni)

La relâche de nickel (Ni) à partir de Nitinol est une question centrale dans l'étude de sa biocompatibilité puisque la moitié de son alliage est composé de ce métal. Ce dernier est connu pour avoir un effet toxique potentiel et induire des réactions d'hypersensibilité. Le nickel est un oligo-élément nécessaire à la vie. L'apport alimentaire quotidien normal de nickel chez l'humain est d'environ 150 à 900 μg (représentant 2.5 à 14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pour un humain moyen de 60 kg) ce qui garde la concentration d'ions de Ni sanguin entre 25 et 67 $\mu\text{g}/\text{L}$ [136]. Les besoins en nickel sont plus importants chez les ruminants [137]. L'apport quotidien de nickel des bovins varie selon leur type d'alimentation qui est en outre grandement influencé par leur type et leur stade de production. La concentration d'ions de Ni sanguin chez les bovins se situe entre 0.93 et 15.70 $\mu\text{g}/\text{L}$ [138]. Le seuil de tolérance maximal chez les bovins pour la consommation de nickel est de 50 mg/kg de matière sèche par jour [139]. Une vache de 550 kg donnant 30 kg de lait peut consommer 3,7 % de son poids vif en matière sèche chaque jour, soit à peu près 20,4 kg, ce qui lui donne un apport alimentaire quotidien maximal de nickel de 1020 mg [139]. Le respect de ce seuil permet d'éviter le développement des troubles métaboliques provoqués directement par la toxicité du nickel ou indirectement par une carence induite à un autre élément [139]. Chez les bovins, des taux systémiques élevés sont associés à de la perte de poids et de la diminution de consommation quotidienne [140]. Chez l'homme, la toxicité du nickel cause des réactions allergiques et est potentiellement cancérigène [141-144].

La toxicité du nickel sur des cultures cellulaires semble varier selon sa concentration et la lignée cellulaire [145, 146]. Dans une étude *in vitro* portant sur 7 lignées cellulaires, les solutions de nickel avec une concentration ne dépassant pas 1,25 mg/L étaient sans danger et celles avec une concentration ne dépassant pas 5 mg/L étaient sans danger pour une des lignées cellulaires selon les critères applicables aux dispositifs médicaux [147]. Les principales études portant sur des cellules se retrouvant un milieu articulaire sont décrites ci-dessous. Une inhibition de la croissance après 4h ainsi que des signes d'effets toxiques significatifs après 48 h ont été observés chez des fibroblastes [148, 149]. La diminution de la viabilité cellulaire était corrélée à une augmentation de la durée d'incubation [148]. Les ions de nickel peuvent

également avoir un effet cytotoxique sur les ostéoblastes à concentration plus faible [150]. Dans différents travaux *in vitro*, le nickel n'a pas démontré de toxicité envers les fibroblastes de lignée synoviale mais a diminué la prolifération des chondrocytes et inhibé la synthèse de protéoglycanes [131, 151]. Lors d'études *in vivo* chez le rat, l'injection intra-articulaire d'un des oxydes du nickel, le nickel sulphide Ni_3S_2 , a engendré le développement de tumeurs malignes des tissus mous chez 85% des animaux [152].

1.4.2.2 Biocompatibilité de l'alliage de Nitinol

Considérant la teneur importante en nickel du Nitinol, la libération de nickel dans le corps est un risque potentiel à son utilisation. Afin de réduire les risques, les comportements en milieux physiologiques de l'alliage de Nitinol doivent être connus, plus particulièrement en ce qui concerne la corrosion.

Lorsque le Nitinol est exposé à des conditions atmosphériques normales, une fine couche protectrice composée essentiellement de dioxyde de titane (TiO_2) se forme sur sa surface [153]. Celle-ci contribue significativement à sa résistance à la corrosion et à sa biocompatibilité en bloquant son oxydation et sa dissolution [108, 154, 155]. La stabilité de la couche protectrice ainsi que la vitesse de transfert des ions métalliques à travers celle-ci sont responsables de la vitesse de dissolution du nickel [156, 157]. Les autres composés formés à la surface du Nitinol existent sous la forme du nickel et de ses oxydes (NiO et Ni_2O_3) et se retrouvent généralement en plus faible quantité [158].

Le patron de libération des ions de nickel et titane à partir de l'alliage de Nitinol varie selon plusieurs critères tels que le fini et les modifications de surface, les traitements thermiques, et de l'utilisation d'une couche de revêtement [159, 160]. Plusieurs études ont démontré les changements dans les propriétés de résistance à la corrosion du Nitinol en fonction de l'état de surface et de l'application d'un traitement de surface [85, 161, 162]. Le Nitinol utilisé dans cette étude pour la production de la prothèse de LCCr a un fini de surface brute (« *as drawn* »). Cela

signifie qu'aucune modification de surface n'a été réalisée après sa fabrication par tréfilage. Ce type de surface présente une résistance moyenne acceptable à la corrosion [112, 157]. Le Nitinol utilisé est également traité thermiquement et considéré entièrement recuit (« *fully annealed* »). Le recuit à haute température du Nitinol permet la formation d'une couche externe épaisse de TiO_2 mais entraîne également une accumulation de nickel dans les strates superficielles de l'alliage. Si la couche passive d'oxyde s'endommage après son implantation, les strates superficielles du Nitinol peuvent agir comme réservoir de nickel facilitant ainsi sa diffusion dans l'environnement physiologique [163].

La biocompatibilité et le comportement corrosif du Nitinol ont été étudiés *in vitro* dans différents milieux simulant l'environnement physiologique. Les principaux milieux testés sont des solutions de saline isotonique ou tamponnée au phosphate, la salive artificielle et le jus gastrique fabriqué. L'incubation du Nitinol dans ces milieux démontre une bonne résistance à la corrosion pour des implants médicaux [162, 164-168].

La majorité des études portant sur la biocompatibilité du Nitinol suggèrent une faible cytotoxicité et génotoxicité [112]. Des études *in vitro* similaires ont été réalisées dans de vrais milieux physiologiques composés de sang humain, sérum de bovin fœtal, de jus gastrique et de bile. Ces tests plus représentatifs des milieux d'implantation du Nitinol sont importants puisque la matière organique (protéines) a un effet important sur la stabilité de la couche passive d'oxydes formée à la surface des matériaux et affecte leur réaction électrochimique [169]. La présence de ces protéines peut diminuer la résistance à la corrosion [170]. Les résultats de biocompatibilité et la résistance à la corrosion du Nitinol dans ces milieux physiologiques simulés sont contradictoires. Certains milieux tel que les fluides gastriques, le sérum bovin fœtal et la salive artificielle engendrent un changement dans le relâchement ou le relargage d'ions de nickel, affectant ainsi la biocompatibilité de l'alliage [165][171-173]. La résistance à la corrosion du Nitinol dans le liquide synovial n'a pas été évaluée. Puisque la dégradation du Nitinol est considérablement influencée par la solution dans laquelle il se trouve, l'extrapolation de sa biocompatibilité dans un liquide contenant seulement des composés inorganiques pourrait ne pas refléter sa réelle résistance à la corrosion en milieu intra-articulaire. Il est possible que le

comportement du Nitinol dans le liquide synovial soit semblable à celui étudié dans le sérum de bovin fœtal. En effet, ce milieu est utilisé comme modèle de liquide synovial lors de tests d'usure de prothèses articulaires [174]. Ce milieu physiologique simulé se rapproche du liquide synovial non seulement par les composés inorganiques qu'il contient, mais également par sa composition en grosse molécules organiques telles que les protéines sériques [171].

Les investigations de cytotoxicité *in vitro* du Nitinol démontrent une réponse cellulaire contradictoire face à cet alliage. Plus particulièrement, sur les cellules présentes en périphérie articulaire, la biocompatibilité avec les ostéoblastes semble favorable mais être mitigée avec les fibroblastes [145, 161, 175]. L'utilisation d'agrafes à base de Nitinol n'ont pas influencé la survie *in vitro* de chondrocytes de lapin [176]. Par contre, le Nitinol pourrait être toxique chez certaines lignées de globules blancs et avoir des effets pro-inflammatoires sur les monocytes [155, 177].

Lors d'études *in vivo*, la biocompatibilité du Nitinol comme implant est bonne [112]. En effet, l'utilisation de cet alliage sous forme endoprothèse vasculaire a été largement étudiée [158]. L'implantation de Nitinol par voie sous-cutanée, intra-osseuse, intra-musculaire et péri-neurale n'a pas démontré de réactions adverses importantes [178-180].

1.4.2.2.1 *Utilisation intra-articulaire du Nitinol*

La littérature sur l'utilisation intra-articulaire du Nitinol est très limitée. Cet alliage est encore peu utilisé dans ce genre d'environnement. L'étude *in vivo* la plus pertinente évaluant le comportement du Nitinol intra-articulaire a été réalisée chez les rongeurs. Des filaments ont été implantés dans des tunnels osseux (fémurs distaux) ainsi que dans l'espace intra-articulaire (grasset) chez 10 rats. Les résultats démontrent une bonne biocompatibilité sans inflammation de la paroi synoviale jusqu'à 8 semaines après l'implantation [181].

Des études cliniques humaines rapportent l'utilisation d'implants intramédullaires composés de Nitinol pour l'arthrodèse des articulations interphalangiennes et métatarso-phalangiennes. Ces implants traversent l'espace articulaire. Ces études démontrent un fort taux

de fusion osseuse et peu de complications [182, 183]. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence puisque l'objectif était de rendre l'articulation non fonctionnelle (arthrodèse). D'autres rapports de cas sont disponibles sur l'utilisation sporadique du Nitinol intra-articulaire. L'utilisation d'agrafes orthopédiques à os lors de fractures intra-articulaires ne semble pas engendrer de complications articulaires [184]. Des guides chirurgicaux de type « *K-wires* » composés de Nitinol ont été laissés en place dans des tunnels osseux dans le fémur de 9 patients lors de complications chirurgicales de reconstruction du LCCr. Ceux-ci ne dénotent pas de complications particulières reliées à l'alliage [185, 186]. Bien que l'utilisation *in vivo* du Nitinol comme prothèse de LCCr n'a pas encore été scientifiquement décrite, certains chirurgiens semblent l'avoir déjà utilisé puisque des complications reliées à cette utilisation ont été rapportées chez des patients humains. Trois rapports de cas ont démontrés des complications importantes reliées à l'utilisation de prothèse de LCCr en Nitinol qui ont nécessité une chirurgie de révision [187, 188].

1.4.3 Propriétés mécaniques

1.4.3.1 Biocompatibilité mécanique

La microstructure du Nitinol a une grande influence sur les propriétés biomécaniques finales de l'alliage. Le Nitinol médical présente deux principales phases cristallines : l'austénite, une phase mère à haute température, et la martensite, une phase à plus basse température. Le comportement mécanique élasto-plastique et les propriétés superélastiques recherchées du Nitinol sont dûs à une transformation de phase appelée transformation thermoélastique martensitique. Cette transformation de phase peut être activée par des variations de température mais aussi par des chargements mécaniques (Fig. 15). Lors de celle-ci, la phase mère de l'alliage, la phase austénitique, est transformée en martensite [189]. Pour être implanté en toute sécurité dans le corps qui comporte une température normale supérieur à 37 ° C, le matériau doit être totalement austénitique à une température supérieure à 32 ° C [190]. Ce qui est important de retenir, est que les propriétés mécaniques du Nitinol dépendent donc de la température de

déformation, que ce soit pour la phase austénite ou martensite, ainsi que la vitesse de déformation appliqué [191, 192].

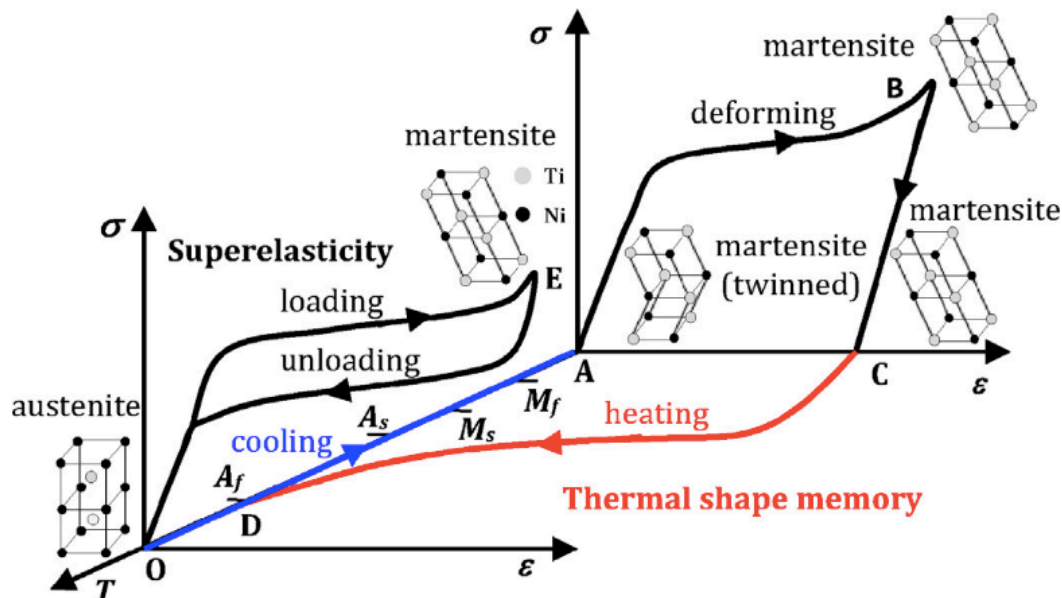


Figure 15. Diagramme contrainte-déformation-température du Nitinol.

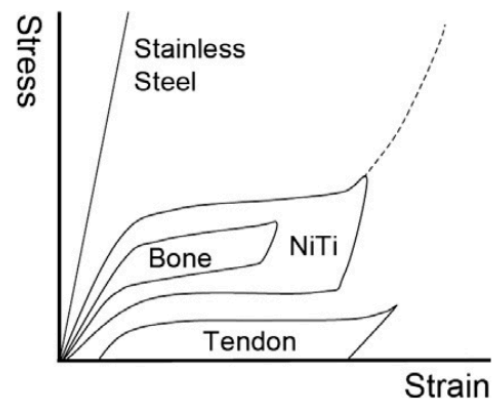
Reproduit à partir de CIRP Annals - Manufacturing Technology,62, Y. Guo, A. Klink, C. Fu, J. Snyder, Machinability and surface integrity of Nitinol shape memory alloy, pages 83 à 86 [193] , droit d'auteur (2013), avec la permission de Elsevier.

Ce diagramme présente les 2 principales phases cristallines du Nitinol (austénite et martensite) et leurs formes cristallines. La transformation martensitique qui unit ces 2 phases est influencée par la température (ligne bleu sur l'axe T et ligne rouge sur le plan des axes T et ε), la vitesse de déformation appliquée (contrainte, axe ε) et peut être déclenchée par un chargement mécanique (stress, axe σ) à différentes températures. La température de transformation et la répartition des phases austénite et martensite sont responsables de certaines des propriétés biomécaniques du Nitinol, dont sa superélasticité (courbe des axes σ et ε débutant au point O) et son comportement mécanique élasto-plastique (plateaux charge/décharge des courbes σ et ε).

Le modulus de Young varie de 30 à 80 GPa, ce qui est plus faible que l'acier inoxydable mais qui s'apparente à l'os cortical. La limite d'élasticité lors de résistance à la traction et la force ultime à la rupture varie entre 200-700 MPa et 800-1500MPa, ce qui est comparable à l'acier inoxydable. La caractéristique la plus attrayante du Nitinol comme matériau de remplacement ligamentaire est sa grande contrainte élastique (*elastic strain*) qui s'approche du 10%. Cette superélasticité lui permettant une excellente capacité d'absorber l'énergie mécanique (absorption de chocs) [22-24]. Ce phénomène mécanique d'hystérésis donne au Nitinol sa biocompatibilité mécanique lui permettant de se rapprocher du comportement mécanique typique des tissus biologiques (Fig. 16) [193].

Figure 16. Diagramme contrainte-déformation du Nitinol comparé à l'acier inoxydable, aux os et aux tendons.

Reproduit à partir du journal Materials Science and Engineering: A, 387/1-2, N.B Morgan, Medical shape memory alloy applications—the market and its products, pages 16 à 23 [41], droit d'auteur (2004), avec la permission de Elsevier.



1.4.3.2 Stabilité propriétés mécaniques

Les variations des propriétés mécaniques du Nitinol après son incubation dans un milieu synovial ou après une implantation intra-articulaire sont inconnues. Les études portant sur la stabilité des propriétés mécaniques du Nitinol dans d'autres environnements physiologiques simulés tel que la salive artificielle et le sérum bovin fœtal ont démontré des résultats contradictoires. L'incubation peut avoir une incidence sur la résistance ultime à la rupture et l'élasticité de cet alliage, et la déformation permanente peut augmenter jusqu'à 15% après 4 mois d'incubation [194].

2 Problématique, objectifs et hypothèses

2.1 Problématique

Tel que présenté, un traitement chirurgical doit être préconiser lors de rupture du LCCr chez le bovin. Les techniques chirurgicales actuelles présentent cependant des limites importantes en ce qui concerne les implants utilisés et leur mise en place. En effet, le remplacement du LCCr bovin demeure une chirurgie difficile avec un pronostic réservé, notamment en raison d'une rupture prématurée fréquente des implants ligamentaires [18, 20]. À ce jour, aucune étude n'a utilisé un implant ligamentaire synthétique pour le remplacement du LCCr bovin avec un comportement biomécanique similaire à celui des ligaments intacts. Un nouvel implant en Nitinol, avec des propriétés biomécaniques similaires au LCCr natif, aurait le potentiel d'améliorer le pronostic chirurgical de la condition étant donné l'objectif principal de rétablir une stabilité articulaire adéquate.

Les deux principaux éléments à prendre en compte lors du développement d'une nouvelle prothèse articulaire sont la biocompatibilité du matériau utilisé et ses propriétés mécaniques. La résistance à la corrosion et la stabilité des propriétés mécaniques du Nitinol dans le milieu intra-articulaire ou le liquide synovial ne sont actuellement pas connus. De plus, la stabilité des propriétés mécaniques du Nitinol dans des environnements physiologiques simulés reste controversée. Il est donc indispensable de bien comprendre la résistance à la corrosion du Nitinol dans le liquide synovial avant son utilisation chirurgicale au sein d'une articulation.

Finalement, un problème important réside dans la technique d'implantation chirurgicale et son potentiel impact sur la stabilité articulaire finale. Quoique peu de techniques chirurgicales n'ait été décrites chez les bovins, aucune donnée objective est disponible et il y a un absence de consensus sur quelle technique chirurgicale doit être préconisée. On note donc un besoin de d'évaluer quelle technique chirurgicale devrait être préconisée en plus d'évaluer le potentiel d'une nouvelle prothèse ligamentaire en Nitinol.

2.2 Objectifs

L'objectif global de cette étude est de développer une option chirurgicale viable et sécuritaire, par la création d'une nouvelle prothèse ligamentaire composée de brins de Nitinol super-élastique tressés, pour le remplacement intra-articulaire du LCCr suite à sa rupture chez le bovin. Ceci dans le but d'améliorer le pronostic présentement réservé du traitement chirurgical du LCCr chez les grands animaux.

Cet objectif est divisé en deux volets, exposés ci-dessous, qui sont adressés séparément en deux articles distincts afin de déterminer si la prothèse tubulaire composée de brins de Nitinol tressés est une option chirurgicale viable comme prothèse ligamentaire intra-articulaire.

- A) Le premier objectif de l'étude est de déterminer la stabilité des propriétés mécaniques après l'incubation de brins Nitinol qui seront utilisés pour la conception de la prothèse et d'évaluer leur biocompatibilité. Plus précisément :
 - a. Évaluation *in vitro* du Nitinol et caractérisation de ses propriétés mécaniques (taux d'élongation, charge ultime à la rupture, raideur à différents taux d'élongation et énergie à la rupture) après son incubation jusqu'à 24 semaines dans du liquide synovial.
 - b. Caractérisation de la morphologie de surface du Nitinol, de sa résistance à la corrosion et de sa biocompatibilité intra-articulaire après son incubation jusqu'à 24 semaines dans du liquide synovial.

- B) Le deuxième objectif de cette étude est de déterminer si la nouvelle prothèse de Nitinol a le potentiel d'améliorer les résultats chirurgicaux présentement insatisfaisants avant son utilisation clinique. Plus précisément :
 - a. Comparer la stabilité angulaire et translationnelle *ex vivo* de grassets bovins ayant subi un remplacement du LCCr suite à sa rupture par la nouvelle prothèse tressée en Nitinol utilisant deux techniques de stabilisation et la technique chirurgicale présentement utilisée en clinique utilisant le nylon.

- b. Déterminer la technique chirurgicale de remplacement suite à la rupture LCCr qui confère au grasset *ex vivo* affecté la stabilité angulaire et translationnelle la plus fidèle de celle d'un grasset de bovin avec une LLCr intact.

2.3 Hypothèses

- A) Concernant le premier objectif de l'étude, nous avons émis l'hypothèse que le Nitinol pourra être utilisé comme prothèse intra-articulaire du LCCr chez les bovins. Plus précisément :
 - a. Les propriétés mécaniques du Nitinol ne seront pas affectées par son incubation dans un milieu articulaire simulé.
 - b. La résistance à la corrosion du Nitinol sera favorable à sa biocompatibilité dans le liquide synovial.

- B) Concernant le deuxième objectif de l'étude, nous avons émis l'hypothèse que la reconstruction du LCCr à l'aide de la nouvelle prothèse de Nitinol a le potentiel d'améliorer le traitement chirurgical lors de rupture du LCCr chez le bovin. Plus précisément :
 - a. Son utilisation dans un modèle *ex vivo* de grasset bovin avec un LCCr rupture assurera une stabilité articulaire similaire à celle d'un grasset intact.
 - b. La technique chirurgicale fémorotibiale isométrique (os-ligament-os) pour la reconstruction du LCCr confèrera au grasset avec un LCCr rupturé une stabilité articulaire qui ressemblera le plus à celle du grasset intact.

3 Mise en situation des articles dans le mémoire

Les principaux résultats de ce projet de maîtrise seront présentés sous forme de deux articles scientifiques qui se trouveront dans les Chapitres 4 et 5. Ces articles permettront de répondre aux objectifs et aux hypothèses de recherche préalablement établies. Ces articles appuieront l'intégration d'une nouvelle prothèse ligamentaire composée de brins de Nitinol tressés dans le traitement de blessure orthopédiques chez les grands animaux tel que pour le remplacement intra-articulaire du LCCr.

D'abord, dans l'article I présenté au Chapitre 4, la biocompatibilité, déduite de la caractérisation de surface associée à la cartographie chimique et à la résistance à la corrosion, ainsi que la stabilité des propriétés mécaniques du Nitinol est décrite après six mois d'incubation dans du liquide synovial biologique bovin. Le Nitinol utilisé dans cette étude est classé de qualité médicale et est considéré comme le biomatériau de base pour la conception de la prothèse du LCCr. Cet article permettra d'apprécier les impacts du milieu synovial sur la résistance à la corrosion du Nitinol ainsi que l'apport que la matière organique peut avoir dans le cadre de l'investigation de la résistance à la corrosion en milieu physiologique. Ces résultats permettront d'apporter de nouveaux éléments de discussion en lien avec la biocompatibilité du Nitinol en milieu synovial précédemment décrits à la deuxième section du Chapitre 1. De plus, les annexes III et IV, respectivement intitulées analyses morphologies de surfaces complémentaires et analyses déformation-contraintes complémentaires, présentent l'ensemble des images obtenues par MBE de l'analyse de biocompatibilité et les courbes des tests de tensions du Nitinol avant et après son incubation, et ce, pour les différents fluides et périodes d'incubation.

Le deuxième article présenté à l'intérieur du Chapitre 5 portera sur le développement d'une nouvelle option chirurgicale en utilisant la nouvelle prothèse composée de brins de Nitinol tressés comme remplacement du LCCr. Afin de déterminer la technique chirurgicale qui confère une stabilité articulaire la plus proche de celle d'un grasset intact, une analyse de la stabilité articulaire avant et après le remplacement du LCCr issue d'une évaluation biomécanique *ex vivo*

avec des grassets bovins sera réalisée. Cette méthodologie permet de déterminer l'impact du type de prothèse ainsi que de la technique de stabilisation employée sur la stabilité angulaire et translationnelle du grasset. Ces résultats permettront d'aider à discriminer la meilleure prothèse et technique chirurgicale de correction du LCCr bovin précédemment décrits à la première section du Chapitre 1. De plus, l'annexe V, intitulée méthodologie du banc d'essais de stabilité articulaire, présente la création du banc d'essais ainsi que la méthodologie employée de façon plus approfondie et complémentaire à l'article II. L'annexe VI, intitulée images complémentaires de stabilité articulaire, présentent un échantillon représentatif des images obtenues lors des tests de stabilité angulaire lors de l'étude.

4 Article I

Biocompatibility and Mechanical Stability of Nitinol as Biomaterial for Intra-Articular Prosthetic Devices.

Article soumis au journal :

Materialia, publié au nom de *Acta Materialia*, Inc.

No. de Ref.: MTLA-D-19-0044

Auteurs :

Caroline Constant^a, DMV; Sylvain Nichols^a, DMV, MS, DACVS; Éric Wagnac^{b,c}, BIng, MscA, PhD; Yvan Petit^{b,c}, BIng, MScA, PhD; André Desrochers^a, DMV, MS, DACVS; Vladimir Braïlovski^{b,c}, MIng, PhD

^aDepartment of Clinical Sciences, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Montréal, 3200 Sicotte, St-Hyacinthe, QC J2S 2M2, Canada.

^b Department of Mechanical Engineering, École de Technologie Supérieure, Montréal, 1100 Notre-Dame St W, Montreal, QC H3C 1K3, Canada

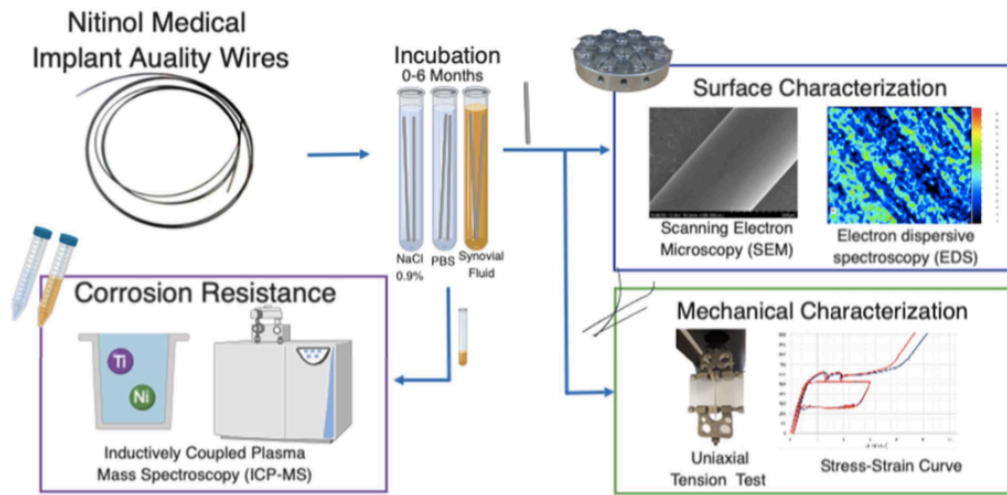
^c Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 Boul Gouin O, Montréal, QC H4J 1C5, Canada

4.3 Abstract

Anterior Cruciate Ligament (ACL) disruption is a common injury in human and veterinary medicine. Currently used surgical implants do not possess the same tensile properties as intact ACL. Nitinol, a superelastic alloy of nickel and titanium, could be a suitable intra-articular prosthesis. However, its behavior in synovial fluid is unknown. The objectives of this project are to evaluate the corrosion and mechanical properties of Nitinol strands after incubation in synovial fluid.

For comparative analysis, Nitinol strands (n=192) were incubated in synovial fluid, physiologic saline (NaCl), and phosphate-buffered saline (PBS) for 1, 3 and 6 months. Corrosion resistance was evaluated by measuring the dissolved content of metallic ions using inductive coupled plasma mass spectroscopy and by characterizing the material surface using scanning electron microscopy and electron dispersive spectroscopy. The tensile mechanical properties were evaluated before and after each incubation period. A two-way ANOVA and a Tukey post-hoc tests were used to compare the mean differences between groups. SEM showed mild changes such as increased porosity, with deeper holes and corrosive pits, after 6 months of incubation in synovial fluid. EDS showed similar titanium, nickel and oxide layer distributions and intensities on all surfaces. Ultimate tensile strengths and total elongations were not affected by incubation ($p>0.5$). However, lower and upper plateau strengths, along with residual elongations, increased slightly following incubation in synovial fluid ($p=0.001$). These results showed that the incubation of Nitinol in synovial fluid does not significantly affect its surface composition but induces mild changes in its surface morphology and its mechanical properties. Therefore, Nitinol appears to be safe for intra-articular use.

Figure 17. Graphical Abstract for the manuscript "Biocompatibility and Mechanical Stability of Nitinol as Biomaterial for Intra-Articular Prosthetic Devices."



4.3.1 Keywords

Nitinol; corrosion; biocompatibility synovial fluid; biomaterial

4.3.2 Abbreviations

ACL: anterior cruciate ligament

Ni: nickel

Ti: titanium

NaCl: physiologic saline

PBS: phosphate-buffered saline

ICP-MS: inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy

SEM: Scanning electron microscopy

EDS: electron dispersive spectroscopy

UTS: Ultimate Tensile Strength

LPS: lower plateau strength

UPS: upper plateau strength

ELr: residual elongation

Elu: uniform elongation

4.4 Introduction

Disruption of the anterior cruciate ligament (ACL) is a common human orthopedic injury. Risk factors for ACL disruption include sport, with a higher incidence among professional and amateur athletes, and the female gender. Annual incidence can reach 4% of professional athletes [195]. Treatment commonly involves surgery, which leads to significant time lost from work and sports. This condition is also common in veterinary medicine. Disruption of the ACL is the most frequent orthopedic injury in dogs and represents 21 to 33% of problems originating from the stifle in cattle [8-11].

The goal of surgical ACL reconstruction is to restore joint stability and mimic normal kinematics to reduce the risk of degenerative changes that can develop within the joint. The clinical advantages of artificial ligaments in ACL reconstruction include an easier surgical technique, no donor site morbidity, and earlier return to normal activity. Different materials have been employed as synthetic graft or as an aid for biological grafts including carbon fibers, fluorocarbon resin, polypropylene, Dacron, and polyester [18, 20, 65]. Despite the recent experimental studies, the implantations of these materials are still often associated with premature rupture, inappropriate immunological responses, synovitis, osteoarthritis, chronic effusions, and recurrent instability. Furthermore, they are also sometime difficult to manipulate in surgery [63-65]. Currently, no commercially available prosthesis mimicking native human ACL or possessing similar tensile properties similar to those from large animals ACL are available.

The criteria for selecting materials intended for ligament prostheses are (1) high biocompatibility with tissues (cartilage, joint capsule, bone) and mild to minimal induction of inflammatory or toxic response, (2) mechanical properties (plateau-like hysteretic and viscoelastic behavior) as similar as possible to those of native ligaments, and (3) economically viable manufacturing and processing techniques [196].

Biomaterial that can exhibit similar mechanical properties to native ACL should therefore be prioritized for prosthesis design [93].

The chosen biomaterial should have hysteretic properties allowing enough shock absorption energy in order to tolerate the average impacts on the ACL during weight bearing and walking motion. Furthermore, the shock absorption is vital in preventing knee joint cartilage lesions from bone impacts which could lead to osteoarthritic degenerative changes.

The elastic modulus of the prosthetic material should favor good elastic assets capable of returning it to its original length while generating a substantially constant force similar to native ACL. However, to prevent “over” elastic properties with too much deformation, which can lead to joint instability and abnormal gait, the elastic assets should not be excessive.

The inherent resistance of the material to damage under continuous loading conditions is also fundamental since the prosthesis is expected to undergo sustained loading in vivo. A healthy human ACL will undergo an average of 1 to 2 million cycles per year [197]. Therefore, fatigue strength (the cyclic stress level that enables infinite life on the material) should be maximized.

Metals have traditionally been the primary biomaterials used in orthopedic surgery due to their superior mechanical properties [67]. Nitinol, a functional shape memory alloy of nickel (Ni) and titanium (Ti), could be manufactured to possess the main mechanical properties of native ACL, except for viscoelasticity, which should allow the design of a suitable ACL replacement biomaterial for prostheses. The unique mechanical properties of this metal include high shock absorption potential and superelastic assets. This binding component can stretch at a known or programmable level and can return to its original length while generating a substantially constant force.

4.4.1 Reasons for performing the study

The two primary issues faced when developing a new articular prosthesis using biomaterials are its mechanical properties and biocompatibility.

The stability of the Nitinol mechanical properties in simulated environments remain controversial. The breaking strength and elasticity of this alloy may be affected by incubation,

and permanent deformation can increase by up to 15% after 4 months [194], To assure safety of the prosthesis, these changes should be minimized using an appropriate material processing sequence.

Moreover, the release of titanium ions, and more importantly, of nickel, from Nitinol, can be toxic to humans and animals. The most toxic products released as Nitinol corrodes are nickel and its oxides (NiO and Ni₂O₃) [158]. Organic matter, such as proteins found in joint fluid, has a significant impact on the stability of the oxides formed on the material surface and can decrease its resistance to corrosion [171, 198]. To our knowledge, the degradation and the stability of the mechanical properties of Nitinol in synovial fluid have never been investigated, and should be known prior to surgical implantation.

4.4.2 Hypothesis/objectives

The global objective of the project is to determine if a prosthesis made from Nitinol would be a viable surgical option for intra-articular ACL replacement, thus improving current outcomes in order to provide better patient care.

More specifically, the project aims are to determine the mechanical properties (upper plateau strength, lower plateau strength, residual elongation, tensile strength, and elongation to failure as per ASTM F-2516-14) after incubation of Nitinol material to be used for the prosthesis and to evaluate its biocompatibility from surface characterization and resistance to corrosion throughout a 24 weeks incubation period in synovial fluid.

4.5 Materials and Methods

Nitinol strands were incubated in synovial fluid, physiologic saline (NaCl), and phosphate-buffered saline (PBS) for 1, 3 and 6 months. Each group was defined by the test solution (synovial fluid, NaCl, PBS) and time of incubation (0, 1, 3 and 6 months) for a total of 12 groups. Following incubation, corrosion resistance was evaluated by measuring the dissolved

content of metallic ions using inductive coupled plasma mass spectroscopy in the tested solutions and by characterizing the material surface using scanning electron microscopy and electron dispersive spectroscopy. The tensile mechanical properties were evaluated before (non-incubation and after each incubation period and compared between the groups.

4.5.1 Nitinol

Implant quality NiTi alloys (ASTM F2063-12 (Ni 54.7 – 57.0 wt %Ni)) suitable for use in medical devices and surgical implants were analyzed. The strands (n = 192) had a diameter of 0.39 mm and a length of 150 mm; each specimen was fully annealed to provide the superelastic alloy properties (ASTM F2004), with hard black oxide surface finish.

Each specimen (n=16/group) was rinsed in distilled water and acetone, and was identified before being weighed using an analytical balance with a precision of 0.0001g. Following this preparation, the specimens were gas-sterilized using ethylene oxide, one day prior to immersion in a test solution.

Following each incubation period, the retrieved specimens were cleaned with deionized water, rinsed in alcohol, dried, and weighed for a second time. The non-incubated specimens were dipped in test solution and processed as described for the incubated specimens. In each experimental group, all specimens were cut to a 100 mm length for mechanical properties testing, while the shortest parts underwent surface characterization.

4.5.2 Test Solutions

Three test solutions were used for incubation: (1) normal bovine synovial fluid; (2) physiologic saline⁴ (NaCl 0.9%); (3) phosphate-buffered saline⁵ (PBS). The Nitinol strands belonging to the same group were incubated together in sterile polypropylene test tubes in a

⁴ 0.9% NaCl; Baxter, Mississauga, Ontario, Canada

⁵ Gibco PBS pH 7.4 1x; Gibco–Life Technologies, Grand Island, US

close humidified environment at 37°C. The medium was sterilely changed every 2 weeks to prevent pH variation [199], and a routine bacterial culture was performed every 4 weeks from synovial fluids with the incubated specimens to detect any bacterial or fungal growth.

The synovial fluid used was obtained from tarso-crural and radio-carpal joints of adult cattle (having calved at least once) and euthanized for reasons unrelated to this study. The specimens were obtained sterilely. Prior to freezing at -80°C, routine bacterial culture, and total proteins, were performed to assess the sterility of the specimens. The synovial fluids were removed from the study if they held a positive bacterial growth or abnormal total proteins level (>3.0g/dl).[200] Prior to incubation, the synovial fluid specimens were thawed slowly in a warm water bath to prevent alterations of proteins [201, 202], and supplemented with an antibiotic to prevent bacterial growth. Ceftiofur sodium⁶, at 10 µg/ml, was chosen to reach similar articular concentrations to what would be obtained following intravenous antibiotic administration at 2.2 mg/kg.[203]

The other incubation solutions were used as corrosion controls; PBS solution (pH = 7.4, 270 mOsm) as negative control and NaCl 0.9% (pH=5, 308 mOsm) as positive control for corrosion.

4.5.3 Biocompatibility

Biocompatibility was inferred after each incubation period. The specimens' weight differences as well as changes in pH and conductance of the test solutions, were monitored before and after the specimens' incubation. The pH was measured using a pH meter⁷ with an uncertainty of 0.1 unit, and calibrated with a pH 7 and 4 solutions before each use as recommended by the manufacturer. The conductance of the fluids was calculated from the measured fluid resistance values using a digital multimeter (volt-ohm-milliammeter)⁸ with a 0.5% basic accuracy. Corrosion resistance was determined by measurements of dissolved metallic ions (Ni, Ti) content in incubation fluids using inductively Coupled Plasma Mass

⁶ Excenel; Zoetis, Kirkland, Quebec (Naxcel® - United States)

⁷ Oakton EcoTestr TDS High pocket TDS tester, OAKTON instruments, Vernon Hills, IL

⁸ Handheld Multimeter with Voltage Detector, Extech, Nashua, NH

Spectroscopy (ICP-MS) after 6 months of incubation of the specimens in each test solution. The lowest detectable concentrations of nickel and titanium were respectively 0.33 µg/L and 0.25 µg/L. The release of nickel ions was normalized according to the contact surface and the incubation duration.

4.5.4 Surface Characterization

Scanning electron microscopy (SEM)⁹ was used to study the surface morphology and qualitative changes in material appearance of the specimens before and after corrosion studies. A 5 mm segment of specimens from each group was taken from the middle portion of the specimen. Sample stubs were used as a platform for scanning SEM. The specimen segment under observation was glued to the stub using conductive silver paint¹⁰. The surface was scanned and viewed at different magnification of 180x, 2500x, 5000x and 10000x (voltage 5 and 10 kV), and the representative micrographs of the studied specimen were obtained.

The SEM was equipped with electron dispersive spectroscopy (EDS)¹¹ for surface elemental analysis. Surface compositions of normal and corroded regions were obtained from the EDS spectra over a scanned area of each specimen (magnification 2500x, voltage 10 kV, working distance 16 mm). Mapping of the distribution and the relative proportion (intensity) of detected elements was obtained.

The surface porosity of Nitinol was quantified following image collection and batch image processing. A 5 mm segment of two specimens randomly selected from each group was taken from the midline and subjected to the same specimen processing as previously described for SEM. A different SEM¹² was used to scan the surfaces at the magnifications of 2500x and 5000x (voltage 5 kV) and to more efficiently acquire images. For each specimen, five images

⁹ Hitachi model SU8230 Scanning Electron Microscope; Tokyo, Japan

¹⁰ PELCO® Conductive Silver Paint; Ted Pella Inc., Redding, CA

¹¹ Bruker XFlash 5060F EDS, Bruker, Berlin

¹² K550X Sputter Coater, Quorum Technologies XXX

were acquired, from which five regions of interest without obvious surface contaminant were randomly selected for analysis (n=50 tiles per group, dimensions of 15x15 μ m and 7x7 μ m for 2500x and 5000x magnification respectively). The individual tiles were then batch-processed with the ImageJ¹³ software as previously described by Buckman J et al, 2017 [204] to obtain a porosity index based on the surface occupied by pores. Briefly, the images were binarized, threshold for porosity, and batch-processed to return a percentage porosity value for each tile.

4.5.5 Tensile Testing

The non-incubated and each incubation period Nitinol strands were mechanically tested in tension, inspired by ASTM F-2516-14 standards¹⁴, to determine the plateau strengths, elongation to failure, and tensile strength. The tension tests were performed using a Universal Testing Machine¹⁵ configured for 450 N maximum force capacity in linear motion technologies using software control¹⁶. The distal ends of the 100 mm length specimens were cut. The span of the wire between the cross-heads was standardized at 40 mm. Two quasi-static cycles were performed: a first cycle of loading to up to 6% of deformation and unloading, both at a rate of 0.027 mm s⁻¹, followed by a second elongation at 0.27 mm s⁻¹ until rupture.¹⁷

The cross-sectional area of the Nitinol strands was 0.119 mm² and used to calculate the stress (load applied to a given cross-sectional area of wire specimens) applied to the specimen. The maximum load applied was 200 N. The final load required to break the specimens was used to determine their *Ultimate Tensile Strength* (UTS). The *lower plateau strength* (LPS) was defined as the stress at 2.5% strain during unloading of the specimen, after loading to 6% strain. The *upper plateau strength* (UPS) was defined as the stress at 6% strain during loading of the specimen. *Residual elongation* (ELr, %) was defined as the difference between the

¹³ Version 1.47 for Windows 64 bit, National Institute of Health, Bethesda, MD, USA.

¹⁴ ASTM International, F2516 standard test method for tension testing of nickel-titanium superelastic materials, (2014), West Conshohocken, PA, USA

¹⁵ Bose ElectroForce 3200 Series III Test Instruments, Bose Corporation, Eden Prairie, MN

¹⁶ WinTest 7 Control, Bose Corporation, Eden Prairie, MN

strain at a stress of 10 MPa during unloading and unloading. *Uniform elongation* (Elu, %) was defined as the elongation determined at the maximum force sustained by the test specimen just prior to rupture (UTS).

4.5.6 Statistical Analysis

The study sample size was based on power calculation using the ultimate tensile strength mean from the same Nitinol strands tested in a preliminary study. To be able to detect a 15% change of UTS, the specimen size needed for comparing two means (using a power of 0.8 and a type I error rate of 0.05) was 16 strands per group.

All statistical analyses were conducted using a statistical software¹⁷. Descriptive statistics and measurements of central tendency and dispersion measurements were provided. Data sets were tested for normal distribution and homogeneity of variance using a visual examination and a Levene test, respectively. Appropriate transformations (logarithm) were performed as needed to achieve more homogeneity before further assessment.

The porosity index and mechanical behaviors of the incubated strands (n=192 total, 0 month, 1 month, 3 months, 6 months; NaCl, PBS, synovial fluid) were confronted between the different incubated group means and a control group of non-incubated Nitinol strands (n=16). A two-way ANOVA for repeated measure was used to compare the mean differences between groups. When a factor (time or tested fluid) was significantly associated with the outcome, a Tukey post-hoc test was used to determine which of these groups differs from each other. When a significant association between the two factors (time * tested fluid) was present, the measure of association (effect size) was evaluated using the (partial) eta squared, (η^2). Values of $p < 0.05$ were considered significant for all tests.

¹⁷ SPSS 16 Package; IBM Corporation, 2009

4.6 Results

4.6.1 Test Solutions

No significant variations ($p=0.69$) in pH and conductance of the test solutions ($p=0.76$) before and after incubation of the Nitinol strands were measured. The average weight of the specimens did not differ significantly ($p=0.61$) before and after their incubation.

The dissolved metallic ions (Ni, Ti) contents in each test fluid after 6 months of incubation of a 30.15 cm² exposed area of Nitinol, normalized in liberation per day, are presented in Table 2 (*Tableau II*). Nickel leaching was greater than the titanium release in all tested fluid. The liberation of both metallic ions from the Nitinol strands was greater in synovial fluid than in NaCl and PBS (only 1 value was available per group and therefore statistical analysis was not performed for this data).

Tableau II. The dissolved metallic ions (nickel and titanium) content released from 30.15 cm² of medical implant quality Nitinol alloy (Ti-55.97Ni, wt. %) before and after 6 months of incubation in sterile synovial fluid, physiologic saline (NaCl; pH=5, 308 mOsm), and phosphate-buffered saline (PBS; pH = 7.4, 270 mOsm).

**The synovial fluid tested solution defined as non-incubated was obtained from pooling all the synovial fluid solution used for incubation prior to any contact with Nitinol samples.*

Tested solution	Nickel			Titanium		
	Non-incubated* (µg/L)	6 months incubation (µg/L)	Liberation per day (µg/L/day)	Non-incubated* (µg/L)	6 months incubation (µg/L)	Liberation per day (µg/L/day)
Synovial Fluid	0.82	19050	762.00	0	13.4	0.54
NaCl		3925	157.00		0.02	0.00
PBS		1555	62.20		0.27	0.01

4.6.2 Surface Characterization

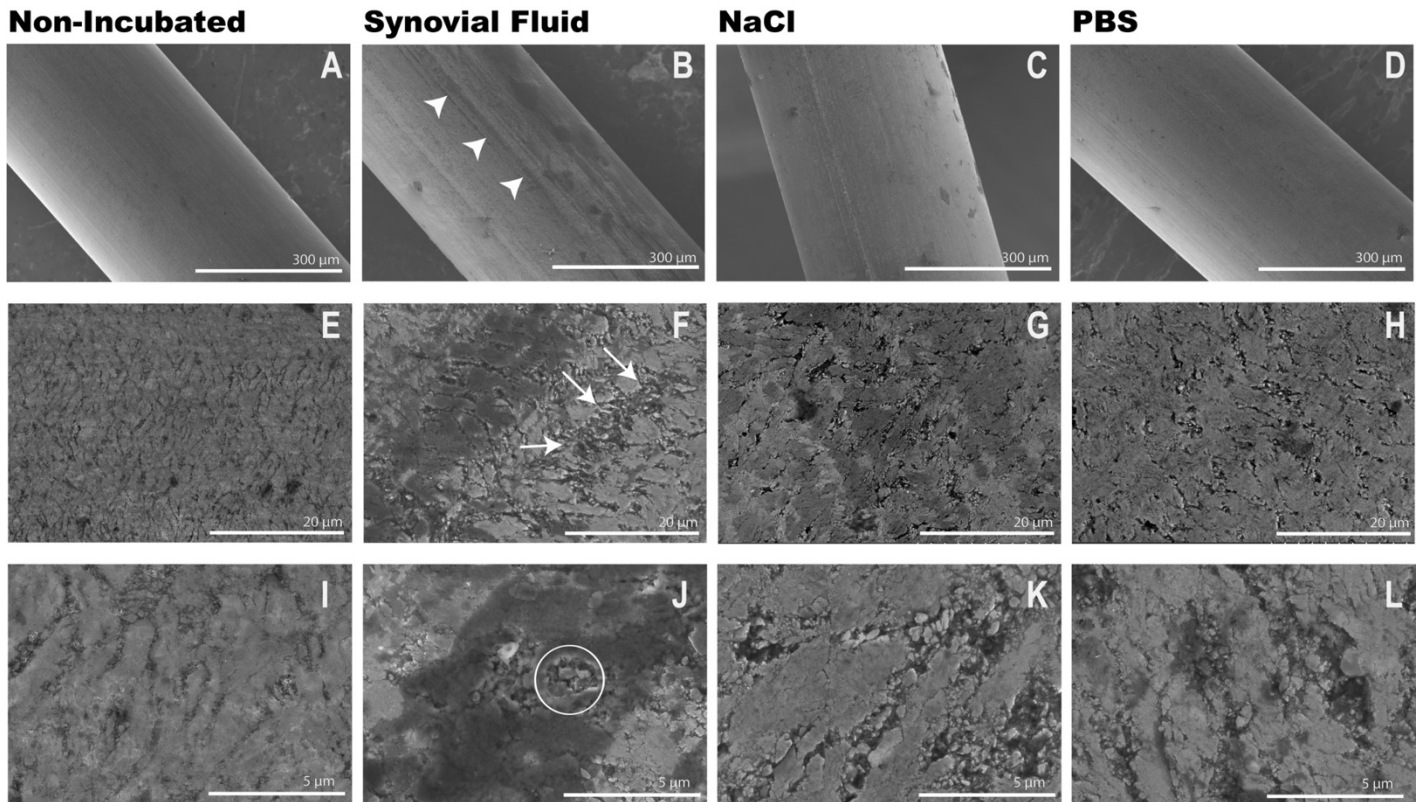
4.6.2.1 Surface Morphology (SEM)

A SEM examination of the non-incubated Nitinol strands revealed numerous surface irregularities and presented a pattern of grain-like features with voids. All specimens showed superficial forming crack lines uniformly spread longitudinally (drawing direction). At low magnifications, these features were slightly more evident in specimens incubated in synovial fluid for 6 months (Figure 18b). At higher magnifications, the non-incubated material exhibited an opened porosity with an average pore size of ~ 2 to $4\mu\text{m}$ in diameter (Figure 18i).

A high magnification of the specimens' surface following 6 months of incubation in every test solution showed mild changes with some evidence of corrosion (Figure 18). The degree of corrosion seemed to be related to exposure time and incubation in synovial fluid. At low magnification, corrosive pits are formed on the Nitinol surface 6 months after incubation in synovial fluid (Figure 18j) and NaCl (Figure 18k). The small pores (~ 2 to $10\mu\text{m}$ in diameter) that were observed on the surface of specimens became more evident following incubation. Changes in porosity after 6 months of incubation in synovial fluid were evident with larger interconnected holes (~ 15 to $20\mu\text{m}$ in diameter) and with deeper holes, along with small corrosive pits (Figure 18f).

Figure 18. Scanning electron microscopy (SEM) surface characterization of medical implant quality Nitinol alloy (Ti-55.97Ni, wt. %) before (A, E, I) and after their incubation for 6 months in normal sterile synovial fluid(B, F, J), physiologic saline NaCl (C, G, K), and Phosphate-buffered saline PBS (D, H, L).

At lower magnification (A to D - original magnification 180x), the specimens show superficial forming crack lines uniformly spread longitudinally (drawing direction). The crack lines appear deeper after the specimen incubation in synovial fluid (B, arrowheads). At higher magnification (E to H – original magnification 2500x, I to L - original magnification 5000x), the surfaces of all specimens show an opened porosity between forming crack lines uniformly spread longitudinally. An increased porosity and larger interconnected pores (F, arrows) and small corrosive pits (J, circle) are visible after incubation.



4.6.2.2 Chemical Mapping (EDS)

The EDS analysis showed that all the specimens had similar titanium, nickel and oxide layer distribution (Figure 19) and intensity (Figure 20) on their surface. Mapping of the surface chemical composition showed aluminum uniformly spread longitudinally (drawing direction) and sporadic silicone contamination. There was no detectable qualitative effect of the incubation solutions nor of the incubation time on the surface chemistry of the Nitinol strands.

Figure 19. Chemical mapping of the surface of medical implant quality Nitinol alloy (Ti-55.97Ni, wt. %) of the specimens from Figure 18.

Scanning electron microscopy (top images) from surface analysis at magnification of 2500x before (A) and after their incubation for 6 months in normal sterile synovial fluid (B), physiologic saline NaCl (C), and phosphate-buffered saline PBS (D), and corresponding electron dispersive spectroscopy (EDS) elemental maps for titanium (Ti), nickel (Ni), and oxygen (O).

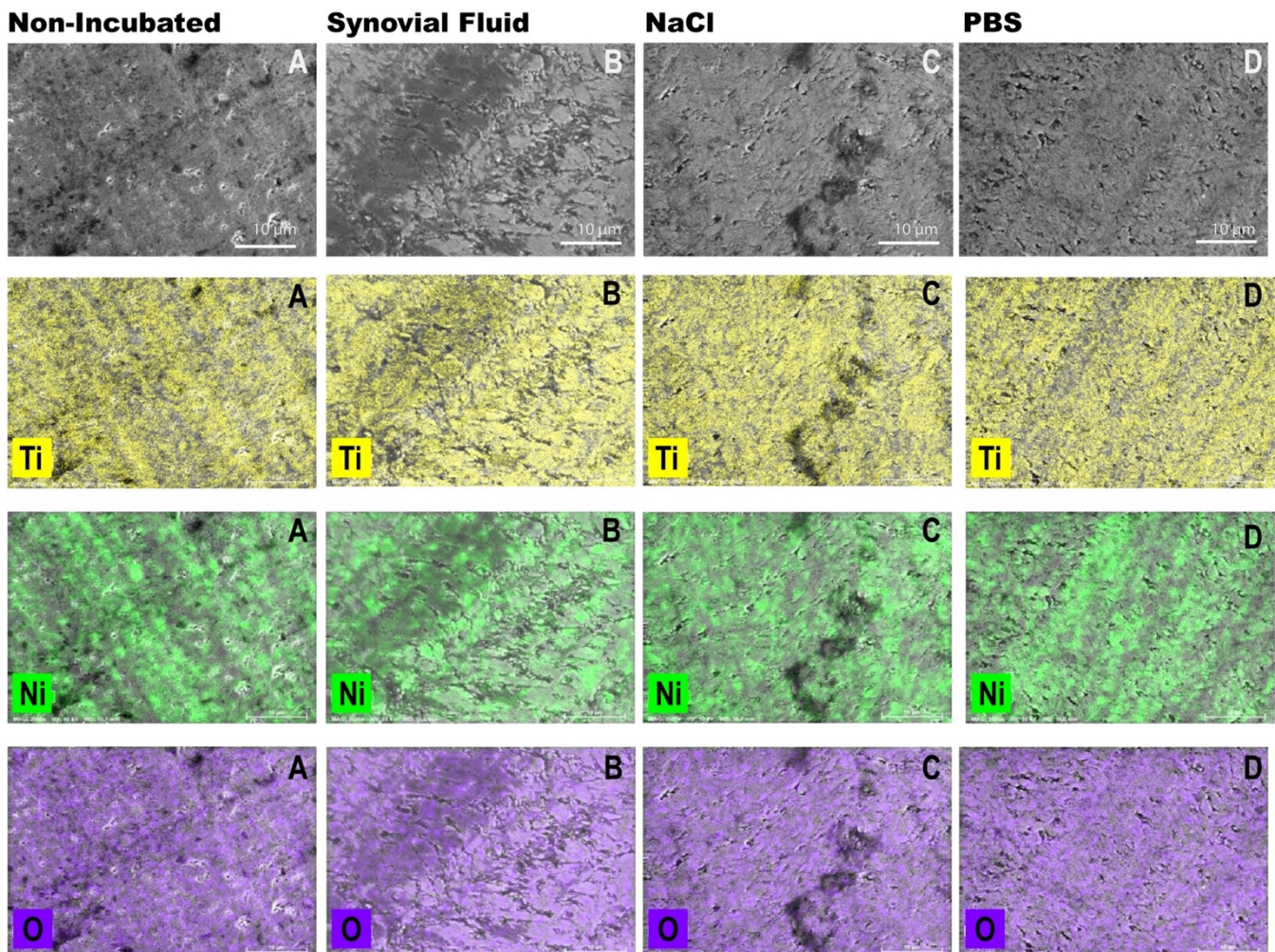
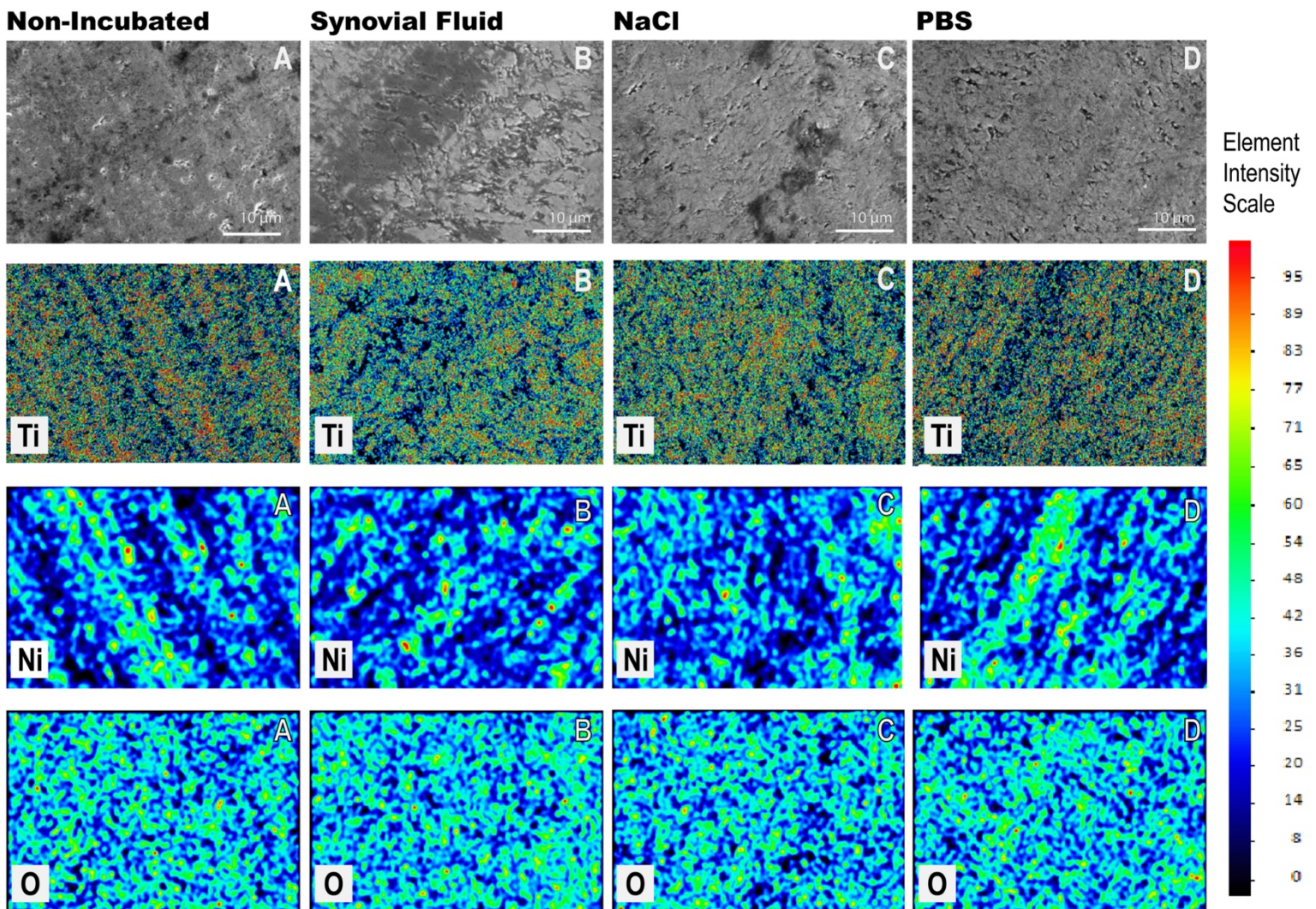


Figure 20. Semi-quantitative elemental mapping of specimens' surface of medical implant quality Nitinol alloy (Ti-55.97Ni, wt. %) of the specimens from Figure 17.

Scanning electron microscopy (top image) from surface analysis at magnification of 2500x before (A) and after their incubation for 6 months in normal sterile synovial fluid (B), physiologic saline NaCl (C), and phosphate-buffered saline PBS (D), and corresponding Semi-quantitative elemental mapping using Electron dispersive spectroscopy (EDS) for titanium (Ti), nickel (Ni), and oxygen (O) ; the element intensity color scale is in at. %.

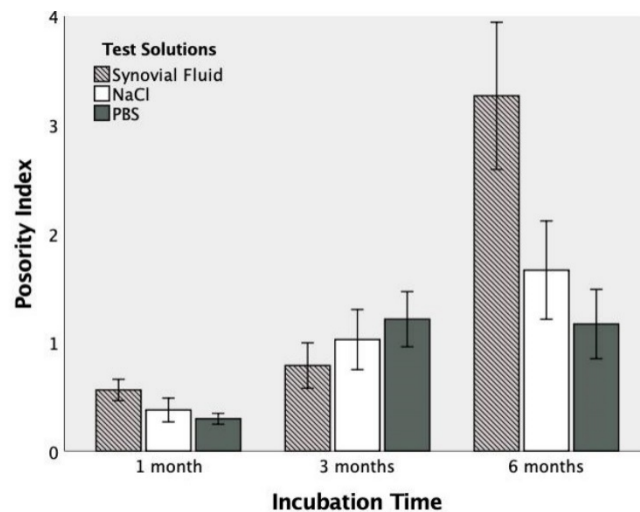


4.6.2.3 Porosity (Batch Processing)

After incubation, the Nitinol strands exhibited a higher porosity index and more irregular surface (Figure 21). The increased degree of porosity was significantly related to increased exposure time ($p=0.0001$) and test solutions ($p=0.0001$). The degree of porosity of Nitinol strands incubated in NaCl and synovial fluid was significantly higher ($p=0.001$) than for specimens incubated in PBS.

Figure 21. Histogram from medical implant quality Nitinol alloy (Ti-55.97Ni, wt. %) showing mean porosity index from scanning electron microscopy (SEM) images.

The porosity index obtained was following the samples' incubation from 1 to 6 months in normal sterile synovial fluid (black) physiologic saline (white), and phosphate-buffered saline (grey) averaged from acquired images batch processing at 2500 and 5000x magnification.



4.6.3 Mechanical Testing

The mechanical properties obtained from tension testing of Nitinol strands before and after their incubation are presented in Figures 22 and 23.

Figure 22. Histogram of medical implant quality Nitinol alloy (Ti-55.97Ni, wt. %) showing mechanical properties as per ASTM F-2516-14.

The measured properties are the ultimate tensile strength (UTS, MPa), lower plateau strength (LPS, MPa), upper plateau strength (UPS, MPa), residual elongation (ELr, %) uniform elongation (Elu, %) and were obtained from tension testing before and after incubation in normal sterile synovial fluid, physiologic saline (NaCl), and phosphate-buffered saline (PBS) fluid for 1, 3 and 6 months.

+ represent significant effect of the test solutions (synovial fluid, NaCl, PBS) within the same mechanical properties for the corresponding solution different from the other with a value of $p < 0.05$.

* represent significant time effect (non-incubated, 1, 3 and 6 months) within the same mechanical properties for the corresponding incubation time different for the other with a value of $p < 0.05$.

The significant interaction between time and test solution for the corresponding mechanical properties were not illustrated in the figure.

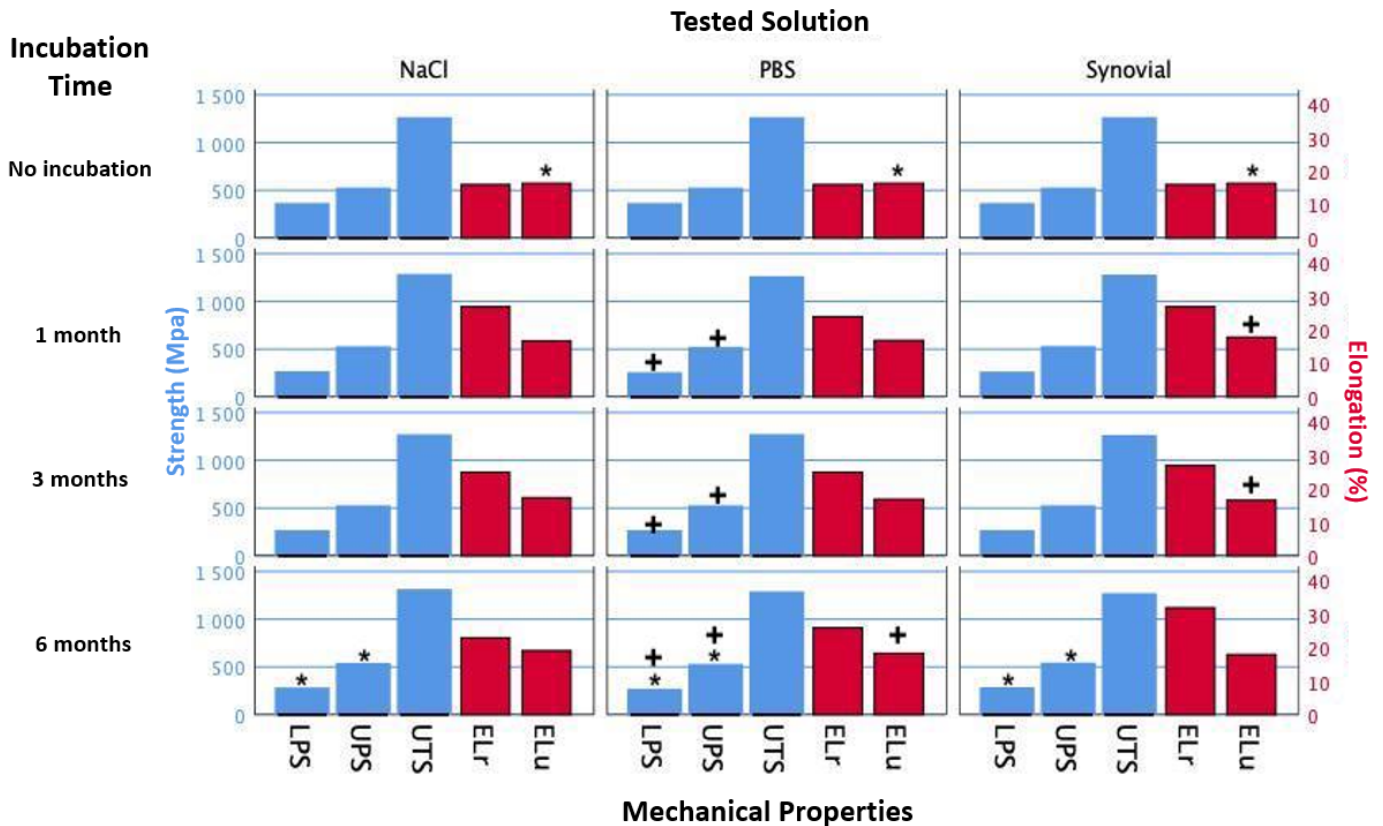
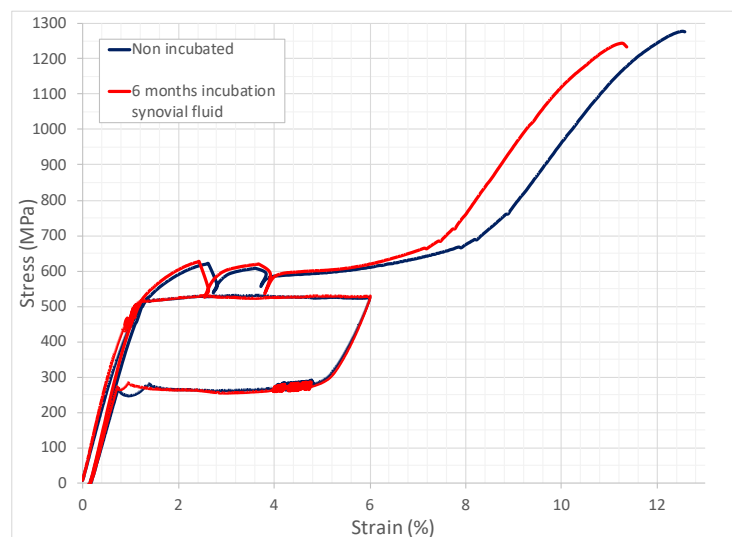


Figure 23. Typical tensile stress-strain diagrams of medical implant quality Nitinol alloy (Ti-55.97Ni, wt. %) strands before (blue curve) and after (red curve) their incubation in normal sterile synovial fluid for 6 months.

Two quasi-static cycles were performed with each specimen: a first cycle of loading to up to 6% of strain and unloading, both at a rate of 0.027 mm s⁻¹, followed by a second elongation at a rate of 0.27 mm/s until rupture.



The incubation time significantly disturbed the ELr ($p=0.001$), LPS ($p=0.0001$), UPS ($p=0.0001$) and UTS ($p=0.035$). The test solutions significantly influenced the ELr ($p=0.001$), LPS ($p=0.001$), UPS ($p=0.0001$), and UTS ($p=0.039$). A statistically significant interaction was present between the incubation time and test fluid for ELr ($p=0.001$) and LPS ($p=0.001$). Simple main effects analysis showed that ELr was significantly increased with time when incubated in NaCl ($p=0.043$) and synovial fluid ($p=0.009$), but there were no differences between the incubation times when tested in PBS ($p=0.401$). A corresponding simple main effects analysis of the LPS showed a significant increase with time when incubated in NaCl ($p=0.001$), synovial fluid ($p=0.0001$), and at a lower level in PBS ($p=0.005$). The tested fluid significantly affected only the UTS ($p=0.024$).

4.7 Discussion

This study in a simulated physical joint environment allowed us to track the corrosion process through the initiation and propagation of medical Nitinol strands and to determine the viability of Nitinol as biomaterial intended for prosthetic use in the joint space. The changes in surface morphology and dissolved metallic ions of Nitinol in this study are indicative of corrosion. However, these observed changes are considered mild. Previous *in vitro* studies showed similar corrosion level on implanted and retrieved currently commercially available Nitinol implants considered biocompatible [113, 114].

The results showing a reduction in the corrosion resistance of Nitinol in synovial fluid suggest that it is more susceptible to degradation after immersion in fluids with biological content than in physiologic solutions such as PBS. Similar negative effect on corrosion resistance of Nitinol in fluid with proteins or amino acids has also been reported in the literature [205, 206]. The proteins, such as those found in synovial fluid, are known to have an effect on the stability of the oxide film that forms on the surface of Nitinol and to decrease its corrosion resistance [198]. Albumin, a serum protein also found in synovial fluid, is known to be absorbed on the surface of Nitinol, and thus affects the layer of oxide properties [205]. The resistance of Nitinol to corrosion observed in fetal bovine serum, which is commonly used as simulated physiological environment to mimic joint environment, appears to be greater than what we observed in synovial fluid [171]. The negative corrosion potential in synovial fluid would indicate that a higher level of proteins or other biological components found in the joint environment may be more aggressive to Nitinol. The behavior of Nitinol is also dependent upon the pH of the environment, which may explain its susceptibility to corrosion in physiologic saline (NaCl) [207].

The effect of the environment on Nitinol was ascertained by scanning electron microscopy of the Nitinol specimens removed from the synovial fluid at a predetermined time. The effect of synovial fluid on the corrosion resistance of Nitinol could possibly eventually be reduced by surface preparation. The surface defects observed on the non-incubated specimens

can lead to increased corrosion susceptibility of the material. Indeed, the pitting corrosion susceptibility of Nitinol was shown to be dependent on the original surface condition, where there is no breakdown when the surface is free of voids [208].

The corrosion resistance of Nitinol is also affected on the surface preparation in the form of topographical, morphological and chemical changes made on the superficial layer [207]. This corrosion resistance can be improved by surface treatment, such as thermal treatment and oxidation, following surface preparation. The Nitinol strands used in this study were heat-treated and finished with an original black oxide by the manufacturer. When compared against sandblasted and smooth fine-drawn medical use Nitinol wires, chemically-etched wires with original black oxide showed consistent corrosion performance and surpassed, in terms of corrosion resistance, electropolished wires which showed significantly lower breakdown [209]. Therefore, no further surface treatment was performed in this study and are unlikely to improve corrosion resistance of the specimens tested.

The effect of the Nitinol on the environment was determined by analyzing the incubation media for ionic by-products using inductively coupled plasma (ICP-MS). The differences in the ions released from the tested Nitinol material between the different test solutions show its susceptibility to organic material. The leaching of nickel (Ni) from Nitinol is a crucial issue in the study of its biocompatibility and many factors, such as material composition and coating, are known to affect its release [159, 160]. Even though nickel is a trace mineral essential for life, it can generate substantial toxic reactions and allergic response. Nickel requirements are species-dependent, and an abnormally high level can be associated with signs of toxicity such as weight loss, decreased daily food intake, allergic reactions and carcinogenic effects [140-144].

The nickel release from the Nitinol specimens used in this study following 6 months of incubation in synovial fluid was 45 ug/L/day per cm². This data needs to be interpreted with caution since the total nickel release from the prosthesis within the joint space needs to be correlated to the size of the prosthesis based on the strength required according to the patient's weight. However, the concentrations of nickel detected within the tested fluid were low enough

to have no expected effects on the synovial fibroblasts but have the potential to decreased chondrocyte proliferation and inhibited proteoglycan synthesis [131, 151].

The release of titanium from the Nitinol specimens was not as high as nickel, and should not produce any negative side effects. Furthermore, previous work on titanium biocompatibility and its oxide (TiO_2) indicate that its presence in different tissues is well tolerated [121-124]. As well, the concentration of titanium detected within the tested fluid should not lead to synovial fibroblast toxicity or influence their survival [131, 132].

The mechanical properties of Nitinol have been studied in biological fluids with contradictory results [194, 210-213]. In this study, residual elongation was slightly increased following incubation in synovial fluid. The upper and lower plateau strengths also shifted. The clinical significance of these changes is not clear and could reflect hydrogen embrittlement and/or corrosive attack [213, 214]. A slight inclusion of impurities or oxygen could also explain the changes in the mechanical properties of Nitinol specimens. The most common nonmetallic compounds encountered in a Nitinol medical device are titanium and nickel oxides ($\text{Ti,Ni}_2\text{O}_3$) [215]. The appearance of these oxides could have occurred during material incubation similarly to what may occur during body implantation. The presence of these oxides also has the potential to affect the fatigue resistance of the material. Locations of possible failure often coincide with the presence of inclusions, pores, or surface defects that act as crack-like stress concentrators. The larger and deeper pores present in the incubated Nitinol constitute potential crack initiation sites that can affect the mechanical behavior of an implant. The fact that the ultimate tensile strength remains unaffected is however promising for intra-articular implantation.

The main limitation of this study is the lack of stress applied on the specimen during incubation, which does not reflect the cyclic stress to be expected on the prosthesis following its implantation within knee joints. Furthermore, the longest tested period is shorter than a realistic period of implantation. Only quantitative analysis of the qualitative morphological surface characterization data was performed. However, the transposition of the 2D images with gray scale from the SEM incorporates more uncertainty than the use of topographic techniques such as Atomic Force Microscopy (AFM).

The absence of moderate or severe signs of Nitinol's corrosions detected in this study are promising for the use the alloy as an intra-articular material. Because of its biocompatibility and biofunctionality, Nitinol has been largely been used for the development of new prosthetic devices in humans [216]. The *in vitro* corrosion resistance of Nitinol has been evaluated in a number of studies, and ranges from excellent to poor, with no obvious explanation as to the inconsistency between cast alloys and wires [209, 217, 218]. Qualitatively, the observed changes in this study are similar to or less severe than observations made on retrieved Nitinol implants left *in vivo* for similar periods of time, and that were considered to be reliable and safe for prosthetic use [113, 114].

4.8 Conclusion

The results of this study showed that Nitinol has a relatively good corrosion resistance when incubated in synovial fluid for up to 6 months. Mild corrosion changes affected its residual elongation and plateau strengths, but did not decrease the ultimate tensile strength. However, these minor changes are similar to those observed in retrieved Nitinol stents considered safe for implantation. Therefore, Nitinol could be used as a biomaterial, defined as "*any material used to make devices to replace a part or a function of the body in a safe, reliable, economic, and physiologically acceptable manner*" [67]. The *in vitro* results are showing promising results for safe intra-articular ACL prosthesis usage.

4.9 Acknowledgements

The author would like to show gratitude to Dr. Emma Marchionatti, Lucien Diotalevi and William Turnier Trottier for their technical assistance.

5 Article II

Cranial Cruciate Ligament Rupture in Adult Cattle: Design and Evaluation of Joint Stability using an Innovative Braided Super-Elastic Nitinol Prosthesis.

Article soumis pour publication

Auteurs :

**Caroline Constant^a, DMV; Vladimir Brailovski^{b,c}, MIng, PhD; Éric Wagnac^{b,c}, BIng,
MscA, PhD. ; Yvan Petit^{b,c}, BIng, MScA, PhD.; André Desrochers^a, DMV, MS, DACVS;
Sylvain Nichols^a, DMV, MS, DACVS**

^aDepartment of Clinical Sciences, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Montréal,
3200 Sicotte, St-Hyacinthe, QC J2S 2M2, Canada.

^b Department of Mechanical Engineering, École de Technologie Supérieure, Montréal, 1100
Notre-Dame St W, Montreal, QC H3C 1K3, Canada

^c Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 Boul Gouin O, Montréal, QC
H4J 1C5, Canada

5.3 Abstract

Objective: Currently used surgical implants for Cranial Cruciate Ligament (CCL) replacement don't possess the same tensile properties as intact CCL. The study objective was to evaluate joint stability of CCL deficient bovine stifles stabilized with two different techniques using an innovative Nitinol prosthesis.

Study Design: Randomized controlled study.

Animals: 15 Adult bovine cadaveric pelvic limbs.

Methods: Total craniocaudal tibial translation, and mediolateral angular displacement were quantified in stifles with CCL intact, transected, and stabilized with a new braided superelastic Nitinol prosthesis or 600lbs test nylon implant. Hamilton's (Nitinol and nylon) and bone-ligament-bone (Nitinol) intra-articular ligament reconstruction repaired were tested. Tibial translation was quantified from horizontal displacement after $\pm 2000\text{N}$ applied to the tibia, and medial-lateral rotation via torsional loading at $\pm 60\text{ Nm}$. Translation and angular displacement means were evaluated with a mixed effect linear model for repeated measures.

Results: When compared to transected CCL, tibial translation was significantly decreased only in stifles stabilized in bone-ligament-bone group with the Nitinol prosthesis ($p=0.001$). Following surgical stabilization, the angular displacement was reestablished to values similar to intact CCL with both Hamilton groups ($p=0.109$ and 0.134 for Nitinol and nylon) and decreased compared to transected CCL without return to normal for bone-ligament-bone Nitinol group ($p=0.040$).

Conclusion: Improvement of currently poor CCL rupture surgical outcome in cattle might be improved by the use of an intra-articular braided Nitinol prosthesis implanted using a bone-ligaments-bone intraarticular technique.

Clinical Significance / Impact: This synthetic ligament has the potential to overcome problems of a multitude of musculoskeletal conditions in animals.

5.3.1 Keywords

Cranial cruciate ligament, cattle, cow, bovine, Nitinol, Intra-articular prosthesis, stifle, Nitinol

5.3.2 Abbreviation List

CaCd: Caudocranial

CCL: cranial cruciate ligament

CrCa: Craniocaudal

ML: Mediolateral

5.4 Introduction

Disruption of the cranial cruciate ligament (CCL) is a common injury among many species, including cattle, dogs and humans. Incidence of CCL disruption in cattle represents 21 to 33% of problems originating from the stifle.[8-11, 40] CCL injury can result from trauma or from a slow degenerative process. [219, 220]

Currently in cattle, CCL repairs are performed using the Crawford (fascia lata graft) or Hamilton (synthetic prosthesis passed through bone tunnels) techniques.[8, 18, 20] Different autologous or synthetic implants have been used or biomechanically tested such as skin, fascia, fluorocarbon resin, polyester fiber, nylon with different rates of success.[5, 18, 20] The implantation of synthetic prostheses has several advantages such as shorter convalescence, absence of donor site morbidity, and reduced operative time. However, the use of synthetic prostheses is often associated with premature rupture, and they are often difficult to manipulate in surgery.[5, 35, 63] To our knowledge, no prosthesis actually available on the market has tensile properties similar to bovine CCL. Early implants failure can easily be explained by the enormous weight bearing forces that the CCL must sustain. The average load on ruminant's stifle at walk are between 1 to 2.3 time their body weight, which represents an average of 14000 N (1400 kg x 9.81 m/s²) in adult Holstein cow and even more in bulls.[221, 222] During

strenuous activities such as jumping, the peak load on large quadruped' stifle can be as high as 10 times their body weight, which would represent an average of 60000 N (6000 kg x 9.81 m/s²) in cattle [35].

An ideal prosthetic material would have similar biomechanical characteristics to those of the native CCL. The properties of Nitinol, a superelastic metallic alloy would make it an interesting substitute with high shock absorption potential. Nitinol have good biocompatibility and biofunctionality properties and is largely used for prosthetic devices in humans [171, 181, 223], The mechanical properties of this metal are also stable following synovial fluid incubation [224]. Preliminary data allowed development and evaluation of an innovative prosthesis of braided superelastic Nitinol strands for cattle CCL replacement [31, 225].

The outcomes of CCL surgical repair in cattle are poor to guarded, and no surgical technique has been shown to have a superior clinical efficacy [5]. Anisometric implant placement can result in implant overload during joint motion and premature failure [18, 226]. Successful isometric placement using a bone–ligament–bone surgical technique during CCL surgical repair have the potential to improve the overall functional outcomes [57, 62, 226, 227].

The creation of a stronger and reliable veterinary orthopedic implant with viscoelastic-like properties more comparable to native ligaments, especially capable of supporting the axial forces applied to a cattle's limb, is fundamental for advancement of large animals' surgery. Consequently, the global objective of the project is to develop a viable surgical option through the conception of an innovative prosthesis composed of a braided Nitinol strands, for intra-articular CCL replacement in cattle, and determine the surgical technique that confers translational and mediolateral stability closest to that of an intact CCL bovine stifle. We hypothesized that CCL reconstruction using the Nitinol prosthesis in an ex vivo CCL-deficient bovine stifle model would provide stability similar to an intact CCL stifle, and that bone–ligament–bone stabilization for CCL reconstruction will confer joint stability that most closely resembles the intact stifle.

5.5 Materials and Methods

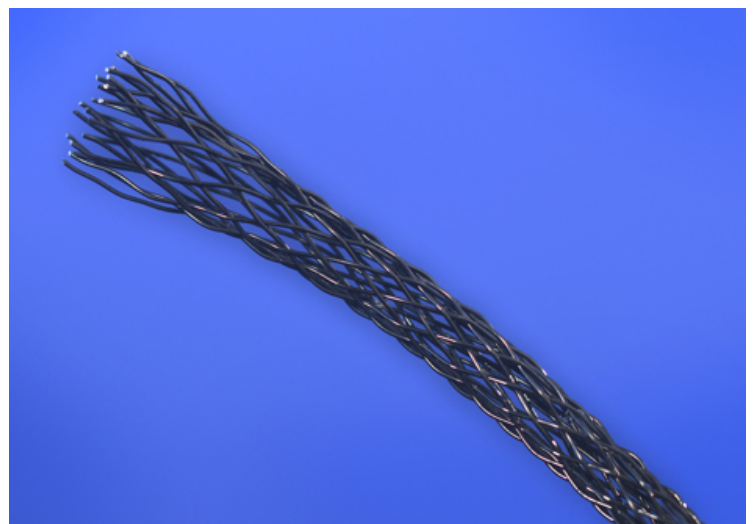
5.5.1 Sample Collection and Experimental design

Bovine stifle joints (n=15) were collected from cadavers of young skeletally mature Holstein dairy cattle (at least one calving, < 5 years). Specimens were harvested within 8 hours following euthanasia of cattle free of stifle orthopedic disease. The femur and tibia were transected at the mid-diaphyseal region, sealed in plastic bags, and frozen at -20°C. The limbs were thawed at room temperature in a water bath for 24 hours before the experiment, and all muscles were removed before testing leaving the joint capsule, collateral and cruciate ligaments intact. Specimens were excluded in the presence of gross extra or intra-articular abnormalities evident on visual inspection, abnormal range of motion or damaged stifle joint capsule or ligaments.

Stifle joints were randomly assigned so that each limb from a cow were assigned to a different group. CCL deficient stifle joints were stabilized by one of the two techniques using a newly design tubular braided superelastic Nitinol prosthesis (Figure 24) or nylon implant (n =5/group; total 3 groups). Joint stability was assessed by total craniocaudal (CrCa) tibial translation, and total mediolateral (ML) tibial angular displacement in each stifle under 3 conditions: intact CCL, transected CCL, and following surgical stabilization. Each measurement of each condition was repeated 3 times for every stifle.

Figure 24. The final designed tubular braided super-elastic Nitinol prosthesis for cattle CCL replacement.

The prosthesis have an effective diameter of 4 mm, is braided of 24 strands of medical grade super-elastic Nitinol with a diameter of 0.39 mm and at a braid angle of 40°.



5.5.2 Nitinol Prosthesis Production

The superelastic Nitinol prosthesis used in this study was produced using a special braiding process leading to a braided hollow tubular cable. This process was based on previous work using the braided cables for bone fixation [21]. The final prosthesis for CCL replacement had an effective diameter of 4 mm, was braided of 24 Nitinol strands with a 0.39 mm-diameter and at a braid angle of 40° (Figure 24) [31, 225].

5.5.3 Repair Techniques

All stabilizations were performed with a tubular braided superelastic Nitinol prosthesis (group 1 and 2; Figure 25) or single strand of 600-lb test monofilament nylon fishing line (group 3) as previously described [6].

5.5.3.1 Group 1. Bone-ligament-bone

The transected cranial cruciate ligaments were replaced by implanting the Nitinol prosthesis isometrically based on surgical techniques used on ovine models and humans (Figure 26) [62, 227]. Briefly, a 6.0-mm hole was drilled from the center of the CCL insertion on the proximal tibia to the craniomedial surface of the proximal tibia using an universal aiming device¹⁸. A second 6.0-mm hole was then drilled from the center of the femoral origin of the CCL to the lateral femoral condyle. To assure accuracy, a drill guide was placed into the medial surface of the tibia until the second hole was drilled in the femur. Isometric bone tunnels were confirmed by radiographic examination or by visual inspection of the localization in the joint and if the end of the femoral tunnel was located around the physeal scar [228]. The prosthesis was secured to a custom made titanium bone plate fixed to the anteromedial surface of the proximal tibia with two 4.5-mm unicortical cortex screws (Figure 26E). The prosthesis was then passed in the bone tunnels and tensioned to 200 N to place it under slight tension before being

¹⁸ Universal Aiming Device, IMEX® Veterinary, Inc. Longview, Texas, USA

secured at the bone tunnel exit with a crimp. The 200 N tensioning limit was based on the maximum average load corresponding to the elastic portion of the load-elongation curve in tensile testing.

Figure 25. Craniocaudal (left) and lateral (right) radiographic images illustrating the surgical stabilization techniques for cranial cruciate ligament replacement using the new tubular braided super-elastic Nitinol prosthesis.

A – Hamilton technique

Three bone tunnels were created: from the craniomedial surface of the proximal tibia, then caudally to lateral femoral condyle, and from medial to lateral in the tibial crest. The Nitinol prosthesis was passed through the bone tunnels (starting at the femoral epicondyle) and secured to itself with two stainless-steel crimps over the femoral lateral epicondyle.

B – Bone-ligament-bone isometric technique

Two isometric bone tunnels were created: from the craniomedial surface of the proximal tibia, and caudally to lateral femoral condyle. The Nitinol prosthesis was passed through the bone tunnels (starting at the femoral epicondyle) and secured to a custom made titanium bone plate fixed to the proximal tibia and a stainless-steel crimp at the femoral exit.

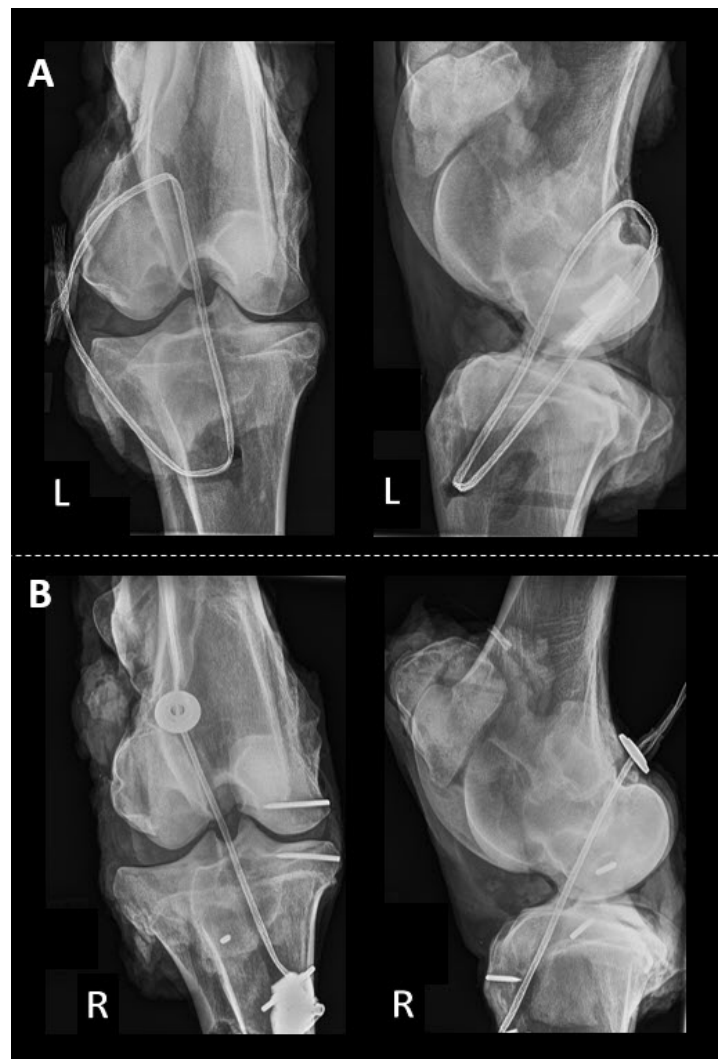
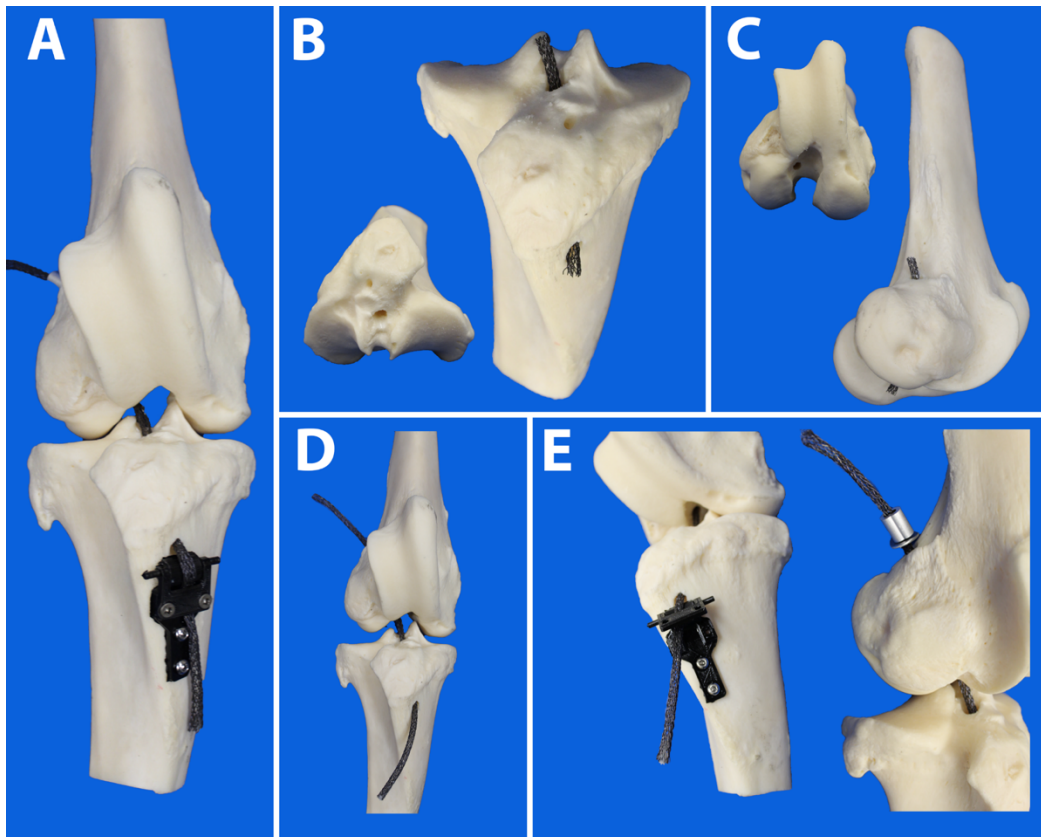


Figure 26. Schematic illustrations of bovine cadaver bones that underwent intra-articular repair using bone-ligament-bone isometric technique using a new tubular braided super-elastic Nitinol prosthesis (A).

First, the tibial bone tunnel (B) is created with the entry on the craniomedial surface and exit on the articular surface (bottom left). Secondly, the femoral bone tunnel (C) is created from the entry in the intercondylar fossa (top left) to the exit proximal to the lateral physeal scar (dotted line). The tubular braided super-elastic Nitinol prosthesis is then passed within the bone tunnels (D). The stabilization is completed after the prosthesis is secured (E) with a crimp (left image) and a custom made titanium bone plate fixed to the craniomedial surface of the proximal tibia with two 4.5-mm unicortical cortex screw.



5.5.3.2 Group 2 and 3. Hamilton Technique

Hamilton technique was performed based on the previously described technique for intra-articular ligament replacement in cattle [18] Briefly, the bone tunnels were created as previously described from the craniomedial surface of the proximal tibia, to the attachments of the CCL, and then caudally to the lateral femoral condyle. Using a drill guide and a 6.0 mm drill bit, a third bone tunnel was created from medial to lateral in the tibial crest 5 cm below the tibial plateau. The Nitinol prosthesis (group 2) or nylon implant (group 3) was passed through the bone tunnels (starting at the femoral epicondyle). The prosthesis was tensioned to 200 N (based on the maximum average load as previously described) with the stifle slightly flexed and secured to itself with two crimps over the femoral lateral epicondyle.

Total Cranial-Caudal Translation

Measurement on each limb before any surgical manipulation was accomplished and recorded as CrCa and CaCr translations of intact stifle. A lateral arthrotomy was performed allowing examination of the stifle for any evidence of joint disease and for CCL transection. The CCL was sharply transected using a scalpel blade. The joint capsule was closed using USP 6 Supramid in a simple continuous pattern. The tibial translation was then re-measured and recorded as CCL deficient stifle. Finally, the stifles were stabilized using one of the three surgical techniques and measurements of translation were repeated and recorded as post stabilization stifle.

Horizontal translation was measured based on a previously described technique used in dogs [229]. A custom design device was used to apply a force to a mobile platform holding the tibia while the femur was held immobilized on a second platform (Figure 27A). The platform of the tibia was secured on horizontal rails to prevent ML motion. The limb was positioned in the center of the device with the joint at 120° in neutral rotation. A S-beam load cell with an accuracy of $\pm 0.25\%$ ¹⁹ was secured to the device and a force of 1000N then 2000N (30% of

¹⁹ 2500N S-Beam Loadcell, MecMesin Corporation, Sterling, VA

average cow's body weight) was applied to the mobile platform by the mean of an electric linear actuator.

The displacement was measured using a digital caliper²⁰ with a ± 0.03 mm basic accuracy following the tibia displacement relative to the femur. Total CrCa translation was defined as the displacement of the tibia on the horizontal (x) axis between the two load limits applied caudally (CaCr translation) and cranially (CrCatranslation) relative to the immobile femur. Lateral digital radiography was performed with and without forces applied to the tibia, with the beam centered on the joint, and radiographic markers on the tibial crest and lateral femoral condyle for at least one specimen from each group. Radiographic images were downloaded as JPEG images and viewed in Adobe Photoshop CSk. Tibial translation was measure by superimposition of the 2000N cranial and caudal translational force with neutral radiographs.

5.5.4 Mediolateral angular displacement

Angular displacement was measured on intact CCL, transected, and stabilized stifles as previously described. The femur was fixed to the same platform used for the tibial translation, with the tibia attached to a rotating device assuring translational stability (Figure 27B). Torsional forces were applied to the device with a manual hand winch. A torque of 60 Nm, measured with a torque sensor with an accuracy of $\pm 0.5\%$ ²¹, was applied first in the lateral direction and then in the medial direction, and angular displacement was measured using a digital level²² with a $\pm 0.1^\circ$ basic accuracy. ML rotation was defined as the rotation of the tibia on the x-z axis relative to the femur between the 60Nm medial and lateral loads. Cranio-caudal and lateral digital radiographies of the stifles before and after the forces were applied were taken for at least one specimen from each group. Images were analyzed as previously described. ML rotation, defined as the rotation of the tibia relative to the femur, was measured between the two force limits.

²⁰ Mastercraft Digital Caliper 6-in, Mastercraft, Toronto, ON, Canada

²¹ 100Nm Torque Sensor, MecMesin Corporation, Sterling, VA

²² Mastercraft Torpedo Level, Mastercraft, Toronto, ON, Canada

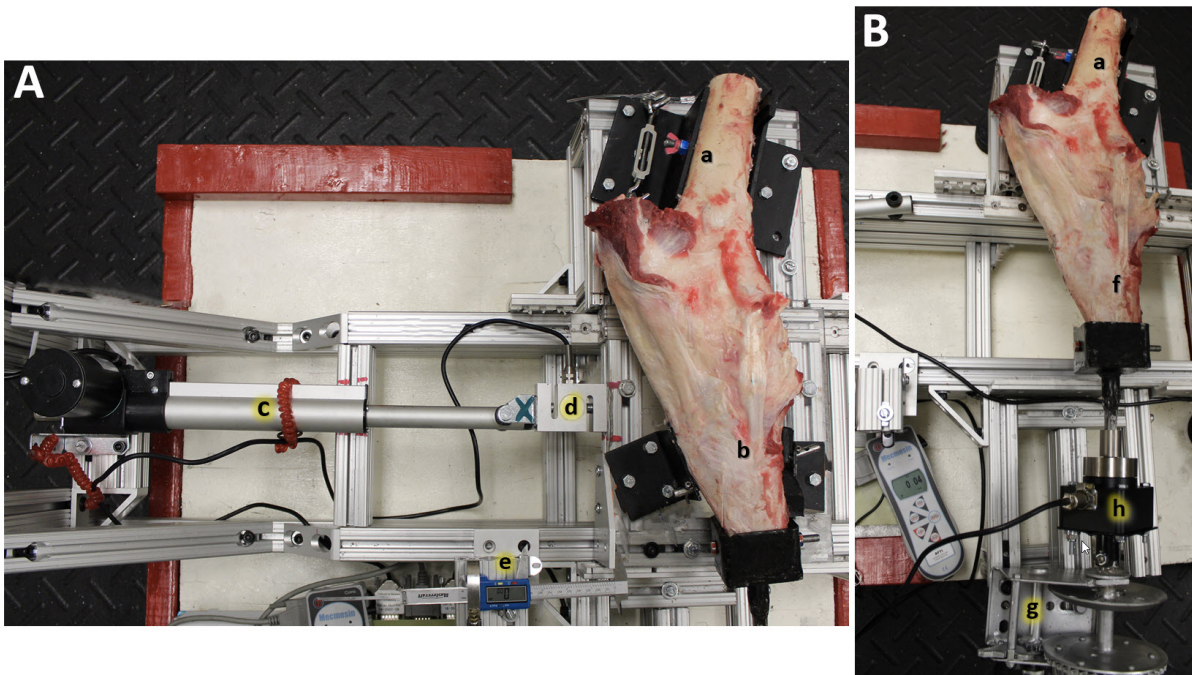
Figure 27. Photograph of a cadaveric cattle stifle in the (A) translation and (B) rotational devices. Each stifle was placed in approximately 120° of flexion with the joint centered over the space between the fixed proximal and movable distal surfaces. The femur (a) was constrained on the anterior and posterior aspects with steel stays and laterally using 2 transcortical bolts.

A – Total craniocaudal translation evaluation

Steel stays were fixed to the movable platform approximated to the anterior and posterior aspects of the tibia (b), fixed laterally with a transcortical interlocking nail. Force was applied to the mobile platform by the mean of an electric linear actuator (c). A S-beam load cell (d) was secured to the device to measure the applied force. The displacement was measured using a digital caliper (e).

B – Total mediolateral angular stability evaluation

A steel box was fixed to the tibia (f) using a transcortical bolt to attach the bone to a rotating device assuring translational stability. Torsional forces was applied to the device with a manual hand winch (g). The applied torque was measured with a torque sensor (h) and angular displacement was measured using a digital level (not shown on the picture).



5.5.5 Statistical Analysis

The sample size (n=5 per group) of this study was based on power calculation using two-dimensional total CrCa translation expected means based on previous studies in dogs [229]. Based on the comparison of the standardized expected mean translations between normal and repaired CCL deficient stifle, the sample size needed for comparing two means, using a power of 0.8 a type I error rate of 0.05, were 5 per group.

Each limb served as its own positive (intact CCL) and negative (transected CCL) controls. Each translational and angular displacement measurements were taken at 3 repetitions for every CCL status. No statistical difference was noted between the first, second and last measurements. Therefore, the average of the 3 measurements for each CCL status was taken into account for statistical analysis.

The quantitative data analyzed was presented as mean +/- SD. Translational and angular stability were analyzed using a mixed effect linear model created to evaluate the effect of the surgical stabilization (group 1: Bone-Ligament-Bone: Nitinol, group 2: Hamilton: Nitinol, group 3: Hamilton: Nylon) and cruciate status (intact, transected, stabilized) taking repeated measurements into account and random variance of the donor cow and limbs' laterality. Afterwards, post-hoc testing and proper multiple comparisons correction ($p < 0.05$ Bonferroni) were carried out to assess significant interactions. Values of $p < 0.05$ were considered significant for all tests.

5.6 Results

Each surgical stabilization procedure was performed on a similar distribution of right and left pelvic limb in each group (3 left limb in group 1 and 2, 2 left limb in group 3). Three limbs sustained bone fracture at the pins insertion used for holding the bones on the platforms during CrCd testing. One limb sustained damages to the lateral collateral ligament during CrCd translation testing following CCL transection, and 1 limb sustained injury to the caudal cruciate ligament during drilling of the femoral tunnels. All samples measures from the fractures

specimens and from the affected soft tissue specimens were excluded from the statistical analysis and replaced by new specimens to keep 5 stifles per group. All the specimens were effectively stabilized surgically, and isometric placement was confirmed visually or radiographically in all cases.

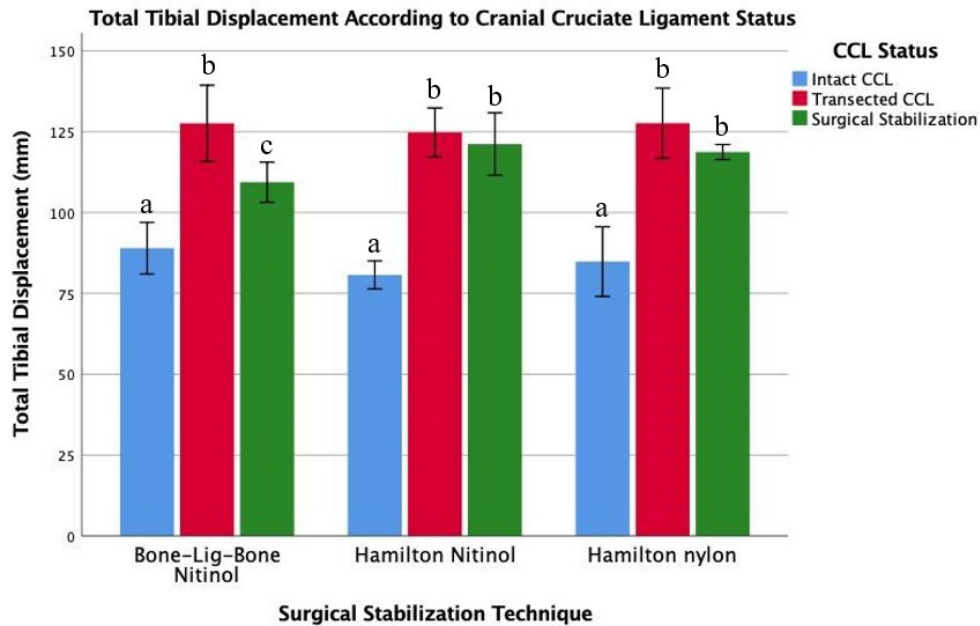
5.6.1 Two-Dimensional Cranial-Caudal Translation

Mean total tibial CrCd translation at $\pm 2000\text{N}$ limit for intact CCL was 85 ± 8 mm, for transected CCL was 127 ± 10 mm, and for surgically stabilized specimens was 109 ± 6 , 121 ± 10 and 119 ± 2 mm for the bone-ligament-bone group stabilization group with the Nitinol prosthesis, Hamilton group with Nitinol and Hamilton group with nylon respectively.

The displacement means for the intact and transected CCL were similar between the different groups ($p=0.116$ and 0.823 respectively at 1000N ; $p=0.273$ and 0.630 respectively at 2000N) but not after surgical stabilization. The total CrCd translation displacement results for each surgical stabilization in relation to their CCL status is presented in Figure 28. Following surgical stabilization, the tibial translation was significantly decreased in bone-ligament-bone group compared to the Hamilton group stabilized with nylon ($p=0.003$ and 0.028 at 1000N and 2000N respectively) but similar to the Hamilton stabilization with Nitinol ($p=0.231$ and 0.164 at 1000N and 2000N respectively).

Figure 28. Average total tibial craniocaudal displacement (mm) after stress applied to the tibia using a force of +/-2000N according to the cranial cruciate ligament (CCL) status and the surgical stabilization technique used.

Superscript letters indicate a significant difference between the CCL status of the respective surgical stabilization technique used ($p < 0.05$).

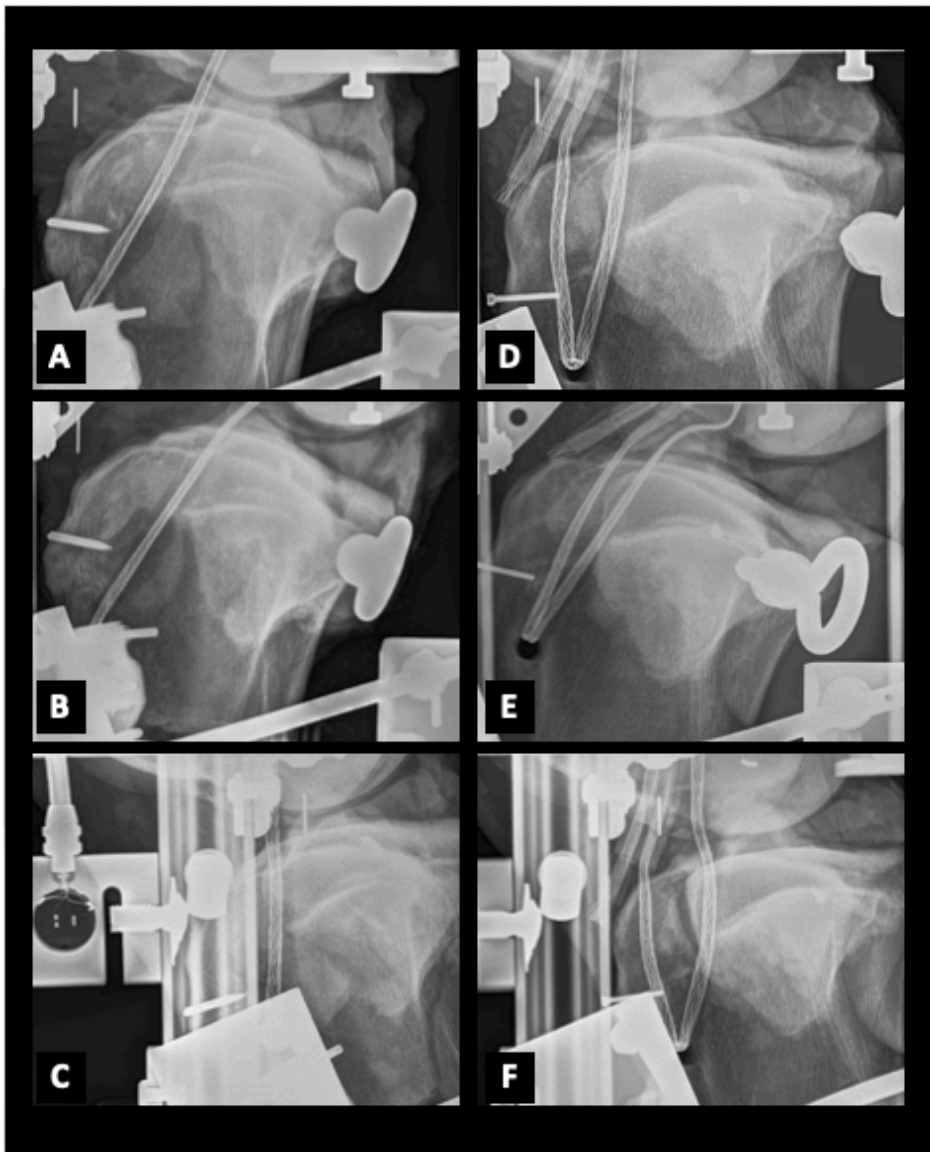


The total CrCd displacement measure was significantly greater after CCL transection than with intact CCL ($p < 0.001$ for all groups). When compared to transected CCL, tibial translation was significantly decreased only in stifles stabilized in bone-ligament-bone group with the Nitinol prosthesis ($p = 0.001$) but failed to restore normal displacement ($p < 0.001$). The CrCd displacement remained similar between transected CCL and surgically stabilized specimens using the Hamilton technique ($p = 1.000$ and 0.345 for Nitinol and Nylon respectively).

During radiographic examination performed throughout caudal to cranial tibial displacement, the braided Nitinol prosthesis appeared stretched more uniformly in surgically stabilized specimens with bone-ligament-bone compared to Hamilton technique (Figure 29).

Figure 29. Radiographs from the surgically stabilization CCL deficient cadaveric stifles with the bone-ligament-bone isometric technique (A, B, C) and Hamilton technique (D, E, F) using the new tubular braided super-elastic Nitinol prosthesis.

The radiographs were taken without tibial stress (A, D) and under stress applied to the tibia at +/- 2000-N in caudocranial (B, E) and craniocaudal (C, F) directions. Note the braided Nitinol prosthesis being stretched more uniformly in surgically stabilized specimens with bone-ligament-bone (B) compared to Hamilton technique (E) during caudocranial stress.



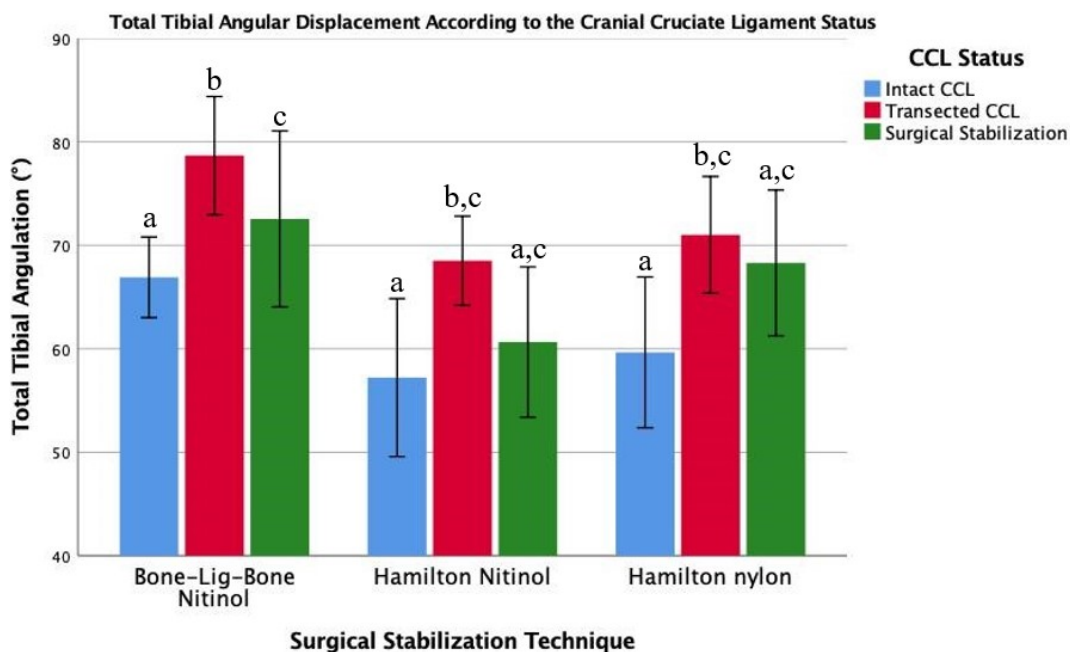
5.6.2 Mediolateral angular displacement

Mean total tibial ML angular displacement for intact CCL was $62 \pm 7^\circ$, for transected CCL was $73 \pm 7^\circ$, and for surgically stabilized specimens was $73 \pm 9^\circ$, $61 \pm 7^\circ$ and $68 \pm 7^\circ$ for the bone-ligament-bone group Hamilton group with Nitinol and Hamilton group with nylon, respectively.

The total ML angular displacement results for each surgical stabilization in relation to their CCL status are presented in Figure 30. The angular displacement means between the intact and transected CCL were similar between all groups and statistically different according to the CCL status ($p < 0.001$ for all groups). Following surgical stabilization, the angular displacement was reestablished to values similar to intact CCL with both Hamilton groups ($p = 0.109$ and 0.134 for Nitinol and nylon) and decreased compared to transected CCL without return to normal for bone-ligament-bone Nitinol group ($p = 0.040$).

Figure 30. Average total mediolateral rotation (degree) after rotative stress applied to the tibia using a torque of ± 60 Nm according to the cranial cruciate ligament (CCL) status and the surgical stabilization technique used.

Superscript letters indicate a significant difference between the CCL status of the respective surgical stabilization technique used ($p < 0.05$).



5.7 Discussion

The main goal of surgical CCL reconstruction is to restore joint stability and mimic normal kinematics to reduce the risk of degenerative changes. This study showed that acceptable stifle stability following CCL rupture can be achieved through isometric surgical stabilization (bone-ligament-bone). This surgical technique for CCL reconstruction conferred joint stability that most closely resembles the intact stifle in a static model. Stifles with transected CCL that underwent bone-ligament-bone reconstruction had a mean total CrCd tibial translation and ML rotation statistically reduced compared to ligament rupture. In contrast, stifles stabilized with Hamilton technique had similar CrCd translation before and after the surgery. Furthermore, CCL replacement with a newly design braided Nitinol prosthesis compared to nylon implant resulted in total craniocaudal translational displacements more similar to those of stifles with normal intact CCL, regardless of the surgical stabilization technique performed.

5.7.1 Joint stability

While conservative treatment options still have merit in human medicine [230], early surgical reconstruction of the CCL has become the surgical gold standard [49, 231] and as such, surgery restoring functional joint stability is required in cattle because of the size of the animal. None of the surgical stabilization techniques returned joint stability to the same as the CCL intact stifle. The degree of required joint stability to prevent secondary joint disease is unknown. What we know is that the increased magnitude of tibial translation after surgery, along with changes in joint kinematics, can lead to development or progression of joint disease [232, 233]. Failure to reestablish normal mechanical loading is associated to localize cartilage thinning after CCL injury which are changes that may be related to posttraumatic osteoarthritis development [234]. Current CCL rupture surgical treatment in dogs has been shown to greatly improve lameness without consistently restoring normal limb function [235, 236]. The commonly performed techniques may not replace all mechanical properties of intact CCL such as cranial translation, internal rotation and tibial hyperextension [237, 238]. Bone-ligament-bone surgery

using braided Nitinol prosthesis has the potential to diminish enough abnormal joint movements to slow down the progress of osteoarthritis and make cows suffering from CCL rupture comfortable for medium to long term outcome.

5.7.2 Bone-Ligament-Bone CCL repair

Bone-ligament-bone surgical stabilization performed using isometric bone tunnel placement showed the best joint stability compared to ruptured CCL. This result suggests that isometric CCL reconstruction using braided Nitinol prosthesis has the potential to improve CCL replacement outcomes in cattle. Although isometric intra-articular CCL replacement is gold standard in humans surgery, it is rarely used in veterinary medicine [51, 231]. That being said, the postoperative development or progression of osteoarthritis following joint stabilization is much lower in humans (less than 20%) compared to dogs (100% after 2 years) [58-60]. The important difference in joint degenerative changes might suggest that non-anatomic procedures often performed in dogs are suboptimal compared to anatomical intra-articular CCL reconstruction achieved routinely in humans.

The Hamilton surgical stabilization failed to decreased total CrCd tibial translation compared to transected CCL. In dogs, extra-articular repair can fail to eliminate the drawer due to lack of material strength [238]. The failure to reestablish tibial displacement is unlikely due to material strength since it was seen in both tested prosthesis material, and the braided Nitinol prosthesis was used to compare both tested surgical techniques. Radiographic examination under stress taken during cranial tibial displacement showed unequal prosthesis deformation. The angular change that the prosthesis must undergo to complete its course in the 3 bone tunnels and the friction between the prosthesis and bone tunnels seemed to be responsible for this deformation and affected its performance.

In terms of angular stability, the Hamilton stabilization technique provided rotational stability similar to intact CCL stifles, while the bone-ligament-bone technique only improved it compared to transected CCL stifles. The non-isotropic prosthesis placement in the Hamilton techniques can explain the superior angular stability. In that technique, the prosthesis is attached to itself on the lateral stifle which lead to 2 different prosthesis sections (intra-articular and

extraarticular on lateral stifle) providing torque resistance during rotation. Furthermore, the bone-ligament-bone techniques allow the prosthesis to rotate in the bone tunnels and curl up on itself when torque is applied and may result in decreased resistance to rotation. This configuration makes it possible to limit excessive rotation of the tibia with respect to the femur [26, 34]. Graft fixation using two bone plates instead of a bone plate (tibia) and crimp (femur) may decrease rotation of the Nitinol prosthesis in the bone tunnel and improve resistance to rotation.

5.7.3 Material selection: Nitinol

The tubular braided Nitinol prosthesis was easily manipulated in surgery and showed promising preliminary results for CCL replacement. Selection of a graft fixation device is an important factor that determines the outcome of CCL reconstruction. Nitinol's low-stiffness plateau-like reversible hysteretic behavior mimics the mechanical behavior of living tissue much better than any other metal or plastic material [93, 223]. In addition, the mechanical hysteresis of Nitinol is allowing good shock absorption. However, the mechanical behavior of the braided Nitinol prosthesis needs to be studied further since the use of many strands has the potential to modify the properties from those of its strands that make it up.

5.7.4 Tension and fixation

The standard 200N force applied in this study was chosen based on the maximum average load corresponding to the elastic portion of the load-elongation curve in tensile testing from the preliminary study. The optimal tension to be placed on the prosthesis at time of fixation is one of the main intra-articular replacement challenges. Failure to apply adequate tension can result in postoperative joint laxity, decreased range of motion, and delayed healing [239, 240]. Various recommendations have been made in humans for ideal tension to be placed based on the graft implanted and the surgical technique used and cannot be extrapolated to the implant used in this study [239, 241]. This force appeared to be satisfactory to prevent excessive joint

laxity. However, this force may be suboptimal in the bone-ligament-bone technique since it fails to restore normal angular stability.

A custom-made titanium bone plate fixed with two 4.5-mm unicortical cortex screws was used to fix the braided Nitinol prosthesis and was sufficient to sustained shear forces generated by 2000N applied to the tibia. Optimal method for prosthesis fixation is another important challenged for intra-articular CCL replacement. Multiple techniques for securing prosthesis and soft tissue graft have been described in humans including suture material, spiked washers, pinning, and interference screws [242]. Interference screws and bone anchors are regularly used in humans and dogs surgery respectively. These implants were not used here since their highest reported strength is undoubtedly insufficient for cattle use. Another unique challenge in cattle CCL repair is the immediate need to sustained full weight bearing post-operatively.

5.7.5 Limitations

The main limitation of the study was the lack of continuous kinematic evaluation. The standardized 200N pre-charge may also not be the optimal pre-charge to be applied. Furthermore, 3 stifles fractured during testing and had to be replaced. It may have increased the variability from multiple harvesting cow between the groups. Double plating using titanium made implants may result in better angular stability and should be tested prior to surgical implantation in clinical patients.

5.8 Conclusion

Although no definitive treatment recommendations can be derived from this study, the findings advocate for an *ex vivo* randomized kinematic study of bone-ligament-bone versus Hamilton surgical stabilization using a tubular braided Nitinol prosthesis for treatment of CCL rupture in cattle. It also indicates that bone-ligament-bone surgical stabilization can give the most joint stability following CCL transection.

In conclusion, improvement of currently poor CCL rupture surgical outcome in cattle might be improved by the use of an intra-articular tubular braided Nitinol prosthesis implanted using isometric bone tunnels.

5.9 Acknowledgement

The author would like to show gratitude to Dr. Emma Marchionatti and Dr. Bertrand Lussier who provided insight and expertise that greatly assisted the research. The authors also thank Dara Duheme, Lucien Diotalevi and William Turnier Trottier for their technical assistance.

6 Discussion des articles

Tel que présenté au Chapitre 1, une rupture du ligament croisé crânial affecte significativement la stabilité et la fonction articulaire du grasset [3, 26, 32, 34]. Par conséquent, les bovins ayant subi une rupture du LCCr démontrent une boiterie secondaire à l'instabilité du grasset affectée [9, 16, 40]. Il est donc important que ces patients subissent une stabilisation articulaire chirurgicale afin qu'ils puissent retrouver une fonction articulaire qui se rapproche de la normale rapidement [5, 19]. La littérature récente sur le grasset bovin et la rupture du LCCr est peu exhaustive et le remplacement du LCCr bovin demeure une chirurgie difficile avec un pronostic réservé [16, 18]. L'absence de consensus sur quelle technique chirurgicale est la meilleure, les préférences du chirurgien et la disponibilité des implants sont les principaux facteurs pris en compte dans l'élaboration du plan de traitement.

L'objectif général du présent mémoire visait à développer une option chirurgicale viable et sécuritaire, par la création d'une nouvelle prothèse ligamentaire composée de brins de Nitinol super élastique tressés, pour le remplacement intra-articulaire du LCCr suite à sa rupture chez le bovin. Celui-ci dans le but d'améliorer le pronostic présentement réservé du traitement chirurgical du LCCr chez les bovins. À la lumière des résultats, les études réalisées et présentées aux chapitres 4 et 5 ont permis de répondre à ces objectifs. Pour prédire si la présence de Nitinol est sécuritaire au sein de l'articulation, une incubation du matériel dans un milieu articulaire simulé a été réalisée afin de quantifier sa résistance à la corrosion. Cela a permis de déterminer la biocompatibilité *in vitro* et stabilité des propriétés mécaniques après l'incubation des brins Nitinol, utilisés pour la conception de la prothèse finale. Afin de documenter l'effet immédiat des chirurgies de stabilisation du grasset bovin et discriminer entre les techniques de fixations décrites, un modèle expérimental permettant de recueillir des données objectives de stabilité angulaire et translationnelle a été élaboré. Cela a permis de déterminer le potentiel de la nouvelle prothèse de Nitinol comme option chirurgicale viable avec le potentiel d'améliorer les résultats chirurgicaux présentement insatisfaisants avant son utilisation clinique pour le remplacement du LCCr bovin.

6.3 Avancement des connaissances dans la création d'une nouvelle prothèse du LCCr : biocompatibilité intra-articulaire du Nitinol

L'article présenté au Chapitre 4 a permis de décrire les changements secondaires à la corrosion, de son initiation à sa propagation, du Nitinol destiné à être utilisé pour la conception de la prothèse du LCCr.

Les résultats de cette étude sont en accord avec notre hypothèse au sujet du caractère biocompatible du Nitinol au sein de l'articulation. En effet, les résultats suggèrent que le Nitinol résiste relativement bien à la corrosion lorsqu'il est incubé jusqu'à six mois dans du liquide synovial. Les modifications de la morphologie de la surface observées ainsi que la relâche d'ions de nickel détectés dans les fluides d'incubation sont indicatifs d'une faible corrosion. Ces changements étaient plus marqués avec une augmentation du temps d'incubation ainsi que l'immersion dans le liquide synovial lorsque comparé à la saline et la solution de phosphate tamponnée. Malgré tout, ces changements sont considérés légers et similaires à ceux observés suite au retrait d'implants d'endoprothèse en Nitinol, qui sont présentement disponibles sur le marché et considérés comme biocompatibles.

Les résultats des essais de traction et des courbes de déformations-contraintes ont partiellement corroboré l'hypothèse avancée au sujet de la stabilité des propriétés mécaniques du Nitinol. Dans cette étude, l'élongation résiduelle était légèrement augmentée après l'incubation dans le liquide synovial. De plus, les plateaux supérieurs et inférieurs se sont déplacés vers la droite comparés à ceux des courbes déformation-contrainte du Nitinol non incubés. L'importance clinique de ces modifications des propriétés mécaniques est incertaine et pourrait refléter une fragilisation par l'hydrogène et / ou une attaque corrosive.

En conclusion, la biocompatibilité et la stabilité de la force ultime à la rupture du Nitinol suite à son incubation dans du liquide synovial sont prometteurs pour une future utilisation intra-articulaire.

Les résultats obtenus lors de cette première étape permettent d'aider à combler la carence de données objectives soulignée à la section 2 du chapitre 1 de ce mémoire sur la biocompatibilité intra-articulaire du Nitinol. Les résultats présentés ici semblent converger avec les études cliniques humaines qui rapportent le succès de différentes procédures chirurgicales utilisant des composés de Nitinol exposés aux composantes articulaires [184-186] ainsi qu'avec la littérature scientifique présentement disponible sur la biocompatibilité *in vitro* du Nitinol dans d'autres fluides biologiques. Par contre, il est intéressant de noter que les changements corrosifs observés à la surface de nos échantillons de Nitinol semblent différents de ce qui a déjà été décrit suite à son incubation dans du sérum bovin [171]. En laboratoire, le sérum bovin (fœtal ou provenant de veau), qui est facilement disponible commercialement, est fréquemment utilisé comme substitut au liquide synovial pour imiter le liquide articulaire malgré une concentration protéique et une viscosité différentes [243]. Or, cette étude suggère que le liquide synovial pourrait être le fluide le plus approprié pour l'évaluation future de la biocompatibilité *in vitro* des biomatériaux destinés à être utilisés dans l'espace articulaire.

Étant donné l'importance accordée à la biocompatibilité des matériaux avant leur utilisation clinique et les impacts possibles au détriment des patients décrits au chapitre 1, il était intéressant de voir l'effet du liquide organique (dans ce cas synovial) sur le Nitinol final (incluant sa microstructure et ses traitements thermique et de surface) qui sera utilisé pour faire la prothèse finale avant de rapporter ses bénéfices chirurgicaux sur la stabilité du grasset bovin.

6.4 Avancement des connaissances dans la création d'une nouvelle prothèse du LCCr : optimisation de la technique chirurgicale de stabilisation du grasset

L'article présenté au Chapitre 5 a permis de discriminer laquelle des techniques chirurgicales testées a le meilleur potentiel de rétablir la stabilité angulaire et translationnelle d'un grasset bovin avec un LCCr sectionné dans un modèle quasi-statique.

Les résultats de cette étude ont infirmé la première hypothèse formulée proposant que l'utilisation de la nouvelle prothèse de Nitinol dans un modèle *ex vivo* de grasset bovin avec un LCCr sectionné assurera une stabilité articulaire similaire à celle d'un grasset intact. En réalité, aucun implant n'a permis de rétablir la stabilité angulaire et translationnelle du grasset intact et ce, peut-être l'approche chirurgicale employée. Il doit néanmoins être précisé que les grassets avec un LCCr sectionné stabilisés avec la nouvelle prothèse en Nitinol tressé ont démontré une plus grande diminution de leur translation totale cranio-caudale par rapport à ceux stabilisés avec un implant de nylon.

Quant à l'hypothèse formulée sur la technique chirurgicale qui confèrera une stabilité articulaire qui ressemblera le plus à celle du grasset intact, elle a été confirmée par les résultats de cette étude. D'une part, la reconstruction chirurgicale fémorotibiale isométrique (os-ligament-os) a été la seule technique de reconstruction du LCCr qui a permis de diminuer la translation totale cranio-caudale des grassets stabilisés par rapport à ceux avec un LCCr sectionné. D'autre part, cette même technique chirurgicale a permis de partiellement rétablir la stabilité angulaire du grasset stabilisé par rapport aux grassets avec un LCCr sectionné. Bien que la reconstruction chirurgicale selon Hamilton ait permis de complètement rétablir la stabilité angulaire similaire à celle d'un grasset avec un LCCr intact, elle n'a pas eu d'effets sur la translation totale cranio-caudale la laissant identique au grasset avec un LCCr sectionné.

En conclusion, cette étude suggère que la stabilisation chirurgicale isométrique (os-ligament-os) utilisant la nouvelle prothèse de Nitinol tressé pourrait rétablir une stabilité articulaire acceptable au grasset bovin avec une atteinte du LCCr. Bien qu'aucune conclusion définitive ne puisse être faite, ce nouvel implant ligamentaire semble avoir le potentiel d'améliorer le pronostic présentement réservé des bovins souffrant d'une rupture du LCCr.

Les données recueillies au cours de cette deuxième étape soulèvent un questionnement en ce qui concerne les techniques chirurgicales décrites et utilisées chez les bovins pour la stabilisation du grasset suite à une rupture du LCCr. Selon l'analyse de la stabilité cranio-caudale, la technique de stabilisation du grasset selon Hamilton ne permettrait pas d'atteindre un des objectifs principaux de la reconstruction chirurgicale du LCCr; c'est-à-dire de rétablir la stabilité articulaire normale du grasset afin de réduire les risques de changements dégénératifs.

Cette technique réalisée conjointement avec l'imbrication de la capsule semble présentement être la stabilisation articulaire la plus fréquemment utilisée par les chirurgiens des animaux de la ferme en Amérique du Nord. À la lumière de cette étude, il est difficile de recommander la stabilisation articulaire chirurgicale selon Hamilton comme seule technique de stabilisation du grasset. Par contre, il serait pertinent de répéter cette étude de stabilité articulaire afin de déterminer l'impact de l'imbrication de la capsule réalisée conjointement avec la stabilisation chirurgicale selon Hamilton.

6.5 Limites des études

Sans compromettre la rigueur expérimentale, le protocole de recherche utilisé dans le présent mémoire comporte quelques limites méthodologiques. Certaines de ces limitations ont d'ailleurs été prises en considération lors de l'analyse et l'interprétation des résultats. Bien que soulignées aux chapitres 3 et 4, les principales limites des études sont revues puis élaborées ci-dessous.

6.5.1 Limitations de l'article I

Les principales limites de cette étude sont la durée d'incubation relativement courte ainsi que l'absence de stress appliqué sur les échantillons de Nitinol pendant leur incubation. Il est évident que cette méthodologie limite les comparaisons possibles entre la corrosion observée sur les échantillons et celle qui affectera réellement les prothèses. En effet, celles-ci resteront en place inévitablement plus de six mois *in vivo* et subiront un stress cyclique au sein du grasset. Le stress appliqué sur la prothèse la mettra à risque de subir un stress corrosif supplémentaire, la corrosion sous contrainte, qui n'a pas été directement évaluée au cours de cette étude. La corrosion sous contrainte résulte de l'ajout d'une contrainte mécanique (traction), à un environnement comportant des ions de fluorures, chlorures ou un pH acide [88]. Les contraintes engendrent le bris de la couche protectrice d'oxyde qui engendre la formation de fissures

microscopiques qui agissent comme des sites cathodiques. Ces sites précipitent l'initiation de la corrosion du métal. Les réactions anodique et cathodique augmentent la concentration d'hydrogène localement à la pointe des fissures. Cette accumulation d'hydrogène rend les métaux ductiles plus fragiles (fragilisation par l'hydrogène) et conduit à une défaillance mécanique prématurée des implants [88]. Certains environnants physiologiques ont le potentiel d'accélérer le processus d'initiation de fissures. Par exemple, le Nitinol utilisé comme fils orthodontiques se retrouvant dans la bouche, un environnement contenant une teneur élevée en fluorure, est prédisposé à une défaillance mécanique prématurée secondaire à une corrosion sous contrainte [89].

Bien que les techniques d'analyse de morphologie de surface utilisées dans cette étude rendent possible l'observation qualitative des changements corrosifs, elles ne permettent pas de quantifier directement les changements topographiques de surface. Afin d'obtenir des données quantitatives pour les analyses statistiques, la porosité des surfaces observées à partir de la MEB a été quantifiée suite à l'acquisition des images et leur modification avec ImageJ en utilisant une technique décrite pour d'autres matériaux [201]. L'index de porosité ainsi obtenu a été déterminé en fonction de l'aire de la surface occupé par les pores (identifiés par une différente couleur dans une échelle de gris). Cette méthodologie n'a pas préalablement été validée pour les alliages métalliques et comporte plus d'incertitude que l'utilisation de techniques d'analyses topographiques de surface. Une meilleure alternative à l'index de porosité utilisée dans cette étude aurait été la microscopie à force atomique (AFM). Ce type de microscopie n'a pas été réalisé puisque le microscope nécessaire n'était pas disponible dans les institutions où l'étude a été réalisée.

6.5.2 Limitations de l'article II

Bien que la technique d'analyse utilisée dans cette étude soit apte à discriminer la stabilité articulaire des grassets, dans deux plans orthogonaux selon le statut de leur LCCr, il

n'est pas possible de déterminer les caractéristiques biomécaniques des différents implants testés. En utilisant uniquement ce type d'analyse, il n'est pas non plus possible de connaître les différences cinématiques qui devraient être considérées dans l'évaluation des différentes techniques chirurgicales. L'utilisation de données cinématiques du grasset se serait avérée donc plus avantageuse. Étant donné que ce type d'équipements est très dispendieux, que les systèmes d'acquisition du mouvement sont beaucoup plus complexes et que la difficulté technique d'appliquer de façon sécuritaire des forces permettant de reproduire celles auxquels le grasset d'un animal de 600kg est soumis *in vivo* est élevée, l'analyse cinématique n'a pas été possible dans la présente étude.

Le système de fixation utilisé pour fixer la nouvelle prothèse de Nitinol est une autre limitation importante de l'étude puisqu'elle ne conviendrait pas à une utilisation *in vivo*. Contrairement à la plaque orthopédique d'attache utilisée pour sécuriser la prothèse au tibia conçue sur mesure en titane, les serrures de sertissage mises en place pour retenir la prothèse à l'aspect latéral du fémur distal sont en acier inoxydable. Tel qu'exposé au chapitre 1, la corrosion galvanique empêche l'utilisation d'implants en acier inoxydable en proximité de Nitinol. En effet, l'acier inoxydable engendre une augmentation significative de la corrosion du Nitinol.[88] Puisque l'utilisation de tous métaux nobles avec le Nitinol risque également de produire une corrosion galvanique, un système d'attache en titane devrait être utilisé pour fixer les deux extrémités de la prothèse *in vivo*. L'attache de la prothèse pourrait être réalisée avec une plaque orthopédique d'attache sur mesure en titane à chacune des extrémités mais devrait être testée *ex vivo* avant son utilisation clinique.

6.6 Difficultés rencontrées

6.6.1 Préservation de la stérilité du liquide synovial :

La première étape du projet était l'incubation du Nitinol dans du liquide synovial. Le prélèvement du liquide synovial a été réalisé stérilement après le rasage et une préparation chirurgicale standard des articulations utilisant le même protocole que pour procédure aseptique.

La stérilité du liquide synovial était confirmée par une analyse bactériologique de routine avant d'être utilisé pour l'incubation dans des éprouvettes stériles avec les échantillons de Nitinol préalablement stérilisés au gaz avec de l'oxyde d'éthylène. Malgré ces précautions et l'ajout de ceftiofur sodique dans le liquide synovial, deux échantillons ont eu une croissance bactérienne positive lors du changement de média, soit après 1.25 et 2 mois d'incubation du groupe d'incubation pour 6 mois. Dans les deux cas, *Bacillus pumilus* a été identifié, une espèce bactérienne Gram-positif catalase-positif en forme de bâtonnet. Son patron de résistance a démontré une sensibilité à la gentamicine, qui a été utilisée dans le liquide synovial comme traitement. La culture bactérienne des échantillons provenant des changements de média subséquents étaient négatifs. Malgré la résolution du problème de croissance bactérienne, l'impact que la gentamicine a pu avoir sur la corrosion du Nitinol est difficile à déterminer.

6.2.2 Fabrication des prothèses

La deuxième étape du projet nécessitait la prothèse de Nitinol tressé pour réaliser son implantation dans des grassets bovins cadavériques. L'approvisionnement de la prothèse en quantité suffisante a été la principale problématique du projet. En effet, nous avons dû faire face à des délais importants d'approvisionnement en raison de problèmes de production (tressage des brins de Nitinol) de la prothèse. Ces délais ont repoussé la réalisation des tests de stabilité articulaire de près d'un an, ce qui a engendré une contrainte et un stress important sur l'obtention de résultats en peu de temps afin de répondre aux échéances prévues.

6.2.3 Mise au point d'un banc d'essais

La réalisation du banc d'essais, basé sur un modèle similaire décrit pour les chiens, a présenté quelques difficultés. La première était la modélisation de celui-ci avec des matériaux et des méthodes de fixation capables de résister des charges importantes (par exemple 2000N équivalent à environ 200 kg) capables de reproduire les stress appliqués au LCCr des grassets bovins. Une ossature structurelle formée de piliers à rainure en forme de T composés

d'aluminium extrudé (alliage d'aluminium 6105-T5) de forme carrée et rectangulaire ont été choisis puisqu'ils sont solides, légers et faciles à travailler. À partir de la longueur des piliers principaux, la charge attendue et la limite d'élasticité, la déflexion et le moment d'inertie des structures ont été calculées. Ceci a permis de compléter le plan du banc d'essais qui allait être capable de soutenir les charges prévues.

La deuxième problématique du banc d'essais a été l'application des forces pour l'évaluation de la translation cranio-caudale. Dans un premier temps, seulement une force de 2000N crânial à caudal allait être appliquée au tibia avec un cric hydraulique afin de reproduire le mouvement de tiroir (Fig. 31A). Lors des premiers tests, nous avons rapidement réalisé que ce type de montage ne nous permettrait pas de discriminer la variation de la translation cranio-caudale entre les grassets selon le statut de leur LCCr. L'évaluation de ce déplacement était basée sur le déplacement crânial du tibia lors de rupture du LCCr qui devrait se déplacer caudalement lors du test du tiroir [40, 41]. Hors, nous n'avons pas pris en compte l'absence de stress axial appliqué sur le membre suite à la transsection du LCCr des grassets cadavériques qui produit le déplacement du tibia chez les bovins ambulants. Les mesures de translation cranio-caudale étaient donc similaires entre les grassets peu importe le statut du LCCr. Afin de remédier à ce problème, le déplacement total devait être évalué par une première force de 2000N appliquée au tibia de crânial à caudal suivi d'un retour en position neutre (jusqu'à un déplacement de 0mm) puis deuxième force de 2000N appliquée au tibia de caudal à crânial. Pour être en mesure de réaliser ce déplacement, le banc d'essais a été modifié en remplaçant le cric pneumatique (unidirectionnel dans plan horizontal; « pousser ») par un vérin linéaire électrique capable d'appliquer une force dans les deux directions du plan horizontal (« tirer » et « pousser »). L'ossature du banc d'essais a également dû être modifiée afin d'accommoder la longueur du vérin linéaire (plus long que le cric pneumatique), la nouvelle distance parcourue par le tibia dans deux directions par rapport au fémur et d'assurer la résistance structurelle à la nouvelle force à être appliquée au tibia (Fig. 31B).

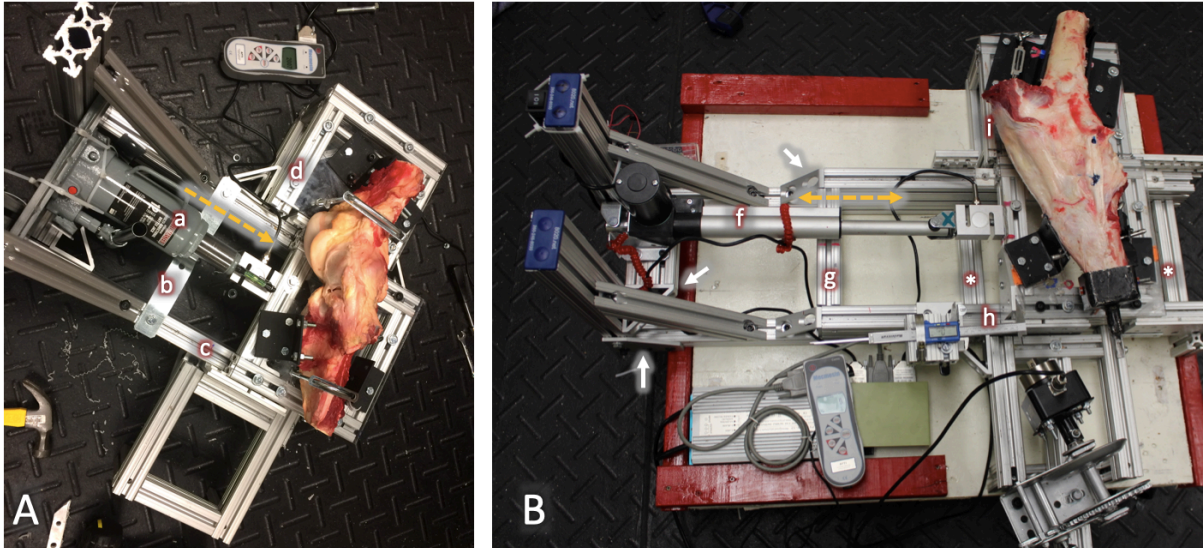


Figure 31. Photographies du banc d'essais original (A) et suite à sa modification (B) utilisé dans l'évaluation du déplacement de translation cranio-caudal des grassets cadavériques.

Les principales modifications du banc sont :

- *Le remplacement du cric hydraulique (a) capable de produire une force unidirectionnelle (flèche pointillée vers la droite) par un vérin linéaire électrique (f) capable d'appliquer une force dans deux directions (double flèche pointillée).*
- *L'ossature principale a été modifiée en trois principaux points. Le remplacement de l'armature transversale en acier inoxydable mince (b) par une armature plus solide composée d'un pilier principal de forme carrée à rainure d'aluminium extrudé (g) ainsi que deux piliers secondaires (*). Cela a permis de contrer l'augmentation de la déflexion secondaire de l'armature transversale engendrée par l'allongement de la longueur utile de l'armature longitudinale (c et h) réalisé afin d'accommoder la longueur du vérin linéaire et l'ajout du déplacement du tibia dans la direction caudal-cranial. Le support immobile original du fémur (d) a dû être repositionné plus distalement (i) afin de le garder au centre (position neutre) de la zone de déplacement du tibia sur l'armature longitudinale.*
- *Plusieurs jonctions ont été modifiées et renforcées en ajoutant des connecteurs à angle droit (flèches blanches).*

La méthode d'attache du fémur à la plateforme immobile et du tibia à la plateforme mobile a également été problématique. Dans un premier temps, des sangles avec des bandes velcros ont été utilisées pour retenir les structures osseuses en place tel qu'il a été décrit chez le chien (Fig. 32A). Les forces appliquées lors du test étaient trop grandes pour permettre aux sangles de retenir les os en place sur leurs plateformes respectives. De plus, les sangles n'empêchaient pas les mouvements de rotation qui ajoutaient une dimension supplémentaire non évaluable au test. Pour remédier à cette problématique, des tiges transcorticales fixées à des équerres 90° en acier robuste ont été mises en place à travers le fémur et le tibia. Le tout a été renforcé par de larges serre-joints à coulisse permettant de renforcer l'intégrité des équerres lors des déplacements et maintenir le fémur et tibia bien apposés sur leurs plateformes (Fig. 32B).

La modification du système d'attache des os a permis de régler les problèmes de stabilité des structures osseuses pendant la réalisation des tests de stabilité articulaire. Cependant, les différences anatomiques entre les spécimens ont influencé le positionnement des tiges transcorticales par rapport à l'articulation et à l'extrémité coupée des os. Le positionnement de certaines tiges transcorticales combiné avec l'application de stress importants sur les os ont engendré des fractures chez 3 spécimens (2 fémurs, 1 tibia) qui ont dû être remplacés.

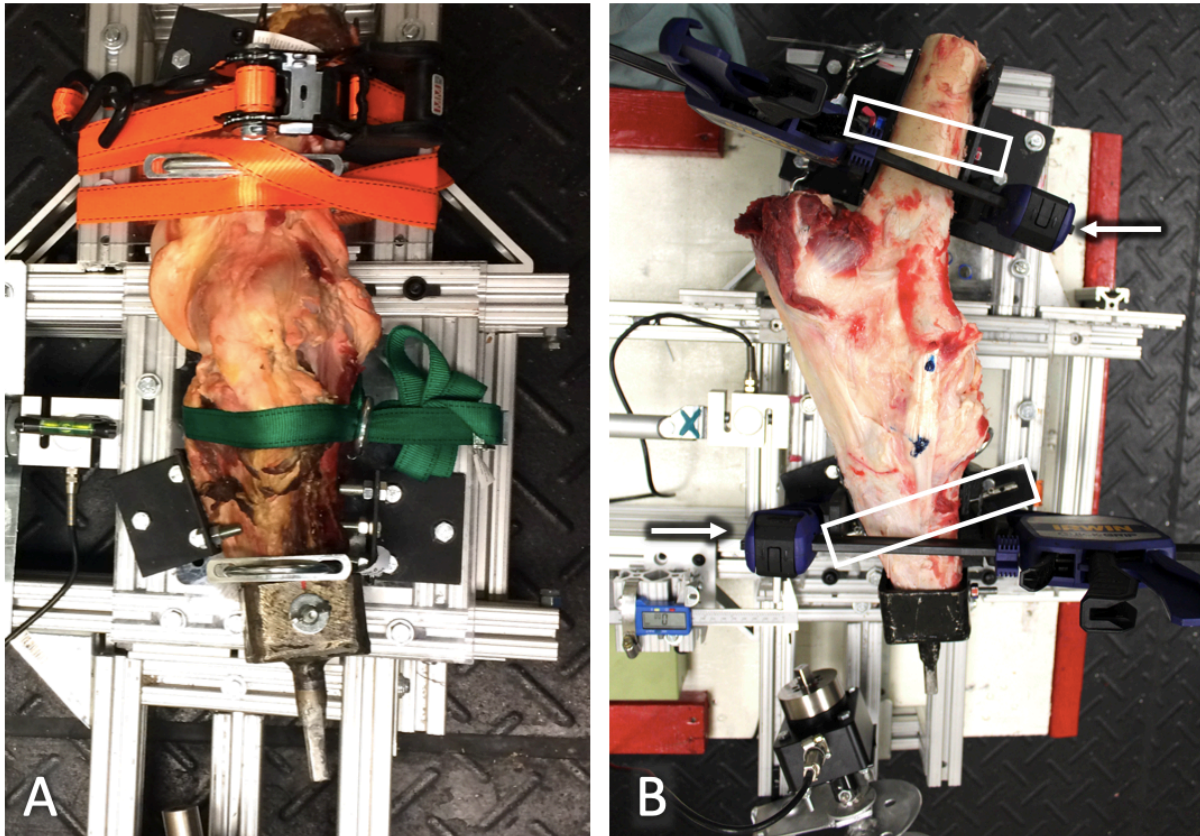


Figure 32. Photographies des méthodes d'attaches du fémur et du tibia des grassets cadavériques à leurs plateformes respectives sur le banc d'essais original (A) et suite à leurs modifications (B).

Le premier essais (A) comprenait des sangles pour retenir les structures osseuses en place sur les plateformes. Des modifications pour limiter leurs mouvements ont été faites (B). Les sangles ont été remplacées par des tiges transcorticales (rectangles) fixées à des équerres 90° en acier et renforcées par de larges serre-joints à coulisse (flèches).

6.7 Translation clinique et perspective future

En rappelant que l'objectif global était de développer une option chirurgicale viable et sécuritaire pour le remplacement intra-articulaire du LCCr bovin, des étapes supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir réellement utiliser la nouvelle prothèse en Nitinol tressé dans des cas cliniques. Néanmoins, cette étude a permis un avancement significatif vers l'objectif global d'utilisation dans des cas cliniques.

Dans un avenir rapproché, des essais mécaniques supplémentaires impliquant des grassets stabilisés avec la nouvelle prothèse de Nitinol tressé seront réalisées. Ces tests permettront de comparer les propriétés biomécaniques des grassets avec un LCCr intact, coupés et stabilisés avec la nouvelle prothèse de Nitinol tressé ou avec un implant de nylon. Brièvement, les tests mécaniques seront réalisés à l'aide d'une machine d'essais universel de matériau servo-hydraulique uniaxiale. Lors du test, le tibia sera mobile dans un plan vertical et le fémur pourra se déplacer librement dans le plan horizontal. Ce type de montage permettra la mise en tension axiale du LCCr natif ou des implants ligamentaires et ainsi réduire les risques de cisaillement. Le chargement axial sera appliqué au tibia qui engendra des forces fémoro-tibiales capables de simuler les forces de réaction du sol lors de la marche.

Plusieurs autres tests pourraient être réalisés afin de continuer la caractérisation de la nouvelle prothèse en Nitinol tressé avant son utilisation clinique. L'évaluation biomécanique et cinématique du grasset cadavérique bovin ou dans un modèle *in vivo* ne sont que quelques exemples des possibilités futures.

6.8 Remarques complémentaires

La réalisation de ce projet de maîtrise a été rendu possible grâce à une approche multidisciplinaire. En janvier 2011, d'éminents chercheurs du *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) aux États-Unis ont annoncé dans un livre blanc intitulé « *The Third Revolution* » que l'avenir de la recherche médicale et des avancées révolutionnaires biomédicales reposaient dans la convergence des disciplines [244]. Le monde médical décrit la multidisciplinarité comme étant la prise en charge d'un problème médical par plusieurs personnes d'origines et/ou de compétences différentes [245]. L'intégration de spécialistes de diverses disciplines telles que de la chirurgie, de la science des matériaux, de la biomécanique, de l'ingénierie biomédicale et de la médecine vétérinaire permet de travailler ensemble plutôt que de rivaliser en tant qu'entités distinctes.

Dans le cadre particulier de cette maîtrise, il a été possible de répondre aux hypothèses et objectifs de recherche grâce à la collaboration des chirurgiens spécialistes des grands animaux, chirurgien orthopédiste des animaux de compagnie, ingénieurs biomécaniques et ingénieur spécialisé en matériaux. Cette équipe de recherche multidisciplinaire motivée à résoudre le problème du remplacement du LCCr chez le bovin a permis d'élaborer une méthodologie scientifique structurée et de développer les outils nécessaires à la réalisation du protocole de recherche dans l'optique de résoudre ce problème clinique. Cependant, l'approche multidisciplinaire n'est pas toujours facile et chacun peut rapidement être freiné par leur dépendance envers les avancements des autres membres de l'équipe. Ainsi, la réussite d'une équipe multidisciplinaire nécessite une communication fréquente entre les professionnels concernés et devrait impliquer une évaluation régulière du protocole mis en place et des avancements de chacun dans l'atteinte des objectifs [245].

Somme toute, une approche multidisciplinaire mettant en scène des interactions dynamiques et une communication active entre les différents spécialistes est sans aucun doute la clé du succès dans la résolution du remplacement du LCCr bovin et l'avancement du domaine de l'orthopédie.

7. Conclusion

Chez les bovins, la rupture du LCCr est à l'origine de 35% des pathologies du grasset, ce qui en fait l'étiologie la plus fréquente des boiteries traumatiques localisées à cette articulation. Étant donné que les boiteries sont source de douleurs et de plusieurs répercussions négatives sur le bien-être, les bovins atteints d'une rupture du LCCr ne devraient pas être laissés sans traitement chirurgical. Malheureusement, le remplacement chirurgical du LCCr bovin est jusqu'à ce jour associé à un pronostic réservé et plusieurs limitations.

Dans un premier temps, cette étude a permis de partiellement définir le caractère biocompatible du Nitinol au sein de l'articulation suite à son comportement corrosif dans du liquide synovial. Dans un deuxième temps, des brins de Nitinol ont été tressés pour créer une prothèse de remplacement ligamentaire du LCCr suite à sa rupture. Celle-ci a été testée dans un modèle cadavérique de rupture du LCCr qui a démontré que son utilisation comme remplacement ligamentaire dans une stabilisation isométrique (os-ligament-os) permettait d'augmenter la stabilité articulaire lorsque comparé au nylon. En définitive, l'utilisation de la nouvelle prothèse en Nitinol tressé comme remplacement intra-articulaire du LCCr chez les bovins a le potentiel d'améliorer le pronostic présentement réservé de la condition et son implantation devrait être testée dans un modèle *in vivo* de rupture du LCCr .

Bibliographie

1. Wilke, V.L., et al., *Estimate of the annual economic impact of treatment of cranial cruciate ligament injury in dogs in the United States*. J Am Vet Med Assoc, 2005. **227**(10): p. 1604-7.
2. Witsberger, T.H., et al., *Prevalence of and risk factors for hip dysplasia and cranial cruciate ligament deficiency in dogs*. J Am Vet Med Assoc, 2008. **232**(12): p. 1818-24.
3. Tashman, S., S. Kopf, and F.H. Fu, *The Kinematic Basis of ACL Reconstruction*. Oper Tech Sports Med, 2008. **16**(3): p. 116-118.
4. Andriacchi, T.P., et al., *A framework for the in vivo pathomechanics of osteoarthritis at the knee*. Ann Biomed Eng, 2004. **32**(3): p. 447-57.
5. Pentecost, R. and A. Niehaus, *Stifle disorders: cranial cruciate ligament, meniscus, upward fixation of the patella*. Vet Clin North Am Food Anim Pract, 2014. **30**(1): p. 265-81, vii-viii.
6. Fubini, S.L. and N. Ducharme, *Farm Animal Surgery-E-Book*. 2016: Elsevier Health Sciences.
7. VASSEUR, P.B., *Clinical Results Following Nonoperative Management for Rupture of the Cranial Cruciate Ligament in Dogs*. 1984. **13**(4): p. 243-246.
8. Crawford, W.H., *Intra-articular replacement of bovine cranial cruciate ligaments with an autogenous fascial graft*. Vet Surg, 1990. **19**(5): p. 380-8.
9. Ducharme, N.G., M.E. Stanton, and G.R. Ducharme, *Stifle Lameness in Cattle at Two Veterinary Teaching Hospitals: A Retrospective Study of Forty-two Cases*. Can Vet J, 1985. **26**(7): p. 212-7.
10. Huhn, J.C., S.K. Kneller, and D.R. Nelson, *Radiographic assessment of cranial cruciate ligament rupture in the dairy cow*. 1986. **27**(6): p. 184-188.
11. Tulleners, E.J., *Management of bovine orthopedic problems. II. Coxofemoral luxations, soft tissue problems, sepsis, and miscellaneous skull problems*. The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian, 1986.
12. Newcomer, B.W. and M.F. Chamorro, *Distribution of lameness lesions in beef cattle: A retrospective analysis of 745 cases*. The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne, 2016. **57**(4): p. 401-406.
13. Terrell, S., et al., *Perception of lameness management, education, and effects on animal welfare of feedlot cattle by consulting nutritionists, veterinarians, and feedlot managers*. 2014. **48**: p. 53-60.
14. Martin, N.P., et al., *Invited review: Sustainable forage and grain crop production for the US dairy industry*. J Dairy Sci, 2017. **100**(12): p. 9479-9494.
15. Cook, N.B., et al., *Management characteristics, lameness, and body injuries of dairy cattle housed in high-performance dairy herds in Wisconsin*. J Dairy Sci, 2016. **99**(7): p. 5879-5891.
16. Bartels, J.E., *Femoral-Tibial Osteoarthritis in the Bull: I. Clinical Survey and Radiologic Interpretation I*. 1975. **16**(5): p. 151-158.

17. Persson, Y., L. Söderquist, and S. Ekman, *Joint disorder; a contributory cause to reproductive failure in beef bulls?* Acta veterinaria Scandinavica, 2007. **49**(1): p. 31-31.
18. Hamilton, G.F. and O.R. Adams, *Anterior cruciate ligament repair in cattle.* J Am Vet Med Assoc, 1971. **158**(2): p. 178-83.
19. USA, H.A. *Do You Know This About Holstein Cattle?* 2017 [cited 2019 3 Février 2019]; Available from: http://www.holsteinusa.com/pdf/fact_sheet_cattle.pdf.
20. Hamilton, G.F. and A.W. Nelson, *The fate of autoplasmic and alloplasmic implants in the bovine stifle joint.* Can Vet J, 1970. **11**(10): p. 209-14.
21. Baril, Y. and V. Brailovski, *Fatigue properties of superelastic Ti-Ni filaments and braided cables for bone fixation.* J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2010. **92**(2): p. 489-98.
22. Heller, L., et al., *3D flexible NiTi-braided elastomer composites for smart structure applications.* Smart Materials and Structures, 2012. **21**(4): p. 045016.
23. KAUFFMAN, G.B. and I. MAYO, *The Story of Nitinol: The Serendipitous Discovery of the Memory Metal and Its Applications.* The Chemical Educator, 1997. **2**(2): p. 1-21.
24. Buehler, W.J. and F.E. Wang, *A summary of recent research on the Nitinol alloys and their potential application in ocean engineering.* Ocean Engineering, 1968. **1**(1): p. 105IN7109-108IN10120.
25. Desrochers, A., et al., *Characterization of anatomic communications between the femoropatellar joint and lateral and medial femorotibial joints in cattle, using intra-articular latex, positive contrast arthrography, and fluoroscopy.* Am J Vet Res, 1996. **57**(6): p. 798-802.
26. Dyce, K.M., W.O. Sack, and C.J.G. Wensing, *Textbook of Veterinary Anatomy-E-Book.* 2009: Elsevier Health Sciences.
27. Budras, K.D., et al., *Bovine anatomy: an illustrated text.* 2011: Schlütersche.
28. Hagag, U., M.G. Tawfik, and W. Brehm, *Systematic arthroscopic investigation of the bovine stifle joint.* Vet J, 2015. **206**(3): p. 338-48.
29. Arnoczky, S.P., R.M. Rubin, and J.L. Marshall, *Microvasculature of the cruciate ligaments and its response to injury. An experimental study in dogs.* J Bone Joint Surg Am, 1979. **61**(8): p. 1221-9.
30. Kobayashi, S., et al., *Microvascular system of anterior cruciate ligament in dogs.* 2006. **24**(7): p. 1509-1520.
31. Diotalevi, L., et al., *Quasi-static tensile properties of the Cranial Cruciate Ligament (CrCL) in adult cattle: towards the design of a prosthetic CrCL.* J Mech Behav Biomed Mater, 2018. **79**: p. 239-245.
32. Heffron, L.E. and J.R. Campbell, *Morphology, histology and functional anatomy of the canine cranial cruciate ligament.* Vet Rec, 1978. **102**(13): p. 280-3.
33. Nelson, D.J.C.O.C.E.F.T.P.V., *Surgery of the stifle joint in cattle.* 1983. **5**(6): p. S300-&.
34. Arnoczky, S.P. and J.L. Marshall, *The cruciate ligaments of the canine stifle: an anatomical and functional analysis.* Am J Vet Res, 1977. **38**(11): p. 1807-14.
35. Schuurman, S.O., W. Kersten, and W.A. Weijts, *The equine hind limb is actively stabilized during standing.* J Anat, 2003. **202**(4): p. 355-62.
36. Vasseur, P.B., et al., *Correlative biomechanical and histologic study of the cranial cruciate ligament in dogs.* Am J Vet Res, 1985. **46**(9): p. 1842-54.

37. Bleedorn, J.A., et al., *Synovitis in dogs with stable stifle joints and incipient cranial cruciate ligament rupture: a cross-sectional study*. *Vet Surg*, 2011. **40**(5): p. 531-43.
38. Lohmander, L.S., et al., *High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury*. *Arthritis Rheum*, 2004. **50**(10): p. 3145-52.
39. Guthrie, J.W., et al., *Effect of signalment on the presentation of canine patients suffering from cranial cruciate ligament disease*. *J Small Anim Pract*, 2012. **53**(5): p. 273-7.
40. Ducharme, N.G., *Stifle injuries in cattle*. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 1996. **12**(1): p. 59-84.
41. Morgan, N.B., *Medical shape memory alloy applications—the market and its products*. *Materials Science and Engineering: A*, 2004. **378**(1): p. 16-23.
42. Pentecost, R. and A.J.V.C.F.A.P. Niehaus, *Stifle disorders: cranial cruciate ligament, meniscus, upward fixation of the patella*. 2014. **30**(1): p. 265-281.
43. Kofler, J., U. Geissbuhler, and A. Steiner, *Diagnostic imaging in bovine orthopedics*. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 2014. **30**(1): p. 11-53, v.
44. Nichols, S. and D.E. Anderson, *Determination of the normal arthroscopic anatomy of the femoropatellar and cranial femorotibial joints of cattle*. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 2014. **55**(3): p. 232-239.
45. Nelson, D.R., J.C. Huhn, and S.K. Kneller, *Peripheral detachment of the medial meniscus with injury to the medial collateral ligament in 50 cattle*. *Vet Rec*, 1990. **127**(3): p. 59-60.
46. Nelson, D.R. and S.K. Kneller, *Treatment of proximal hind-limb lameness in cattle*. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 1985. **1**(1): p. 153-73.
47. Tobias, K.M. and S.A. Johnston, *Veterinary Surgery: Small Animal-E-BOOK: 2-Volume Set*. 2013: Elsevier Health Sciences.
48. Nelson, D.R. and D.B. Koch, *Surgical stabilisation of the stifle in cranial cruciate ligament injury in cattle*. *Vet Rec*, 1982. **111**(12): p. 259-62.
49. Reinhardt, K.R., I. Hetsroni, and R.G. Marx, *Graft selection for anterior cruciate ligament reconstruction: a level I systematic review comparing failure rates and functional outcomes*. *Orthop Clin North Am*, 2010. **41**(2): p. 249-62.
50. Muir, P. and S. American College of Veterinary, *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*. *Advances in Veterinary Surgery*. Vol. Second edition. 2018, Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
51. Murray, M.M., *Current status and potential of primary ACL repair*. *Clinics in sports medicine*, 2009. **28**(1): p. 51-61.
52. Hofmeyr, C.F., *Reconstruction of the ruptured anterior cruciate ligament in the stifle of a bull*. *Veterinarian*, 1968. **5**(2): p. 89-92.
53. MacCoy, D.M. and L. Peyton, *Cranial cruciate ligament repair in a calf*. *J Am Vet Med Assoc*, 1976. **169**(7): p. 719-21.
54. Moss, E.W., D.M. McCurnin, and T.H. Ferguson, *Experimental cranial cruciate replacement in cattle using a patellar ligament graft*. *Can Vet J*, 1988. **29**(2): p. 157-62.
55. Montgomery, R.D., et al., *Comparison of over-the-top and tunnel techniques for anterior cruciate ligament replacement*. 1988(231): p. 144-153.

56. Guenego, L., et al., *Cranial cruciate ligament rupture in large and giant dogs. A retrospective evaluation of a modified lateral extracapsular stabilization*. Vet Comp Orthop Traumatol, 2007. **20**(1): p. 43-50.
57. Roe, S.C., J. Kue, and J. Gemma, *Isometry of potential suture attachment sites for the cranial cruciate ligament deficient canine stifle*. Vet Comp Orthop Traumatol, 2008. **21**(3): p. 215-20.
58. Harilainen, A. and J. Sandelin, *A prospective comparison of 3 hamstring ACL fixation devices--Rigidfix, BioScrew, and Intrafix--randomized into 4 groups with 2 years of follow-up*. Am J Sports Med, 2009. **37**(4): p. 699-706.
59. DeLuke, A.M., et al., *Comparison of radiographic osteoarthritis scores in dogs less than 24 months or greater than 24 months following tibial plateau leveling osteotomy*. The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne, 2012. **53**(10): p. 1095-1099.
60. Hulse, D., B. Beale, and S. Kerwin, *Second look arthroscopic findings after tibial plateau leveling osteotomy*. Vet Surg, 2010. **39**(3): p. 350-4.
61. Palmisano, M., et al., *A comparative study of the length patterns of anterior cruciate ligament reconstructions in the dog and man*. 2000. **13**(02): p. 73-77.
62. Radford, W.J., et al., *A comparative study of single- and double-bundle ACL reconstructions in sheep*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 1994. **2**(2): p. 94-9.
63. Batty, L.M., et al., *Synthetic devices for reconstructive surgery of the cruciate ligaments: a systematic review*. Arthroscopy, 2015. **31**(5): p. 957-68.
64. Newman, S.D., H.D. Atkinson, and C.A. Willis-Owen, *Anterior cruciate ligament reconstruction with the ligament augmentation and reconstruction system: a systematic review*. Int Orthop, 2013. **37**(2): p. 321-6.
65. Legnani, C., et al., *Anterior cruciate ligament reconstruction with synthetic grafts. A review of literature*. 2010. **34**(4): p. 465-471.
66. Niehaus, A.J., et al., *Comparison of the mechanical characteristics of polymerized caprolactam and monofilament nylon loops constructed in parallel strands or as braided ropes versus cranial cruciate ligaments of cattle*. Am J Vet Res, 2013. **74**(3): p. 381-5.
67. Park, J.B. and R.S. Lakes, *Biomaterials : an introduction*. 3rd ed. 2007, New York, NY: Springer. xi, 561 p.
68. Heness, G. and B. Ben-Nissan. *Innovative bioceramics*. in *Materials forum*. 2004. Institute of Materials Engineering Australasia Ltd.
69. Williams, D.J.L.L.U.P.x., *The Williams dictionary of biomaterials*. 1999.
70. Williams, D.F., *On the mechanisms of biocompatibility*. Biomaterials, 2008. **29**(20): p. 2941-53.
71. Yahia, L., et al., *Conceptual design of prosthetic anterior cruciate ligaments: the need for a biomimetic approach*. 1994. **2**(4): p. 309-330.
72. Ratner, B.D., *Biomaterials science : an introduction to materials in medicine*. 2nd ed. 2004, Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press. xii, 851 p.
73. Kennedy, J.C., et al., *Tension studies of human knee ligaments. Yield point, ultimate failure, and disruption of the cruciate and tibial collateral ligaments*. Journal of Bone and Joint Surgery - Series A, 1976. **58**(3): p. 350-355.
74. Chartrand, M., *Banc d'essai et méthodologie pour essais comparatifs sur systèmes de fermeture du sternum*. 2008.

75. Lakes, R., *Viscoelastic Materials*. 2009, Cambridge: Cambridge University Press.
76. Karaaslan, F. and S. Karaoğlu, *Fatigue Behavior of Nitinol Anterior Cruciate Ligament Graft and Inappropriate Femoral Tunnel Placement: Single-Stage Revision Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Surgery*. *Arthroscopy Techniques*, 2017. **6**(2): p. e455-e459.
77. Jacobs, J.J., J.L. Gilbert, and R.M. Urban, *Corrosion of metal orthopaedic implants*. *J Bone Joint Surg Am*, 1998. **80**(2): p. 268-82.
78. Örnberg, A., *Study of electrochemical behaviour and corrosion resistance of materials for pacemaker lead applications*. 2007, KTH.
79. Tengvall, P., et al., *Interaction between hydrogen peroxide and titanium: a possible role in the biocompatibility of titanium*. *Biomaterials*, 1989. **10**(2): p. 118-20.
80. Fraker, A.C., *Corrosion of metallic implants and prosthetic devices*. *ASM Handbook*., 1987. **13**: p. 1324-1335.
81. Bhola, R., et al., *Corrosion in Titanium Dental Implants/Prostheses--A Review*. 2011. **25**(1).
82. Strehblow, H.-H., *Mechanisms of pitting corrosion*, in *Corrosion mechanisms in theory and practice*. 2002, CRC Press. p. 252-295.
83. Trepanier, C., et al., *Preliminary investigation of the effects of surface treatments on biological response to shape memory NiTi stents*. *J Biomed Mater Res*, 1999. **48**(2): p. 165-71.
84. Bâillon, J.-P. and J.-M. Dorlot, *Des matériaux*. 2000: Presses inter Polytechnique.
85. Venugopalan, R., C.J.M.i.t. Trepanier, and a. technologies, *Assessing the corrosion behaviour of Nitinol for minimally-invasive device design*. 2000. **9**(2): p. 67-73.
86. Trépanier, C. and A.R.J.P.S. Pelton, *Effect of temperature and pH on the corrosion resistance of passivated nitinol and stainless steel*. 2006: p. 361-366.
87. Singh, R. and N.B. Dahotre, *Corrosion degradation and prevention by surface modification of biometallic materials*. *J Mater Sci Mater Med*, 2007. **18**(5): p. 725-51.
88. Carroll, W.M. and M.J. Kelly, *Corrosion behavior of nitinol wires in body fluid environments*. 2003. **67A**(4): p. 1123-1130.
89. Hassan, R.M. and I.A. Zaafarany, *Kinetics of Corrosion Inhibition of Aluminum in Acidic Media by Water-Soluble Natural Polymeric Pectates as Anionic Polyelectrolyte Inhibitors*. *Materials (Basel, Switzerland)*, 2013. **6**(6): p. 2436-2451.
90. Munir, S., M.H. Pelletier, and W.R. Walsh, *Potentiodynamic Corrosion Testing*. *Journal of visualized experiments : JoVE*, 2016(115): p. 54351.
91. Fytianos, G., et al., *Corrosion Evaluation of MEA Solutions by SEM-EDS, ICP-MS and XRD*. 2016. **100**(86): p. 197-204.
92. Brooks, C.R. and A. Choudhury, *Failure analysis of engineering materials*. 2002.
93. Fung, Y.C.B., *Biorheology of soft tissues*. *Biorheology*, 1973. **10**(2): p. 139-155.
94. Chen, C., et al., *Interstitial Fluid Flow in Ligaments and Tendons: Effects on Fibril Spacing and Fluid Properties*. 1993. **24**: p. 399-399.
95. Tschoegl, N.W., *Energy storage and dissipation in a linear viscoelastic material*, in *The Phenomenological Theory of Linear Viscoelastic Behavior*. 1989, Springer. p. 443-488.
96. Berrevoet, F., et al., *Open preperitoneal mesh repair of inguinal hernias using a mesh with nitinol memory frame*. *Hernia*, 2013. **17**(3): p. 365-71.

97. Karabulut, M., et al., *Self-expanding metallic stents in acute mechanical intestinal obstructions resulting from colorectal malignancies*. Am Surg, 2013. **79**(12): p. 1279-82.
98. Roosli, C. and A.M. Huber, *Mid-term results after a newly designed nitinol staples prosthesis use in 46 patients*. Otol Neurotol, 2013. **34**(7): p. e61-4.
99. Kok, D., et al., *The memory metal minimal access cage: a new concept in lumbar interbody fusion-a prospective, noncomparative study to evaluate the safety and performance*. Adv Orthop, 2012. **2012**: p. 898606.
100. Kamysz, J.W., *Percutaneous repair of a nonunion pubic ramus fracture using a metallic stent scaffold and cement osteoplasty*. J Vasc Interv Radiol, 2010. **21**(8): p. 1313-6.
101. Olender, G., et al., *A preliminary study of bending stiffness alteration in shape changing nitinol plates for fracture fixation*. Ann Biomed Eng, 2011. **39**(5): p. 1546-54.
102. Tarnita, D., et al., *In vitro experiment of the modular orthopedic plate based on Nitinol, used for human radius bone fractures*. Rom J Morphol Embryol, 2010. **51**(2): p. 315-20.
103. Tarnita, D., et al., *Numerical simulations of human tibia osteosynthesis using modular plates based on Nitinol staples*. Rom J Morphol Embryol, 2010. **51**(1): p. 145-50.
104. van Kampen, R.J., et al., *Comparison of a new intramedullary scaffold to volar plating for treatment of distal radius fractures*. J Orthop Trauma, 2013. **27**(9): p. 535-41.
105. Winkel, R. and M. Schlageter, *[NITINOL shape memory staple for osteosynthesis of the scaphoid]*. Oper Orthop Traumatol, 2009. **21**(4-5): p. 361-72.
106. Xin-wei, L., et al., *Biomechanical study of posterior wall acetabular fracture fixation using acetabular tridimensional memory alloy-fixation system*. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2010. **25**(4): p. 312-7.
107. Pruitt, L.A. and A.M. Chakravartula, *Mechanics of Biomaterials: Fundamental Principles for Implant Design*. Cambridge Texts in Biomedical Engineering. 2011, Cambridge: Cambridge University Press.
108. Duerig, T., et al., *An overview of nitinol medical applications*. 1999. **273**: p. 149-160.
109. Russel, S. *Nitinol melting and fabrication*. in *Proceedings of the International Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies*. 2001. April.
110. LEBRETON, C.J.T.d.l.i.M.f., *Alliages à mémoire de forme de type nickel titane: Fiches matériaux*. 2004. **1**(M532).
111. Mwangi, J.W., et al., *Nitinol manufacturing and micromachining: A review of processes and their suitability in processing medical-grade nitinol*. Journal of Manufacturing Processes, 2019. **38**: p. 355-369.
112. Shabalovskaya, S.A., *Surface, corrosion and biocompatibility aspects of Nitinol as an implant material*. Bio-medical materials and engineering, 2002. **12**(1): p. 69-109.
113. Heintz, C., et al., *Corroded nitinol wires in explanted aortic endografts: an important mechanism of failure?* J Endovasc Ther, 2001. **8**(3): p. 248-53.
114. Cragg, A.H., et al., *Nitinol intravascular stent: results of preclinical evaluation*. Radiology, 1993. **189**(3): p. 775-8.
115. Hallab, N.J., et al., *Orthopaedic implant related metal toxicity in terms of human lymphocyte reactivity to metal-protein complexes produced from cobalt-base and*

- titanium-base implant alloy degradation*. Mol Cell Biochem, 2001. **222**(1-2): p. 127-36.
116. Jin, T. and M. Berlin, *Chapter 57 - Titanium*, in *Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition)*, G.F. Nordberg, B.A. Fowler, and M. Nordberg, Editors. 2015, Academic Press: San Diego. p. 1287-1296.
 117. Additives, E.P.o.F. and N.S.a.t.F.J.E. Journal, *Re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive*. 2016. **14**(9): p. e04545.
 118. Kim, K.T., et al., *General review of titanium toxicity*. 2019. **5**(1): p. 10.
 119. Wang, J., et al., *Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration*. Toxicol Lett, 2007. **168**(2): p. 176-85.
 120. Kim, K.T., et al., *General review of titanium toxicity*. Int J Implant Dent, 2019. **5**(1): p. 10.
 121. Branemark, P.I., et al., *Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies*. Scand J Plast Reconstr Surg, 1969. **3**(2): p. 81-100.
 122. Linder, L., et al., *Clinical aspects of osseointegration in joint replacement. A histological study of titanium implants*. J Bone Joint Surg Br, 1988. **70**(4): p. 550-5.
 123. Pfeiffer, K.M., et al., *Implants of pure titanium for internal fixation of the peripheral skeleton*. Injury, 1994. **25**(2): p. 87-9.
 124. Toth, R.W., G.R. Parr, and L.K. Gardner, *Soft tissue response to endosseous titanium oral implants*. J Prosthet Dent, 1985. **54**(4): p. 564-7.
 125. Maloney, W.J., et al., *Effects of metallic debris on adult bovine articular chondrocyte metabolism in vitro*. Journal of Applied Biomaterials, 1994. **5**(2): p. 109-115.
 126. Maloney, W., et al., *Fibroblast response to metallic debris in vitro. Enzyme induction cell proliferation, and toxicity*. J Bone Joint Surg Am, 1993. **75**(6): p. 835-844.
 127. Burns, K., C. Yao, and T.J. Webster, *Increased chondrocyte adhesion on nanotubular anodized titanium*. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2009. **88**(3): p. 561-568.
 128. Ciolfi, V.J., et al., *Chondrocyte interactions with porous titanium alloy and calcium polyphosphate substrates*. Biomaterials, 2003. **24**(26): p. 4761-70.
 129. Bhardwaj, T., et al., *Effect of material geometry on cartilagenous tissue formation in vitro*. J Biomed Mater Res, 2001. **57**(2): p. 190-9.
 130. Bhardwaj, T., et al., *Effect of material geometry on cartilagenous tissue formation in vitro*. Journal of biomedical materials research, 2001. **57**(2): p. 190-199.
 131. Rae, T., *The toxicity of metals used in orthopaedic prostheses. An experimental study using cultured human synovial fibroblasts*. J Bone Joint Surg Br, 1981. **63-b**(3): p. 435-40.
 132. Chu, F.-M., S.-S. Lian, and Y.-J. Sung. *Particulate Joint Replacement Materials Induce Apoptosis of Rabbit Synoviocytes Cell Line HIG-82 through c-Jun N-Terminal Kinase (JNK) Pathway*. in *2009 2nd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics*. 2009. IEEE.
 133. Wang, J., et al., *Evaluation on Cartilage Morphology after Intra-Articular Injection of Titanium Dioxide Nanoparticles in Rats*. Journal of Nanomaterials, 2012. **2012**.
 134. Wang, J.-X., et al., *TiO₂ nanoparticles translocation and potential toxicological effect in rats after intraarticular injection*. Biomaterials, 2009. **30**(27): p. 4590-4600.

135. Jackson, D.R., S. Omanovic, and S.G. Roscoe, *Electrochemical Studies of the Adsorption Behavior of Serum Proteins on Titanium*. Langmuir, 2000. **16**(12): p. 5449-5457.
136. Flyvholm, M.A., G.D. Nielsen, and A. Andersen, *Nickel content of food and estimation of dietary intake*. Z Lebensm Unters Forsch, 1984. **179**(6): p. 427-31.
137. Spears, J.W., *Nickel as a "newer trace element" in the nutrition of domestic animals*. J Anim Sci, 1984. **59**(3): p. 823-35.
138. Orjales, I., et al., *Evaluation of trace element status of organic dairy cattle*. animal, 2018. **12**(6): p. 1296-1305.
139. Schlegel, P. and J. Kessler, *4. Minéraux et vitamines*.
140. O'Dell, G.D., et al., *Nickel toxicity in the young bovine*. J Nutr, 1970. **100**(12): p. 1447-53.
141. Klein, C.B., K. Frenkel, and M. Costa, *The role of oxidative processes in metal carcinogenesis*. Chem Res Toxicol, 1991. **4**(6): p. 592-604.
142. Klein, C.B., *Senescence of nickel-transformed cells by an X chromosome: Possible epigenetic control*. Science, 1991. **251**(4995).
143. Black, J. and G. Hastings, *Handbook of biomaterial properties*. 2013: Springer Science & Business Media.
144. Peltonen, L., *Nickel sensitivity in the general population*. Contact dermatitis, 1979. **5**(1): p. 27-32.
145. Putters, J., et al., *Comparative cell culture effects of shape memory metal (Nitinol®), nickel and titanium: a biocompatibility estimation*. European surgical research, 1992. **24**(6): p. 378-382.
146. Gerber, H. and S. Perren, *Evaluation of tissue compatibility of in vitro cultures of embryonic bone*. Evaluation of biomaterials, 1980: p. 307-314.
147. Wen, X., et al., *In Vitro Cytotoxicity Study of Nickel Ion*. 2015. **39**(3): p. 212-215.
148. Felix, L.P., et al., *Cytotoxic effects of nickel nanowires in human fibroblasts*. Toxicology Reports, 2016. **3**: p. 373-380.
149. Grant, M.H., C. Nugent, and R. Bertrand, *Studies on nickel-induced inhibition of fibroblast growth*. Toxicology in Vitro, 1994. **8**(2): p. 191-195.
150. Mikulewicz, M., et al., *Cytotoxicity of nickel ions for human osteoblasts in the context of orthodontic treatment in humans and animals*. 2013. **37**(2): p. 164-169.
151. Kirkpatrick, C., W. Mohr, and O. Haferkamp, *The effects of nickel ions on articular chondrocyte growth in monolayer culture*. Research in Experimental Medicine, 1982. **181**(3): p. 259-264.
152. Shibata, M., et al., *Induction of soft tissue tumours in F344 rats by subcutaneous, intramuscular, intra-articular, and retroperitoneal injection of nickel sulphide (Ni3S2)*. 1989. **157**(3): p. 263-274.
153. Chan, C.-M., S. Trigwell, and T. Duerig, *Oxidation of an NiTi alloy*. 1990. **15**(6): p. 349-354.
154. Pan, J., et al., *Corrosion resistance for biomaterial applications of TiO₂ films deposited on titanium and stainless steel by ion-beam-assisted sputtering*. Journal of biomedical materials research, 1997. **35**(3): p. 309-318.
155. Shabalovskaya, S.A., *On the nature of the biocompatibility and on medical applications of NiTi shape memory and superelastic alloys*. Bio-medical materials and engineering, 1996. **6**(4): p. 267-289.

156. Haider, W., et al., *Surface modifications of nitinol*. J Long Term Eff Med Implants, 2009. **19**(2): p. 113-22.
157. Shabalovskaya, S., J. Anderegg, and J. Van Humbeeck, *Critical overview of Nitinol surfaces and their modifications for medical applications*. Acta Biomater, 2008. **4**(3): p. 447-67.
158. Ryhänen, J., *Biocompatibility of Nitinol*. Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies, 2000. **9**(2): p. 99-105.
159. Shabalovskaya, S.A., et al., *The influence of surface oxides on the distribution and release of nickel from Nitinol wires*. Biomaterials, 2009. **30**(4): p. 468-477.
160. Firstov, G., et al., *Surface oxidation of NiTi shape memory alloy*. Biomaterials, 2002. **23**(24): p. 4863-4871.
161. Assad, M., et al., *[Assays of cytotoxicity of the Nickel-Titanium shape memory alloy]*. Ann Chir, 1994. **48**(8): p. 731-6.
162. Wever, D.J., et al., *Electrochemical and surface characterization of a nickel–titanium alloy*. Biomaterials, 1998. **19**(7): p. 761-769.
163. Shabalovskaya, S.A., et al., *Surface conditions of Nitinol wires, tubing, and as-cast alloys. The effect of chemical etching, aging in boiling water, and heat treatment*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2003. **65**(1): p. 193-203.
164. Vojtěch, D., et al., *Surface structure and corrosion resistance of short-time heat-treated NiTi shape memory alloy*. Applied Surface Science, 2010. **257**(5): p. 1573-1582.
165. Huang, H.H., et al., *Ion release from NiTi orthodontic wires in artificial saliva with various acidities*. Biomaterials, 2003. **24**(20): p. 3585-3592.
166. Figueira, N., et al., *Corrosion behaviour of NiTi alloy*. Electrochimica Acta, 2009. **54**(3): p. 921-926.
167. Rondelli, G., *Corrosion resistance tests on NiTi shape memory alloy*. Biomaterials, 1996. **17**(20): p. 2003-2008.
168. Shabalovskaya, S.A., et al., *The electrochemical characteristics of native Nitinol surfaces*. Biomaterials, 2009. **30**(22): p. 3662-3671.
169. Vidal, C.V. and A.I. Muñoz, *9-Influence of protein adsorption on corrosion of biomedical alloys*. Bio-Tribocorrosion in Biomaterials and Medical Implants, Woodhead Publishing, 2013: p. 187-219.
170. Tang, Y.-C., et al., *Electrochemical study of Type 304 and 316L stainless steels in simulated body fluids and cell cultures*. Acta Biomaterialia, 2006. **2**(6): p. 709-715.
171. Hang, R., et al., *Corrosion behavior of NiTi alloy in fetal bovine serum*. Electrochimica Acta, 2010. **55**(20): p. 5551-5560.
172. Toker, S., et al., *Evaluation of passive oxide layer formation–biocompatibility relationship in NiTi shape memory alloys: Geometry and body location dependency*. Materials Science and Engineering: C, 2014. **36**: p. 118-129.
173. Carroll, W. and M. Kelly, *Corrosion behavior of nitinol wires in body fluid environments*. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2003. **67**(4): p. 1123-1130.
174. Harsha, A. and T. Joyce, *Challenges associated with using bovine serum in wear testing orthopaedic biopolymers*. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine, 2011. **225**(10): p. 948-958.

175. Ryhanen, J., et al., *Biocompatibility of nickel-titanium shape memory metal and its corrosion behavior in human cell cultures*. J Biomed Mater Res, 1997. **35**(4): p. 451-7.
176. Kanati, U., et al., *The in vitro effects of shape memory staples (Nitinol®) on rabbit chondrocyte cultures*. Technology and Health Care, 2002. **10**(3-4): p. 259-262.
177. Wataha, J., et al., *Ability of Ni-containing biomedical alloys to activate monocytes and endothelial cells in vitro*. Journal of biomedical materials research, 1999. **45**(3): p. 251-257.
178. Kapanen, A., et al., *Effect of nickel-titanium shape memory metal alloy on bone formation*. Biomaterials, 2001. **22**(18): p. 2475-80.
179. Castleman, L.S., et al., *Biocompatibility of nitinol alloy as an implant material*. J Biomed Mater Res, 1976. **10**(5): p. 695-731.
180. Cutright, D.E., et al., *Tissue reaction to nitinol wire alloy*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1973. **35**(4): p. 578-84.
181. Kalaci, A., et al., *The Biocompatibility of Nitinol in Knee Joint Spaces and Femoral Tunnels: An Experimental Study in Rats*. Journal of Hard Tissue Biology, 2014. **23**(3): p. 317-322.
182. Payo-Ollero, J., et al., *The efficacy of an intramedullary nitinol implant in the correction of claw toe or hammertoe deformities*. 2019.
183. Rivera, M.A. and T.J. Chang, *PIPJ Arthrodesis with a Thermal-Activated Metallic Implant*, in *Hammertoes: A Case-Based Approach*, E.A. Cook and J.J. Cook, Editors. 2019, Springer International Publishing: Cham. p. 115-128.
184. Dai, K., et al., *Treatment of intra-articular fractures with shape memory compression staples*. Injury, 1993. **24**(10): p. 651-655.
185. Kokkinakis, M., A. Ashmore, and M. El-Guindi, *Intraoperative complications using the Bio-Transfix femoral fixation implant in anterior cruciate ligament reconstruction*. Archives of orthopaedic and trauma surgery, 2010. **130**(3): p. 375-379.
186. Lee, Y.S., et al., *Analysis and prevention of intra-operative complications of TransFix fixation in anterior cruciate ligament reconstruction*. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy, 2008. **16**(7): p. 639-644.
187. Bilal, Ö., et al., *Cruciate Ligament Repair with Nitinol Wire Synthetic Allograft A Case Report*. Orthopaedic Journal of Sports Medicine, 2014. **2**(3 suppl): p. 2325967114S00198.
188. Karaaslan, F. and S.J.A.t. Karaoğlu, *Fatigue Behavior of Nitinol Anterior Cruciate Ligament Graft and Inappropriate Femoral Tunnel Placement: Single-Stage Revision Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Surgery*. 2017. **6**(2): p. e455-e459.
189. Wadood, A.J.A.i.M.S. and Engineering, *Brief overview on nitinol as biomaterial*. 2016. **2016**.
190. Pelton, A.R., J. Dicello, and S. Miyazaki, *Optimisation of processing and properties of medical grade Nitinol wire*. Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies, 2000. **9**(2): p. 107-118.
191. Taillard, K.L., *Etude du comportement thermomécanique des Alliages à Mémoire de Forme sous sollicitations multiaxiales complexes*. 2006, École normale supérieure de Cachan-ENS Cachan.
192. Nemat-Nasser, S., et al., *Very high strain-rate response of a NiTi shape-memory alloy*. Mechanics of Materials, 2005. **37**(2): p. 287-298.

193. Guo, Y., et al., *Machinability and surface integrity of Nitinol shape memory alloy*. CIRP Annals, 2013. **62**(1): p. 83-86.
194. Marton, D., E.A.J.C.E. Sprague, and Technology, *Synergistic Effect of Cyclic Mechanical Strain and Activated Macrophage Cells on Nitinol Corrosion*. 2010. **1**(3): p. 216-224.
195. Moses, B., J. Orchard, and J. Orchard, *Systematic review: Annual incidence of ACL injury and surgery in various populations*. Res Sports Med, 2012. **20**(3-4): p. 157-79.
196. Navarro, M., et al., *Biomaterials in orthopaedics*. J R Soc Interface, 2008. **5**(27): p. 1137-58.
197. Altman, G.H., et al., *Silk matrix for tissue engineered anterior cruciate ligaments*. Biomaterials, 2002. **23**(20): p. 4131-41.
198. Valero Vidal, C. and A. Igual Muñoz, *9 - Influence of protein adsorption on corrosion of biomedical alloys*, in *Bio-Tribocorrosion in Biomaterials and Medical Implants*, Y. Yan, Editor. 2013, Woodhead Publishing. p. 187-219.
199. Field, J.R. and R.M. Stanley, *Suture characteristics following incubation in synovial fluid or phosphate buffered saline*. Injury, 2004. **35**(3): p. 243-8.
200. Rohde, C., et al., *Synovial fluid analysis in cattle: a review of 130 cases*. Vet Surg, 2000. **29**(4): p. 341-6.
201. Damyanovich, A.Z., J.R. Staples, and K.W. Marshall, *The effects of freeze/thawing on human synovial fluid observed by 500 MHz 1H magnetic resonance spectroscopy*. J Rheumatol, 2000. **27**(3): p. 746-52.
202. Thoresen, S.I., et al., *Effects of storage time and freezing temperature on clinical chemical parameters from canine serum and heparinized plasma*. Vet Clin Pathol, 1995. **24**(4): p. 129-133.
203. Mills, M.L., et al., *Determination of synovial fluid and serum concentrations, and morphologic effects of intraarticular ceftiofur sodium in horses*. Vet Surg, 2000. **29**(5): p. 398-406.
204. Buckman, J., et al., *Quantifying porosity through automated image collection and batch image processing: case study of three carbonates and an aragonite cemented sandstone*. 2017. **7**(3): p. 70.
205. Pound, B.G., *Corrosion behavior of nitinol in blood serum and PBS containing amino acids*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2010. **94**(2): p. 287-95.
206. Chao, Z., et al., *The effect of mucin, fibrinogen and IgG on the corrosion behaviour of Ni-Ti alloy and stainless steel*. Biometals, 2017. **30**(3): p. 367-377.
207. Milošev, I., B.J.M.S. Kapun, and E. C, *The corrosion resistance of Nitinol alloy in simulated physiological solutions: Part I: The effect of surface preparation*. 2012. **32**(5): p. 1087-1096.
208. Speck, K.M. and A.C. Fraker, *Anodic polarization behavior of Ti-Ni and Ti-6Al-4V in simulated physiological solutions*. J Dent Res, 1980. **59**(10): p. 1590-5.
209. Shabalovskaya, S., et al., *Comparative corrosion performance of black oxide, sandblasted, and fine-drawn nitinol wires in potentiodynamic and potentiostatic tests: effects of chemical etching and electropolishing*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2004. **69**(2): p. 223-31.
210. Yokoyama, K.i., et al., *Degradation and fracture of Ni-Ti superelastic wire in an oral cavity*. Biomaterials, 2001. **22**(16): p. 2257-2262.

211. Yokoyama, K.i., et al., *Delayed fracture of Ni-Ti superelastic alloys in acidic and neutral fluoride solutions*. Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials, 2004. **69**(1): p. 105-113.
212. Mohammed, M.T., Z.A. Khan, and A.N. Siddiquee, *Surface modifications of titanium materials for developing corrosion behavior in human body environment: A review*. Procedia Materials Science, 2014. **6**: p. 1610-1618.
213. Ogawa, T., et al., *Hydrogen embrittlement behavior of Ni-Ti shape memory alloy with different microstructures in acidic fluoride solution*. International Journal of Mechanical and Materials Engineering, 2015. **10**(1): p. 12.
214. Shimada, T., K.i. Yokoyama, and J.i. Sakai, *Improved fracture properties of Ni-Ti superelastic alloy under sustained tensile load in physiological saline solution containing hydrogen peroxide by hydrogen charging*. Journal of Alloys and Compounds, 2018. **752**: p. 1-7.
215. Gbur, J.L., *Inclusion Effects on the Lifetime Performance of Superelastic Nitinol Wires*. 2018, Case Western Reserve University.
216. Shabalovskaya, S.A., *On the nature of the biocompatibility and on medical applications of NiTi shape memory and superelastic alloys*. Biomed Mater Eng, 1996. **6**(4): p. 267-89.
217. Villiermaux, F., et al., *Corrosion resistance improvement of NiTi osteosynthesis staples by plasma polymerized tetrafluoroethylene coating*. Biomed Mater Eng, 1996. **6**(4): p. 241-54.
218. Rondelli, G. and B. Vicentini, *Localized corrosion behaviour in simulated human body fluids of commercial Ni-Ti orthodontic wires*. Biomaterials, 1999. **20**(8): p. 785-92.
219. Boden, B.P., et al., *Mechanisms of anterior cruciate ligament injury*. Orthopedics, 2000. **23**(6): p. 573-8.
220. Cook, J.L., *Cranial cruciate ligament disease in dogs: biology versus biomechanics*. Vet Surg, 2010. **39**(3): p. 270-7.
221. Taylor, W.R., et al., *The medial-lateral force distribution in the ovine stifle joint during walking*. J Orthop Res, 2011. **29**(4): p. 567-71.
222. Weinans, H. and L. Blankevoort, *Reconstruction of bone loading conditions from in vivo strain measurements*. Journal of Biomechanics, 1995. **28**(6): p. 739-744.
223. Kapoor, D.J.J.M.T.R., *Nitinol for medical applications: A brief introduction to the properties and processing of Nickel Titanium shape memory alloys and their use in stents*. 2017. **61**(1): p. 66-76.
224. Caroline Constant, S.N., Éric Wagnac, Yvan Petit, André Desrochersa, Vladimir Brailovski *Biocompatibility and Mechanical Stability of Nitinol as Biomaterial for Intra-Articular Prosthetic Devices*. Materialia, 2019: p. Unpublished data under review.
225. Diotalevi, L., *Conception préliminaire d'un câble superélastique pour la stabilisation du grasset des bovins adultes suite à une rupture du ligament croisé crânial*. 2017, École de technologie supérieure.
226. Biskup, J.J., et al., *Long-term outcome of an intra-articular allograft technique for treatment of spontaneous cranial cruciate ligament rupture in the dog*. Veterinary Surgery, 2017. **46**(5): p. 691-699.

227. Palmisano, M.P., et al., *A Comparative Study of the Length Patterns of Anterior Cruciate Ligament Reconstructions in the Dog and Man*. Vet Comp Orthop Traumatol, 2000. **13**(02): p. 73-77.
228. Reichert, E.E., et al., *Radiographic localization and isometry of the origin and insertion of the canine cranial cruciate ligament*. Vet Surg, 2013. **42**(7): p. 860-6.
229. Snow, L.A., et al., *Ex vivo comparison of three surgical techniques to stabilize canine cranial cruciate ligament deficient stifles*. Vet Surg, 2010. **39**(2): p. 195-207.
230. Jones, H.P., et al., *Meniscal and chondral loss in the anterior cruciate ligament injured knee*. Sports Med, 2003. **33**(14): p. 1075-89.
231. Dawson, A.G., J.D. Hutchison, and A.G. Sutherland, *Is Anterior Cruciate Reconstruction Superior to Conservative Treatment?* J Knee Surg, 2016. **29**(1): p. 74-9.
232. Defrate, L.E., et al., *The 6 degrees of freedom kinematics of the knee after anterior cruciate ligament deficiency: an in vivo imaging analysis*. Am J Sports Med, 2006. **34**(8): p. 1240-6.
233. Yeow, C.H., et al., *Anterior cruciate ligament failure and cartilage damage during knee joint compression: a preliminary study based on the porcine model*. Am J Sports Med, 2008. **36**(5): p. 934-42.
234. Sutter, E.G., et al., *Effects of Anterior Cruciate Ligament Deficiency on Tibiofemoral Cartilage Thickness and Strains in Response to Hopping*. Am J Sports Med, 2019. **47**(1): p. 96-103.
235. Molsa, S.H., A.K. Hielm-Bjorkman, and O.M. Laitinen-Vapaavuori, *Use of an owner questionnaire to evaluate long-term surgical outcome and chronic pain after cranial cruciate ligament repair in dogs: 253 cases (2004-2006)*. J Am Vet Med Assoc, 2013. **243**(5): p. 689-95.
236. Wucherer, K.L., et al., *Short-term and long-term outcomes for overweight dogs with cranial cruciate ligament rupture treated surgically or nonsurgically*. J Am Vet Med Assoc, 2013. **242**(10): p. 1364-72.
237. Skinner, O.T., et al., *In vivo femorotibial subluxation during weight-bearing and clinical outcome following tibial tuberosity advancement for cranial cruciate ligament insufficiency in dogs*. Vet J, 2013. **196**(1): p. 86-91.
238. Biskup, J.J., et al., *Ability of the Tightrope(R) and percutaneous lateral fabellar suture techniques to control cranial tibial translation*. Vet Surg, 2014. **43**(8): p. 959-65.
239. Mae, T., et al., *Optimization of graft fixation at the time of anterior cruciate ligament reconstruction. Part I: effect of initial tension*. Am J Sports Med, 2008. **36**(6): p. 1087-93.
240. Austin, J.C., C. Phornphutkul, and E.M. Wojtys, *Loss of knee extension after anterior cruciate ligament reconstruction: effects of knee position and graft tensioning*. J Bone Joint Surg Am, 2007. **89**(7): p. 1565-74.
241. Grunau, P.D., S. Arneja, and J.M. Leith, *A Randomized Clinical Trial to Assess the Clinical Effectiveness of a Measured Objective Tensioning Device in Hamstring Anterior Cruciate Ligament Reconstruction*. Am J Sports Med, 2016. **44**(6): p. 1482-6.
242. Hill, C.M., Y.H. An, and F.A. Young, *Tendon and ligament fixation to bone*, in *Repair and Regeneration of Ligaments, Tendons, and Joint Capsule*. 2006, Springer. p. 257-277.

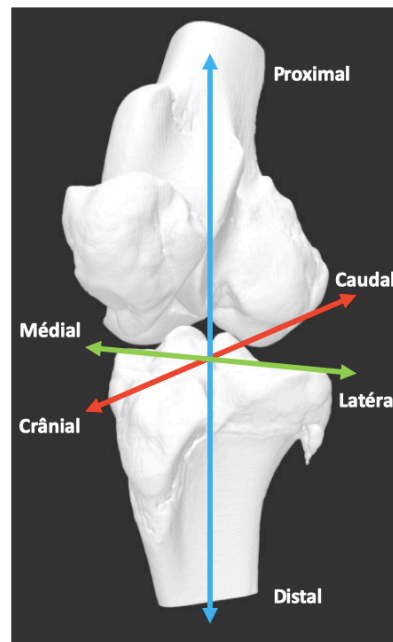
243. Bortel, E., B. Charbonnier, and R.J.L. Heuberger, *Development of a synthetic synovial fluid for tribological testing*. 2015. **3**(4): p. 664-686.
244. Sharp, P.A., et al., *The third revolution: the convergence of the life sciences, physical sciences, and engineering*. 2011.
245. Euller-Ziegler, L. and G.J. Ziegler, *Qu'est-ce qu'une approche multidisciplinaire? Définition, cadre de soins, problématique*. *Revue du Rhumatisme*, 2001. **68**(2): p. 126-130.

Annexe I Terminologie biomécanique

Les mouvements du grasset et du corps s'effectuent selon trois plans anatomiques, soit le plan sagittal, transverse et frontal et autour d'un axe perpendiculaire à chaque plan concordant. Cette annexe précise selon quel plan et/ou axe anatomique les mouvements s'effectuent par rapport au grasset et la direction correspondante. La direction des mouvements est toujours décrite en se référant à la position anatomique de départ, telle qu'illustrée à la Figure 3 (recopiée ci-dessous).

Figure 3 (copie). Plans anatomiques (sagittal, frontal et transverse) du grasset bovin.

Le plan sagittal (proximal à distal) est le plan normal à l'axe vert, le plan frontal (crânial à caudal) est normal à l'axe rouge et le plan transverse (médial à latéral) est normal à l'axe bleu.



Déplacements	Plan du déplacement	Direction mouvement
Proximal	Sagittal	Qui se rapproche du corps
Distal	Sagittal	Qui s'éloigne du corps
Crânial	Frontal	Vers l'avant du grasset
Caudal	Frontal	Vers l'arrière du grasset
Médial	Transverse	Qui se rapproche du plan sagittal (ou du corps)
Latéral	Transverse	Qui s'éloigne du plan sagittal (ou du corps)

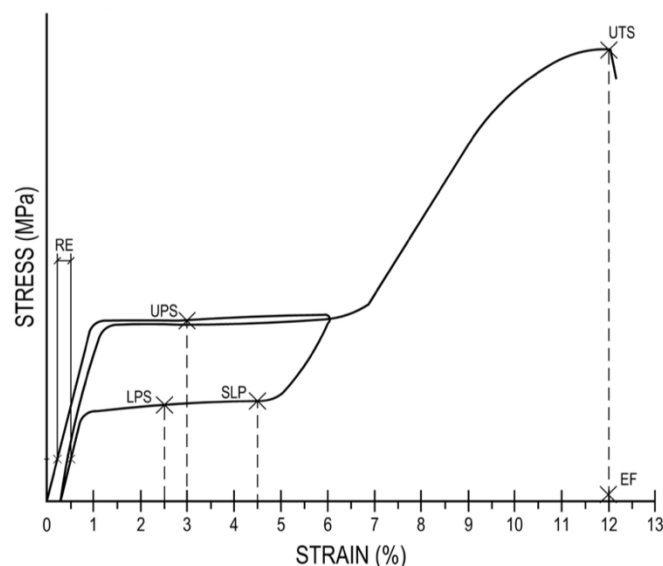
Rotations	Plan et axe concordant	Direction
Flexion	Plan sagittal Axe médiolatéral	Rotation avec une composante caudale et qui diminue l'angle entre le fémur et tibia
Extension	Plan sagittal Axe médiolatéral	Rotation avec une composante crâniale et qui augmente l'angle entre le fémur et tibia
Médial ou interne	Plan transverse Axe proximodistal	Rotation qui rapproche la partie crâniale du plan sagittal (médial à latéral)
Latéral ou externe	Plan transverse Axe proximodistal	Rotation qui éloigne la partie crâniale du plan sagittal (latéral à médial)

Annexe II Terminologie des caractéristiques mécaniques

Cette annexe précise la terminologie des propriétés mécaniques utilisées pour la caractérisation des alliages de nickel et titane superélastique selon les standards ASTM.²³ Ces propriétés mécaniques sont obtenues suite à un essai en traction comportant deux cycles quasi-statiques: un premier cycle de chargement jusqu'à 6% de déformation et de déchargement, tous deux à un taux de 0,027 mm s⁻¹, suivis d'un second allongement à 0,27 mm s⁻¹ jusqu'à la rupture.

Propriété mécanique	Définition
Force du plateau supérieur (UPS)	Stress à 3% de contrainte lors du chargement initial de l'échantillon
Force du plateau inférieur (LPS)	Stress à 2,5% de déformation pendant le déchargement de l'échantillon après chargement à 6% de déformation
Élongation résiduel (RE)	Différence entre la déformation à une contrainte de 7,0 MPa pendant le chargement initial et le déchargement
Résistance à la tractions (EF)	Déformation maximale atteinte
Élongation uniforme (UTS)	Résistance maximale à la rupture

Courbe déformation-contrainte du Nitinol selon les standards ASTM¹⁶

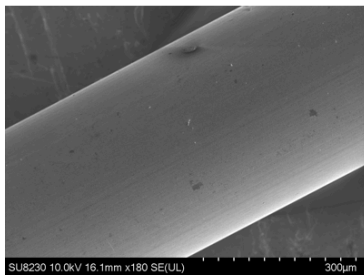


²³ ASTM International, F2516 standard test method for tension testing of nickel-titanium superelastic materials, (2014), West Conshohocken, PA, USA

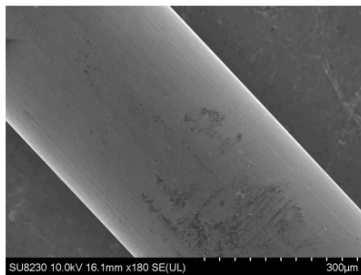
Annexe III Analyses de morphologie de surfaces complémentaires

Morphologie de surface : magnification 180 x.

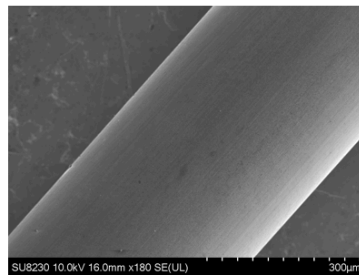
1 mois



NaCl

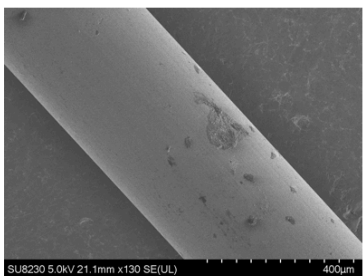


PBS

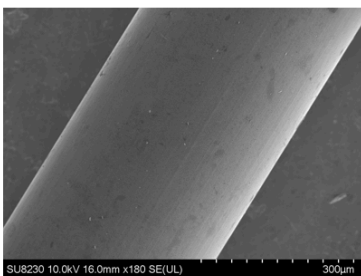


Synovial

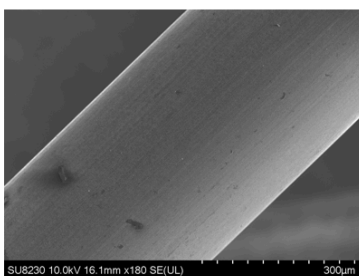
3 mois



NaCl

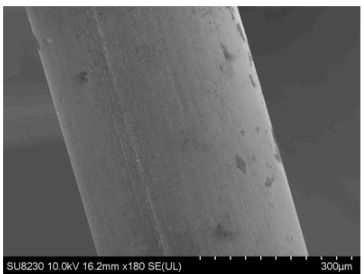


PBS

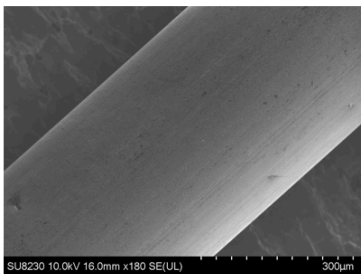


Synovial

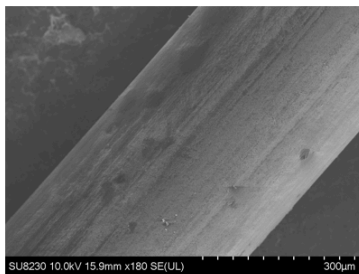
6 mois



NaCl



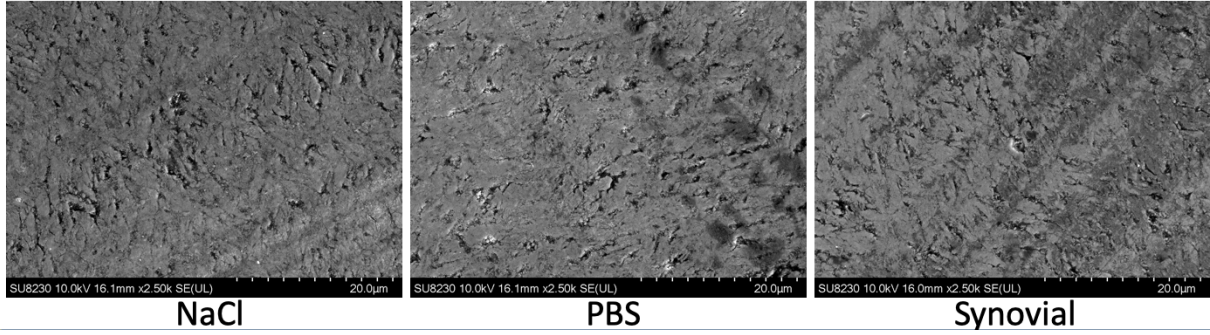
PBS



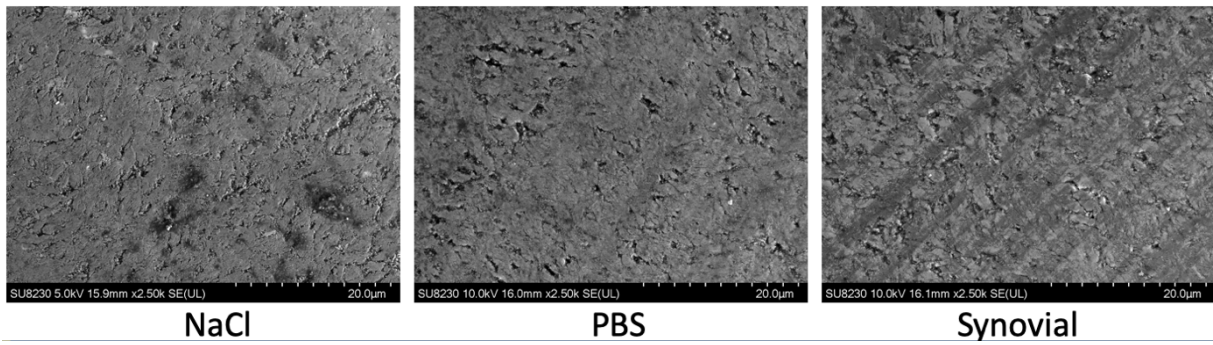
Synovial

Morphologie de surface : magnification 2500 x.

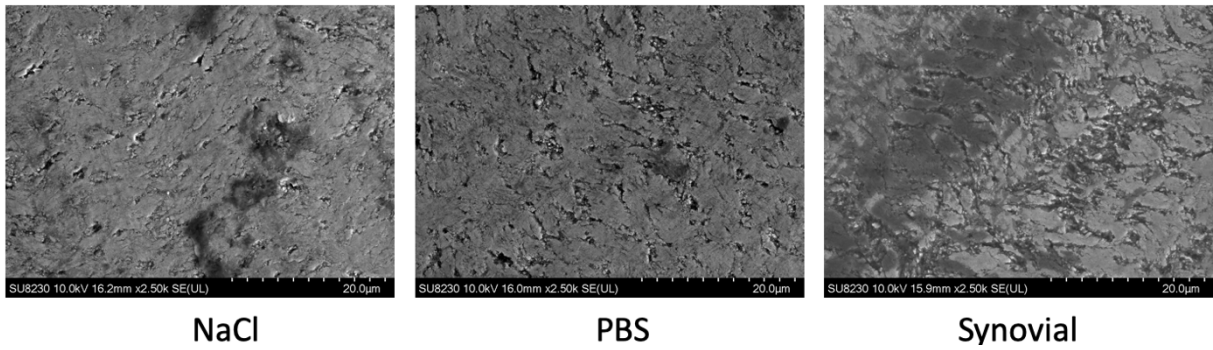
1 mois



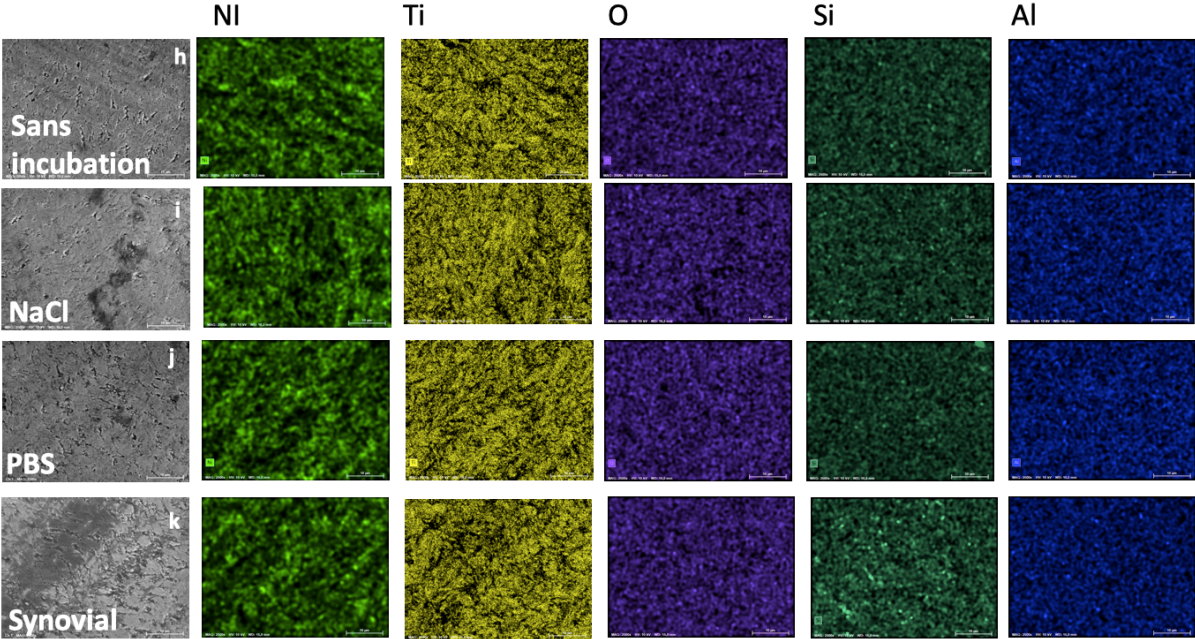
3 mois



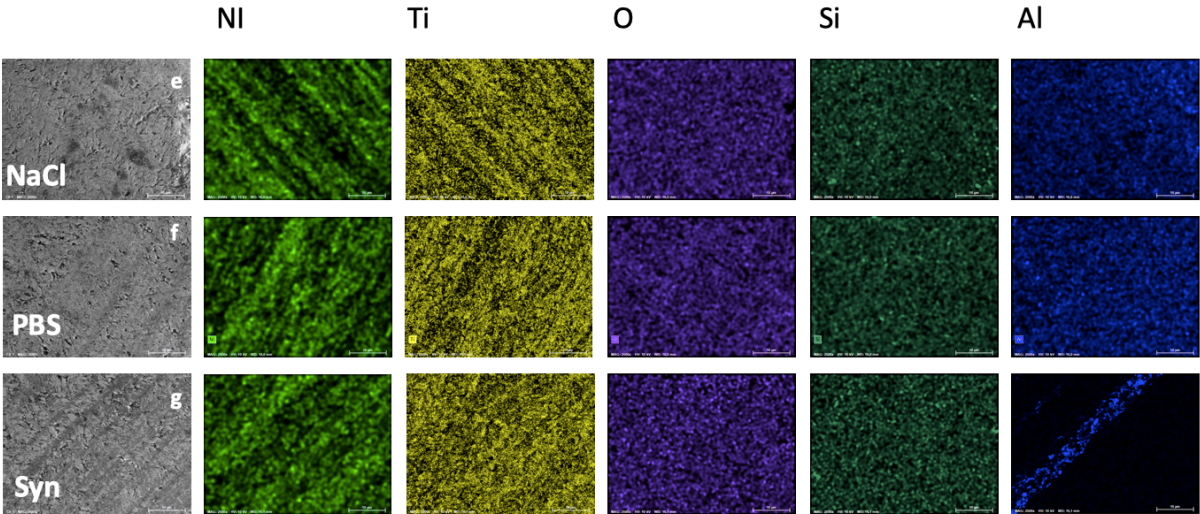
6 mois



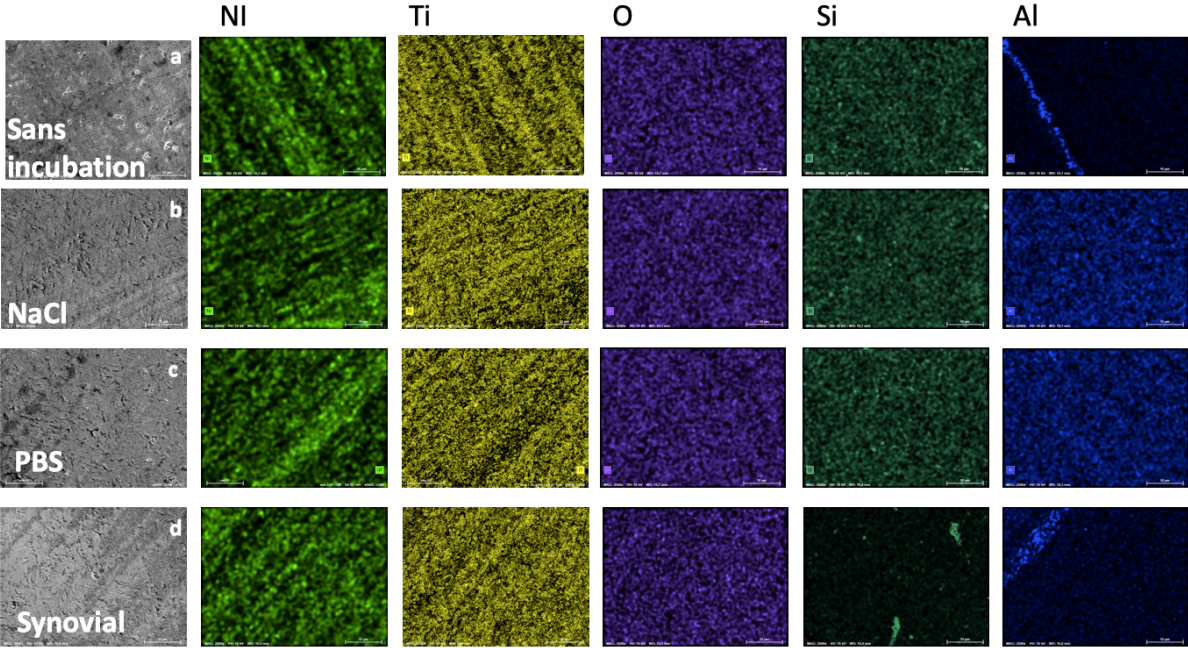
Analyse élémentaire de surface : cartographie qualitative après 1 mois d'incubation du Nitinol.



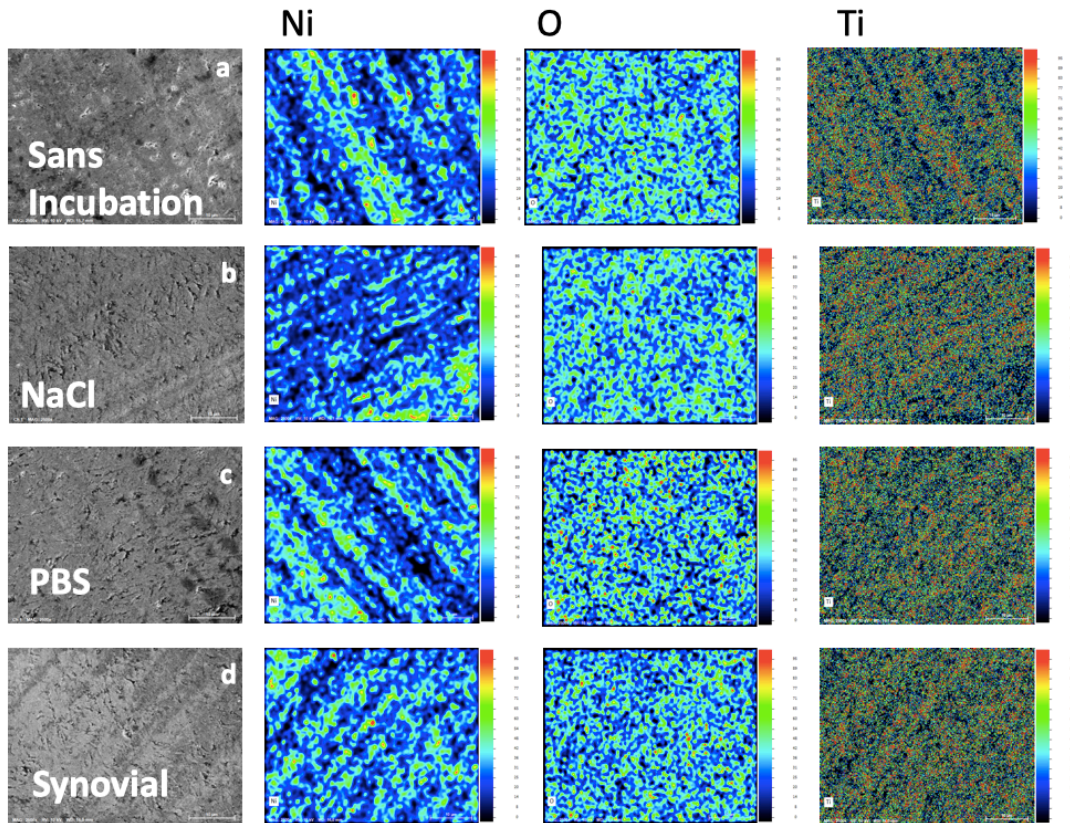
Analyse élémentaire de surface : cartographie qualitative après 3 mois d'incubation du Nitinol.



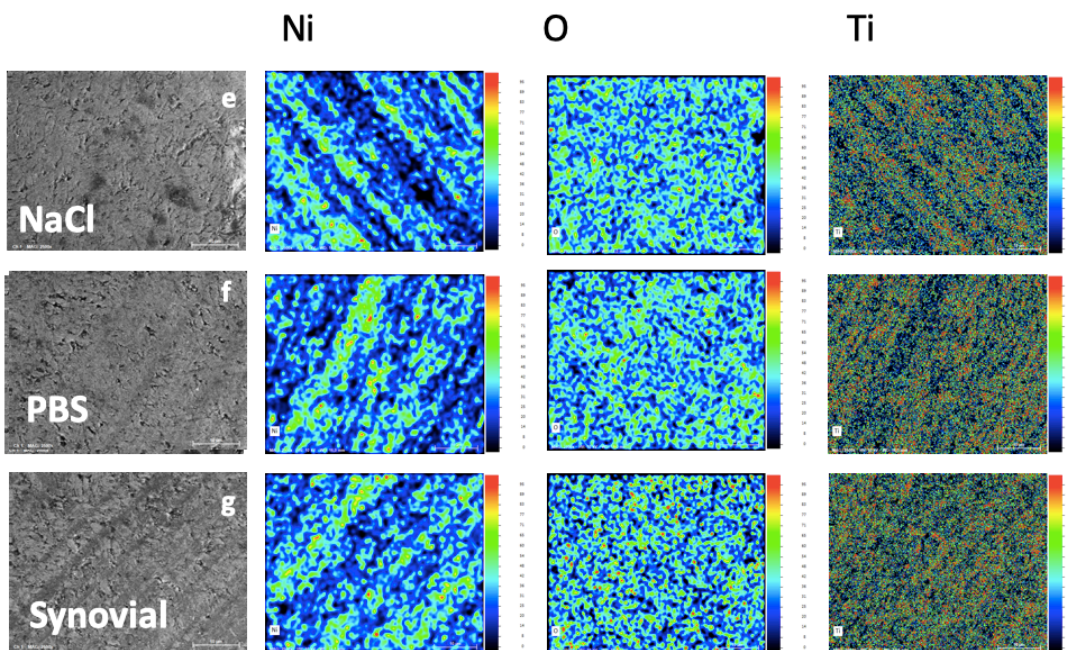
Analyse élémentaire de surface : cartographie qualitative après 6 mois d'incubation du Nitinol.



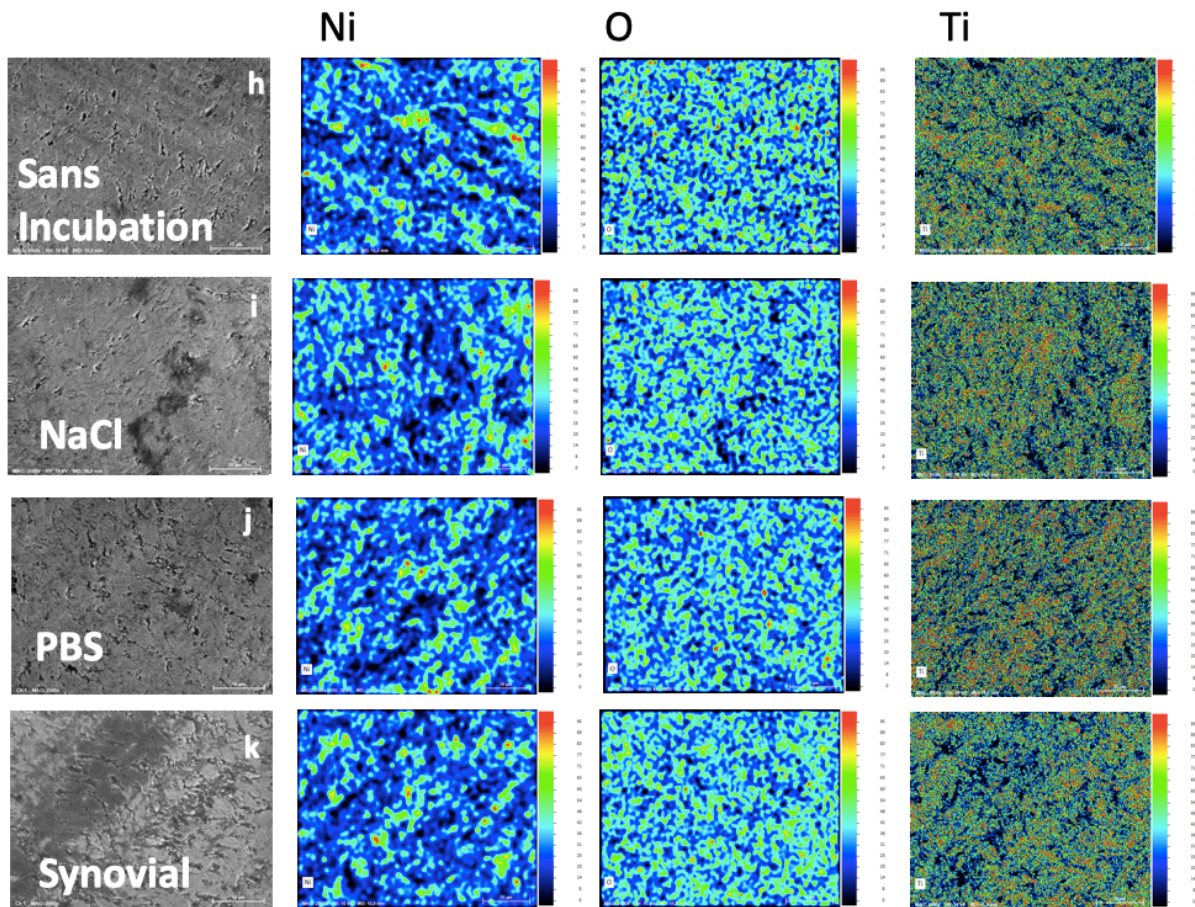
Analyse élémentaire de surface semi-quantitative après 1 mois d'incubation du Nitinol.



Analyse élémentaire de surface semi-quantitative après 3 mois d'incubation du Nitinol.



Analyse élémentaire de surface semi-quantitative après 6 mois d'incubation du Nitinol.



Annexe IV Analyses déformation-contraintes complémentaires

Diagramme déformation-contrainte après 1 mois d'incubation du Nitinol.

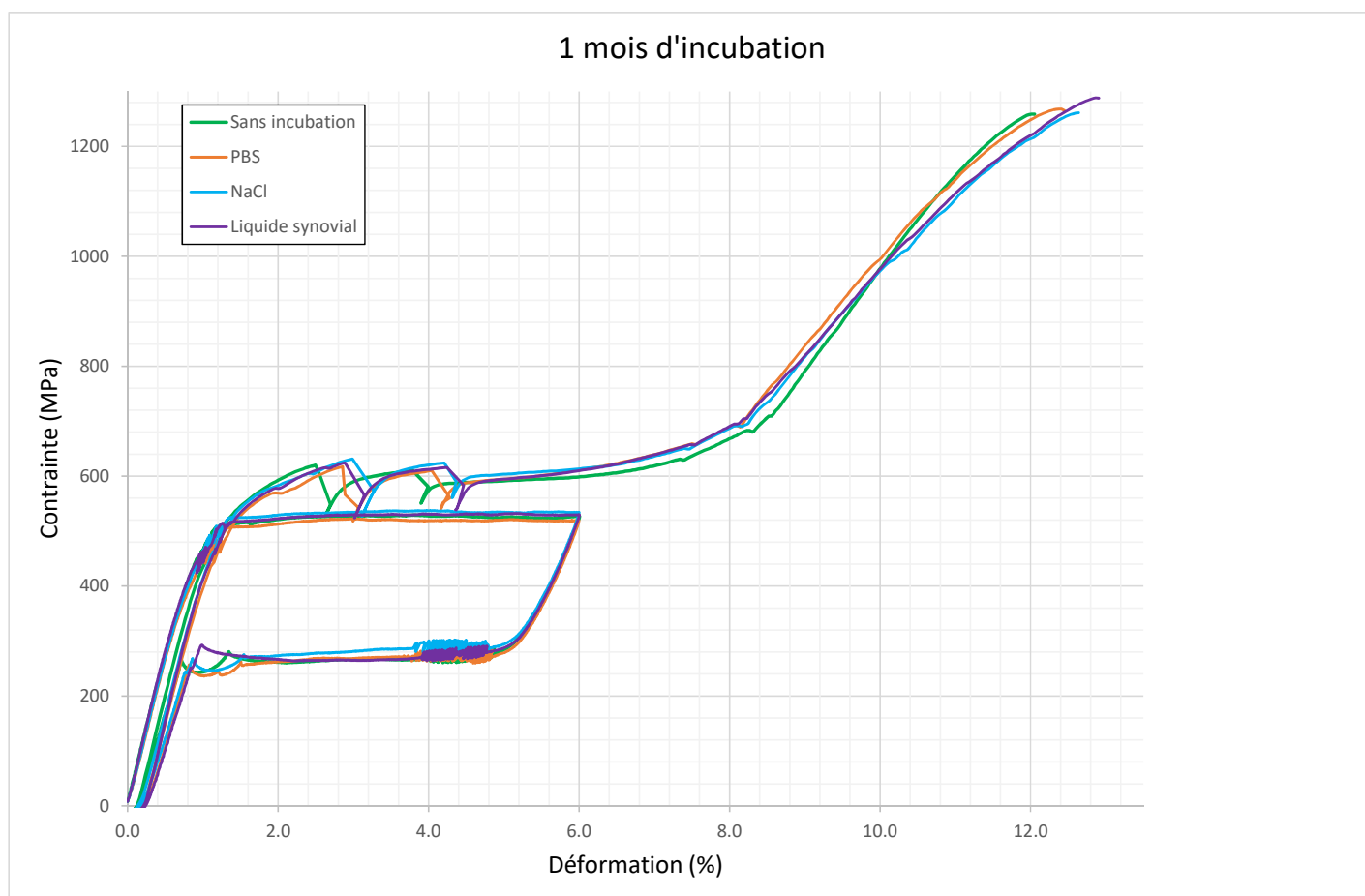


Diagramme déformation-contrainte après 3 mois d'incubation du Nitinol.

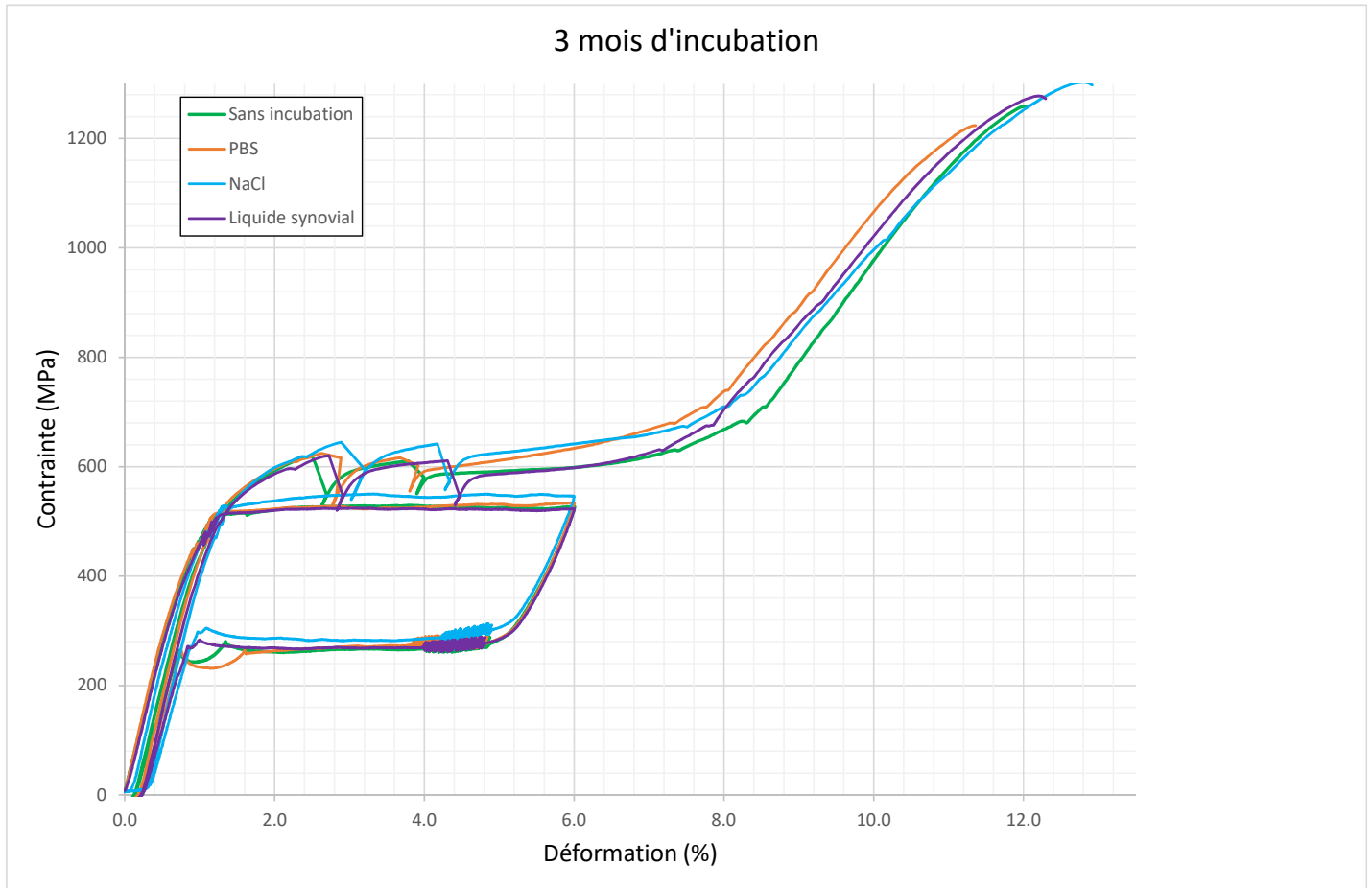
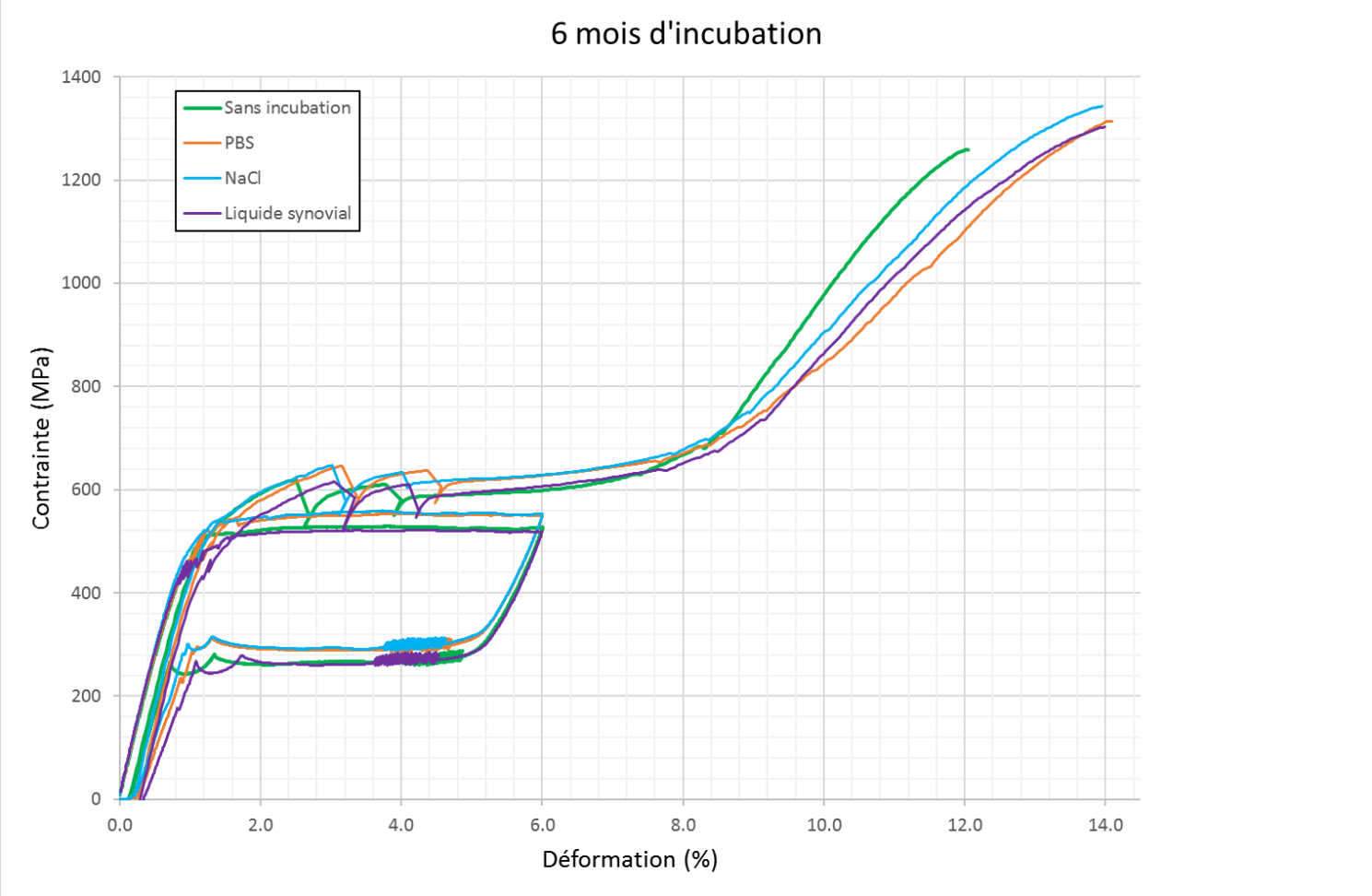


Diagramme déformation-contrainte après 6 mois d'incubation du Nitinol.



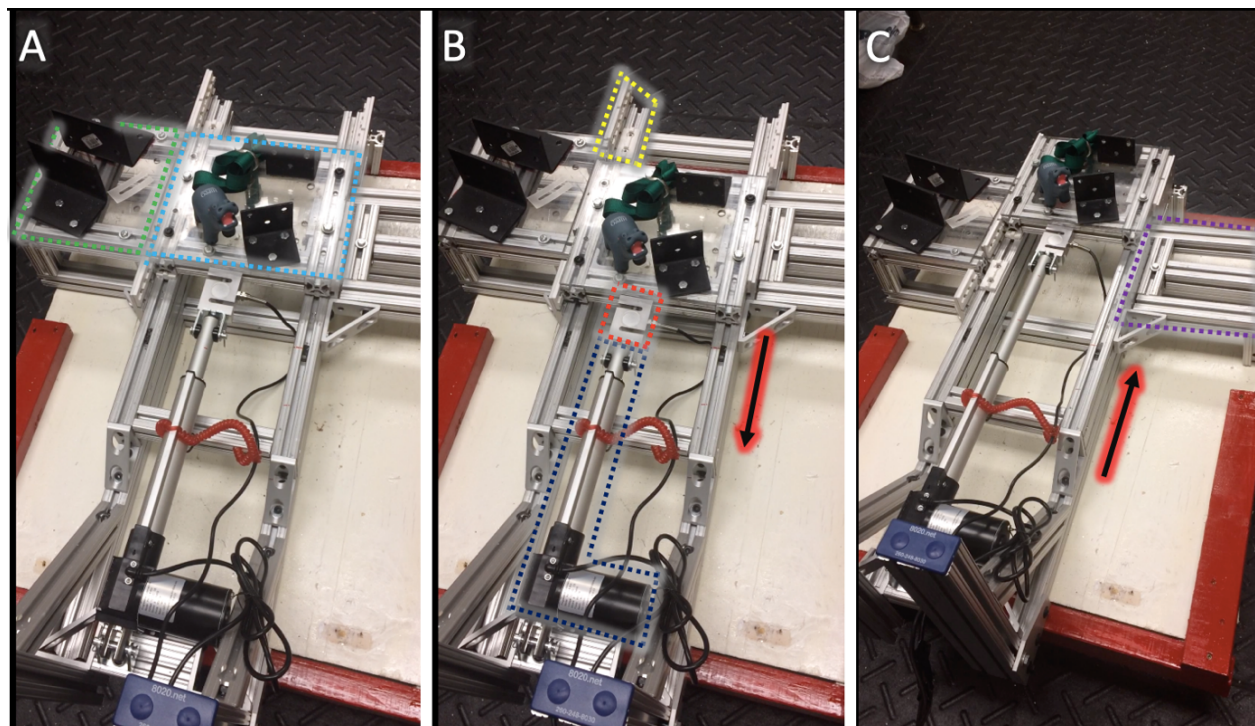
Annexe V Méthodologie du banc d'essais de stabilité articulaire

Translation horizontale

Le banc d'essai comporte une plateforme fixe (carré vert, image A) sur laquelle le fémur est retenu immobile. Une deuxième plateforme qui retient le est mobile (carré bleu pâle image A) est mobile dans le plan horizontal. Lors de la mise en place des spécimens anatomiques sur le banc d'essai, la plateforme mobile est mise en alignement avec la plateforme fixe tel qu'illustré sur l'image A.

Lors de la réalisation du test de translation, la plateforme mobile est mise en mouvement à l'aide du vérin linéaire électrique (pointillé bleu foncé, image B). La plateforme est gardée en place dans un plan horizontal constant par des rails en polyuréthane à faible friction (carré jaune, image B). La force appliquée sur la plateforme mobile est détectée par la cellule de charge (rectangle rouge, image B). Celle-ci est capable de mesurer la force appliquée en tension pour le déplacement du tibia de caudal à crânial (lorsque la plateforme est tirée par le vérin, image B) et en compression pour le déplacement du tibia de crânial à caudal (lorsque la plateforme est poussée par le vérin, Image C).

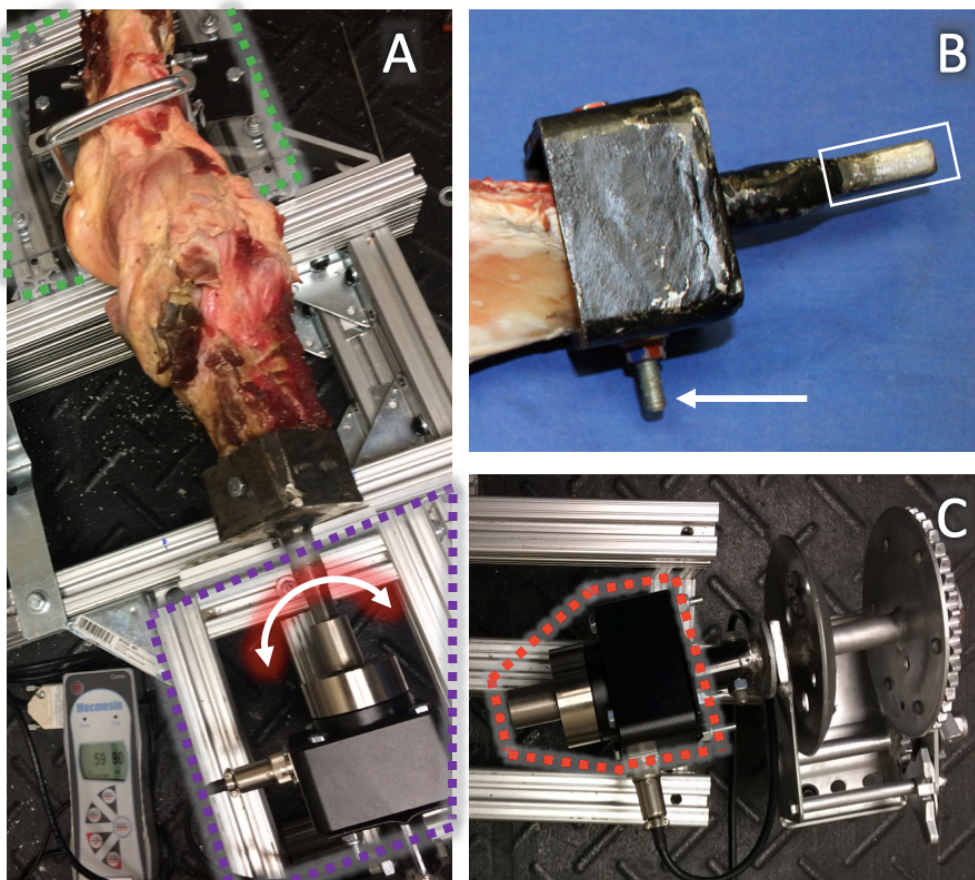
Une deuxième plateforme fixe (carré mauve, image C) est placée à l'opposé de celle qui retient le fémur. Celle-ci est utilisée lors du test de stabilité angulaire pour maintenir le système de rotation du tibia.



Rotation

Lors de la rotation, le fémur reste fixé sur sa plateforme immobile (pointillé vert, image A). Pour sa part, la plateforme mobile qui retenait le tibia est complètement détachée du spécimen et retirée du banc d'essai. Une boîte d'attache est mis en place sur la portion distale du tibia qui y est retenue à l'aide d'une tige trans-corticale (flèche blanche, image B). Cette boîte comporte une tige centrale qui se termine par une forme hexagonale en acier (carré blanc, image B) lui permettant de s'emboîter parfaitement avec le capteur du moment de torsion (pointillé rouge, image C) qui mesure la force de réaction du tibia lors du test.

Lors de la réalisation du test, la force nécessaire à la rotation est appliquée par le treuil suite à une force manuelle (image C) qui est maintenue en place par la deuxième plateforme fixe (pointillé mauve, image A). Cette force est transmise au capteur du moment de torsion, du tibia par la boîte qui le retient.



Annexe VI Images complémentaires stabilité articulaire

Hamilton – Intact LCC

Aucune force appliquée

Cranial

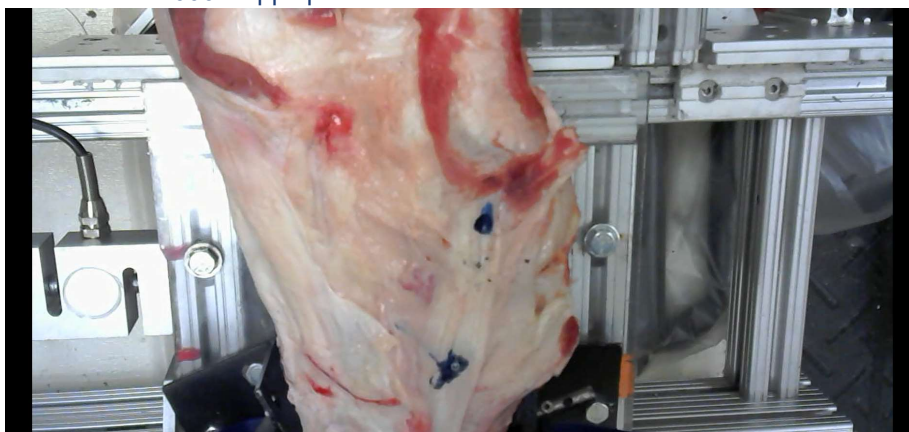


Caudal

Translation - 2000N appliqué crânial à caudal



Translation - 2000N appliqué caudal à crânial



Hamilton – LCC sectionné

Cranial

Aucune force appliquée



Caudal

Translation - 2000N appliqué crânial à caudal



Translation - 2000N appliqué caudal à crânial



Hamilton – Prothèse Nitinol

Aucune force appliquée

Cranial



Caudal

Translation - 2000N appliqué crânial à caudal



Translation - 2000N appliqué caudal à crânial



Hamilton – Intact LCC

Aucune force appliquée



Médial

Latéral

Rotation – 60 Nm appliqué latéral à médial (rotation interne)

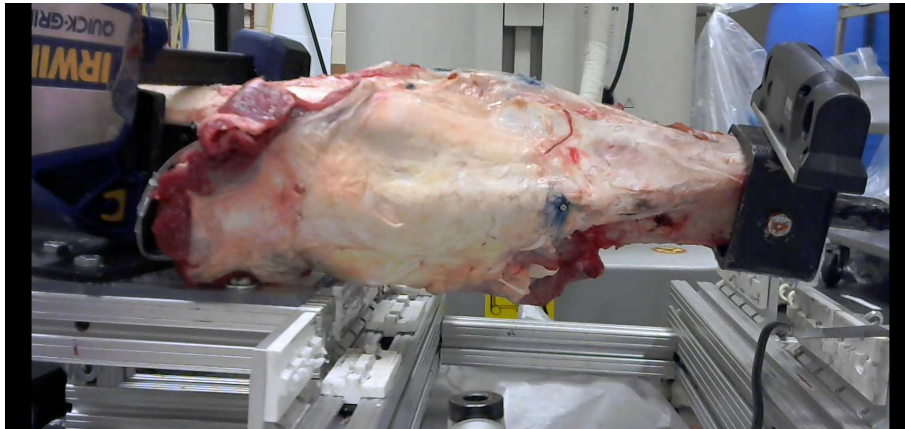


Rotation - 60 Nm appliqué médial à latéral (rotation externe)



Hamilton – LCC sectionné

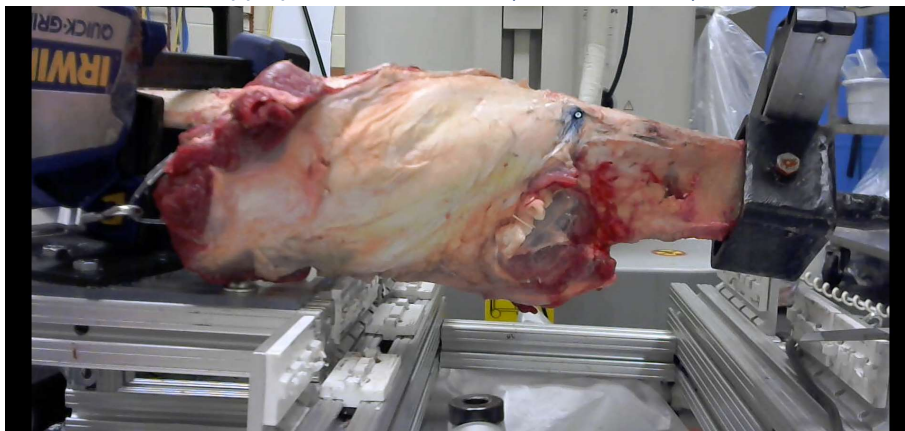
Aucune force appliquée



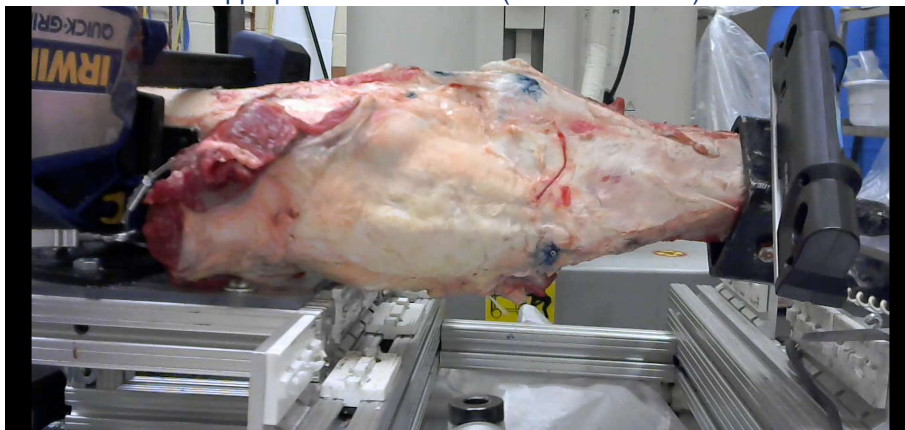
Médial

Latéral

Rotation – 60 Nm appliqué latéral à médial (rotation interne)



Rotation - 60 Nm appliqué médial à latéral (rotation externe)



Hamilton – Prothèse Nitinol

Aucune force appliquée



Médial

Latéral

Rotation – 60 Nm appliqué latéral à médial (rotation interne)



Rotation - 60 Nm appliqué médial à latéral (rotation externe)



Bone-Lig-Bone – Intact LCC

Aucune force appliquée

Cranial



Caudal

Translation - 2000N appliqué crânial à caudal



Translation - 2000N appliqué caudal à crânial



Bone-Lig-Bone – LCC sectionné

Aucune force appliquée

Cranial



Caudal

Translation - 2000N appliqué crânial à caudal



Translation - 2000N appliqué caudal à crânial



Bone-Lig-Bone – Prothèse Nitinol

Aucune force appliquée

Cranial



Caudal

Translation - 2000N appliqué crânial à caudal

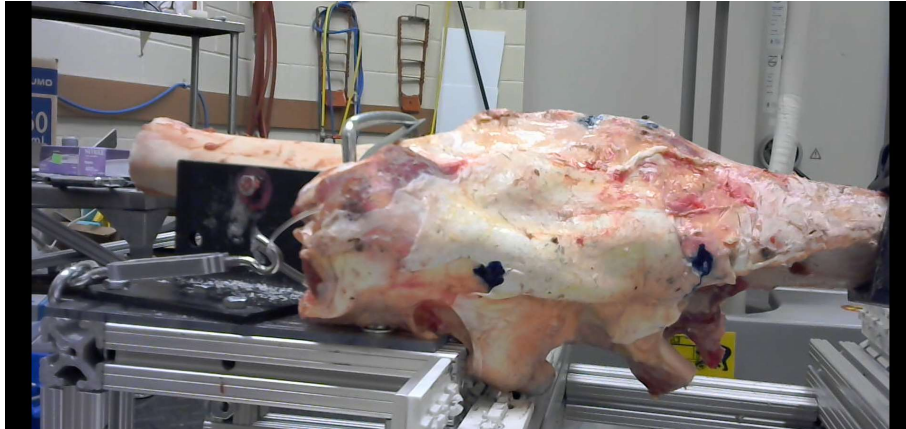


Translation - 2000N appliqué caudal à crânial



Bone-Lig-Bone – Intact LCC

Aucune force appliquée



Médial

Latéral

Rotation – 60 Nm appliqué latéral à médial (rotation interne)

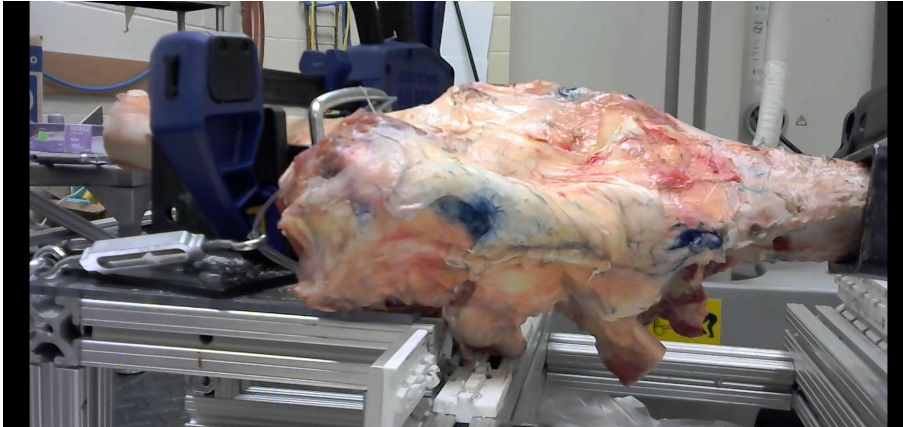


Rotation - 60 Nm appliqué médial à latéral (rotation externe)



Bone-Lig-Bone – LCC sectionné

Aucune force appliquée



Médial

Latéral

Rotation – 60 Nm appliqué latéral à médial (rotation interne)



Rotation - 60 Nm appliqué médial à latéral (rotation externe)

