

BIORHÉOLOGIE, BIOMÉCANIQUE ET MÉCANOBIOLOGIE

J.F. Stoltz

Mécanique et Ingénierie cellulaire et tissulaire LEMTA UMR CNRS- 7563 et
IFR 111 Bioingénierie CNRS-UHP-INPL-CHU – Faculté de Médecine –
54500 Vandoeuvre Les Nancy – France

*«Bold ideas, unjustified expectations and speculations constitute
our only means for comprehending nature».*

K Kopper

1) LA BIOMÉCANIQUE: QUELLE(S) DEFINITION(S)

*«Everything should be made as
simple as possible but not simpler».*

A Einstein

Etymologiquement, la biomécanique est la mécanique appliquée aux sciences vivantes. Cette définition est à la fois vaste et imprécise; elle est également limitative, car elle n'inclut pas les effets physiologiques ou pathologiques engendrés par les contraintes appliquées.

Trois définitions (plus ou moins complètes) peuvent définir les champs de la biomécanique.

La première propose, par l'application des lois de la mécanique, de

trouver des solutions à des problèmes médicaux, biologiques, ergonomiques ou sportifs.

La deuxième, plus rhéologique dans son esprit, envisage l'étude des propriétés mécaniques des cellules et des tissus en tenant compte de la complexité des structures étudiées (ex: muscle cardiaque, paroi des vaisseaux, microcirculation sanguine,...).

Enfin, la troisième, plus récente et sans doute plus intégrative, s'intéresse non seulement aux propriétés des objets étudiés à travers leurs structures, mais également à leurs fonctions et aux conséquences physiopathologiques. Cette approche met en œuvre, non seulement la résolution de problèmes fondamentaux et le développement de modèles, mais aussi les

connaissances les plus récentes de la biologie moléculaire, de la génomique ou de la biologie cellulaire. Cette nouvelle approche, très prometteuse pour ses applications potentielles en ingénierie cellulaire et tissulaire, peut être englobée sous le terme général de «mécanobiologie».

2) BIOMÉCANIQUE: UNE HISTOIRE ANCIENNE, MAIS UNE SCIENCE MODERNE

«...mechanical science is of all the noblest and most useful, seeing that by means of this all animate bodies which have movement perform all their action».

Léonardo da Vinci

L'intérêt des hommes pour expliquer le comportement et le mouvement du vivant a toujours été vif. C'est pourquoi, le développement de la biomécanique déjà évoqué par Aristote (384-322 av. JC) dans son traité «De motus animalium» met en jeu, de nos jours, une subsidiarité des recherches entre physique, chimie, mécanique, biologie, médecine, chirurgie,... En effet il n'est pas envisageable de réaliser des approches théoriques sans une confrontation à l'expérience. William Harvey ne disait-il pas «c'est le propre de l'homme naïf et inexpérimenté de proposer et soutenir par une dialectique douteuse des théories qui doivent être confirmées par des faits expérimentaux. Toute personne qui veut comprendre doit observer les faits expérimentaux elle-même ou accepter l'opinion d'experts».

Historiquement, comme pour la plupart des domaines scientifiques, on peut distinguer différentes phases dans le développement de la biorhéologie et de la biomécanique.

Pendant plus de 20 siècles les études ont été descriptives et ce n'est qu'avec l'évolution des sciences au 17, 18 et 19^e siècle que des approches plus quantitatives et les premières applications sont apparues touchant l'instrumentation, la conception de matériaux implantables, l'ergonomie,... Le bouleversement des connaissances en biologie, apporté à la fin du 20^e siècle par la génétique et la biologie moléculaire, mais aussi de l'instrumentation physique (microscopie de force atomique, microscopie confocale de fluorescence, pinces optiques, magnétocytométrie...) a relancé l'intérêt pour une biomécanique nouvelle et ses applications médicales (Ingénierie des biotissus, thérapies tissulaires et cellulaires,...).

De grands noms jalonnent l'histoire de la biomécanique. Sans être exhaustif, on peut citer: Aristote (384-322 av. JC) sur le mouvement des animaux, Archimède (287-212 av. JC), Galien sur l'anatomie qui furent sans doute les premiers biomécaniciens.

La renaissance est une des périodes les plus prospères pour la connaissance scientifique. On peut alors citer Léonard de Vinci (1452-1519) et ses travaux sur le mouvement du corps humain, Galilée (1564-1642) d'abord médecin avant d'être physicien, William Harvey (1578-1658) et ses travaux fondamentaux sur la circulation du sang et qui posa, le premier, le problème de la microcirculation et de la circulation capillaire («How does the blood manage to tra-

verse the porosities of the flesh on his way from arteries to the veins?»).

Les 17 et 18^e siècles sont particulièrement riches en travaux plus physiomécaniques avec Malpighi (1628-1694) qui décrit les capillaires et les globules rouges (confondus d'ailleurs avec des particules de «graisse»), Van Leeuwenhoek qui complète les travaux de Malpighi, Hales (1677-1761) qui mesure la pression sanguine,...

C'est avec le 19^e siècle qu'apparaissent réellement les premières grandes approches physiologiques, mécaniques et rhéologiques. Ainsi, Jean-Marie Léonard Poiseuille (1799-1869) peut être considéré comme un des pionniers de la physiomécanique moderne. C'est sur ses expériences qu'Hagenback a proposé la loi classique d'écoulement d'un fluide dans un tube circulaire qui est souvent utilisée à tort dans les livres de physiologie pour décrire la microcirculation. Ces travaux ont été le début de près d'un siècle de recherche en biorhéologie et biomécanique et ont souligné la complexité des études en biomécanique et particulièrement du sang.

Le terme biomécanique semble avoir été utilisé pour la première fois en 1887 par M. Benedikt (Über mathematische Morphologie und Biomechanik). Parmi les recherches marquantes de cette période, on peut ainsi citer celle de Wolf sur l'adaptabilité d'un tissu osseux, de Fahraeus sur la microcirculation, de Bernstein sur l'étude du mouvement et plus récemment, celles de Copley, Scott-Blair, Burton, Born, Fung, Skalak, van Mow...

Enfin plus près de nous, la découverte de grands mécanismes physiologiques (Vane et Moncada pour les

prostaglandines, Furchgott pour le NO, travaux couronnés par 2 prix Nobel...) ont permis de mieux appréhender le rôle des contraintes locales sur la physiologie cellulaire et le remodelage tissulaire.

Ce bref rappel historique qui couvre 25 siècles montre l'évolution des préoccupations initiales d'Aristote qui furent reprises aux cours des siècles pour aboutir aux concepts les plus modernes de la bioingénierie.

3) LA BIOMÉCANIQUE CLASSIQUE: MOUVEMENT, ERGONOMIE...

L'analyse de la gestuelle et sa modélisation sert aussi bien à comprendre les mouvements qu'à réaliser des bancs d'essais pour tester des matériels orthopédiques implantables ou non (prothèse de hanche par exemple) que pour améliorer les performances physiques par une meilleure connaissance des limites de l'organisme. C'est ainsi que les spécialistes de la rééducation fonctionnelle sont partie prenante de cette approche de la biomécanique (ex: rétablissement des fonctions motrices par compréhension des problèmes musculo-squelettiques, répartition des contraintes par une orthèse plantaire en vue de rétablir l'équilibre postural,...). Dans le domaine du travail, la biomécanique touche également le domaine de l'ergonomie (ex: optimisations des postes de travail,...). Cette approche de la biomécanique, très appliquée dans la définition de ses recherches, réunit toujours une collectivité scientifique importante autour du sport et

des technologies de la santé (réadaptation, prothèse implantable, chirurgie, ergonomie...).

4) MÉCANIQUE DES TISSUS ET DES CELLULES: VERS DES MODÈLES PHYSIOLOGIQUES

La biomécanique de la deuxième moitié du 20^{ème} siècle s'est appliquée à expliquer et modéliser le comportement d'organes, de tissus et plus récemment de cellules.

Il est certain que ces développements furent lents car un fluide newtonien et un solide hookeen sont souvent une abstraction lorsque l'on considère le comportement d'un tissu ou d'une cellule. Ainsi depuis Poiseuille, on savait que le sang était non-newtonien, mais la recherche de modèles physiologiquement plausibles a nécessité de ne pas se cantonner aux connaissances sur le comportement des suspensions ou des colloïdes.

4.1 Nécessité de modèles

«Good mathematical models don't start with the mathematics, but with a deep study of certain natural phenomena».

Stephen Smale (1930)

La complexité extrême des systèmes biologiques et de leur structure met en jeu différents types d'hétérogénéité qui requièrent plus qu'une adaptation des modèles classiques de part la diversité des formes, des dimensions ou des structures des éléments constitutifs et de leurs variabilités dans le temps et l'espace.

Cependant, par une sélection appropriée des paramètres biologiques des systèmes étudiés, il a pu être précisé l'apport de la mécanique à la compréhension de la physiologie d'organes, de tissus ou de cellules. Par exemple, dans le domaine de l'hémomécanique, la nature particulière du sang (suspension complexe de particules déformables et non sphériques) et de son interface vasculaire ont pu être prises en compte pour préciser les écoulements complexes de la microcirculation, les phénomènes d'échanges dans la circulation capillaire et le rôle des écoulements locaux singuliers (bifurcation, sténose, anévrisme...) dans l'apparition de phénomènes pathologiques (thrombose, athérosclérose). Il est certain que dans le cas de l'hémomécanique, mais également dans les autres fluides ou tissus étudiés, la prise en compte de l'hétérogénéité d'échelle est nécessaire: un organe est macroscopique par rapport aux cellules qui le constitue alors que celles-ci sont de dimensions très différentes des macromolécules qui les constituent ou qui composent la matrice environnante (ex: collagène et vaisseaux sanguins; matrice du cartilage,...).

Ces problèmes d'échelle et de structure, reconnus comme fondamentaux depuis les années 60, sont indissociables pour des approches réalistes en biomécanique qui permettent de lier le moléculaire au microscopique et au tissu entier. Par exemple les travaux de Burton (1959) sur la digestion enzymatique du tissu artériel ont permis de préciser le rôle des composants de la matrice vasculaire (élastine et collagène) sur ses propriétés mécaniques.

Selon Fung, les recherches en biomécanique nécessitent la confrontation entre différentes données:

- structure détaillée du tissu et de sa matrice;
- données morphométriques sur les éléments constitutifs;
- connaissance des propriétés mécaniques des composants élémentaires et de leurs structures avec et sans contraintes.

C'est dans cet esprit que des travaux ont été développés sur le parenchyme pulmonaire, le coeur, les vaisseaux, le cartilage, l'os...

4.2 Un domaine en développement: la mécanique cellulaire; exemple de l'adhésion du polynucléaire

Tous les tissus et organes sont constitués d'un assemblage de cellules. L'approche expérimentale des propriétés mécaniques reste un problème délicat en dehors du contexte de son assemblage. Le développement récent de technologies physiques peu ou pas invasives (scanner cellulaire, microscopie confocale biphotonique, magnétocytométrie, spectroscopie de fluorescence, pinces optiques...) permettent aujourd'hui des approches crédibles en micromécanique cellulaire (agrégation, adhésion, propriétés micromécaniques locales, division et cycle cellulaire, phénomène de polarisation...).

L'adhésion des cellules joue un rôle fondamental dans de nombreux phénomènes physiologiques ou pathologiques. En particulier l'adhésion des cellules sanguines (globules rouges,

leucocytes, plaquettes) à l'endothélium vasculaire peut intervenir au cours de nombreuses pathologies vasculaires. L'endothélium vasculaire, organe multifonctionnel dynamique a une position stratégique à l'interface sang/tissu qui le prédispose à des fonctions spécialisées comme la régulation de l'hémostase, la réponse immunitaire et inflammatoire. Un cas particulier est celui des cellules sanguines, notamment les polynucléaires neutrophiles (PNN) qui peuvent adhérer à l'endothélium vasculaire.

La propriété des PNN à adhérer à divers substrats et/ou cellules est cruciale pour les fonctions de défense de l'organisme et permet leur déplacement vers les tissus cibles par un phénomène de «roulement» et leur adhésion ferme grâce à la présence de molécules d'adhésion à leur surface et/ou sur les cellules endothéliales (CE). Ces différents récepteurs d'adhésion constituent les différents acteurs du processus d'adhésion leucocyte-endothélium avec pour chaque catégorie un rôle spécifique lors des différentes étapes de la cascade conduisant à la migration transendothéliale. Leur mise en jeu dépendant de l'état d'activation des PNN et l'émission de différents signaux par l'endothélium ou par les activateurs exogènes plasmatiques (par exemple: FMLP: N-Formyl-Methionyl-Leucyl-Phénylalanine, chémokines, cytokines...).

L'adhésion du PNN peut être divisée en 3 étapes

Le roulement lent des leucocytes (rolling)

Le contact initial avec la paroi des vaisseaux en grande partie dû au hasard, peut être induit par des altérations locales des caractéristiques du flux sanguin. Après un premier contact, les leucocytes roulent le long des parois vasculaires adjacentes jusqu'aux sites de lésion. Cette phase dite de rolling est le résultat de la combinaison des contraintes de cisaillement agissant sur les leucocytes de façon individuelle et d'une interaction adhésive des leucocytes avec l'endothélium. Des expériences, *in vitro* et *in vivo*, ont montré que les molécules impliquées dans cette étape sont les sélectines grâce à la reconnaissance des structures réceptrices carbohydrates (sLe^x) rapidement exprimées aux sites d'inflammation.

L'activation cellulaire

Il s'agit d'une activation bidirectionnelle du leucocyte et de la cellule endothéliale, consistant en une variation de l'expression d'intégrines leucocytaires et en une synthèse de novo des protéines d'adhésion endothéliales. Pour les PMN plus spécifiquement, l'activation est due à des stimuli exprimés à la surface des cellules endothéliales ou en solution, générés au niveau du site inflammatoire.

Cette activation se traduit par une augmentation de l'expression des intégrines β_2 et par une perte de L-sélectine à la surface cellulaire. Il existe de plus des changements qualitatifs au niveau de l'avidité des récepteurs de l'adhésion: ceux-ci sont dans un état de faible avidité sur les leucocytes circulants et adoptent, après stimulation, un état de haute avidité vis à vis de leurs ligands. De récentes études montrent que cette augmenta-

tion de l'avidité pourrait être régulée par deux mécanismes distincts:

- une augmentation de l'affinité du récepteur pour son ligand;
- des événements ayant lieu après la liaison au récepteur tels qu'une association cytosquelettique, des changements intracellulaires de pH et de flux calciques, la phosphorylation des tyrosines.

Cette modulation de l'avidité permet aux leucocytes de circuler librement puis d'adhérer fermement aux sites inflammatoires afin d'empêcher la migration. Le passage inactif-actif est associé à des changements conformationnels des domaines extracellulaires des récepteurs tandis que les domaines cytoplasmiques des intégrines régulent l'affinité et les événements post-récepteurs telles que la formation de points focaux et de fibres de stress importantes dans l'adhésion ferme.

Quant à l'activation des cellules endothéliales, deux formes distinctes sont connues: la première est due à la stimulation par la thrombine ou l'histamine induisant ainsi une adhérence maximale. La deuxième survient plus tardivement après stimulation par les lipopolysaccharides, l'IL-1 (Inter-Leukine 1), le TNF- α (Tumor Necrosis Factor α) ou l'IFN γ (Interféron γ) et permet aux leucocytes de commander la diapédèse. Concernant les chimio-attractants, ils ont été initialement reconnus par leur pouvoir d'induire une orientation et une cinétique du déplacement des PNN. En leur présence, le PNN change de forme par réorientation des éléments cytosquelettiques, des expansions apparaissent au pôle cellulaire frontal (lamellipode) et au pôle opposé (uropode).

L'adhésion ferme et la diapédèse

Cette étape consiste en une adhérence ferme due aux changements conformationnels et/ou numériques des molécules d'adhésion, notamment CD18 (PNN) et ICAM-1 (CE). Cependant par la suite, nombre de leucocytes liés fermement passent sous la surface lumaire de l'endothélium pour atteindre les tissus sous-jacents, ce qui suppose une adhésion réversible, c'est à dire une modulation cyclique de l'avidité des récepteurs aux intégrines.

5) **MÉCANOBIOLOGIE-
-MÉCANOTRANSDUCTION**

5.1 **Concept d'adaptation
fonctionnelle de Roux**

Les cellules du corps sont soumises en permanence à des contraintes (pression sanguine, contraintes liées aux mouvements...). Celles-ci varient de quelques Pascal (contraintes de cisaillement à la paroi vasculaire) au MPa (contrainte sur le cartilage de la hanche). Ce n'est que récemment cependant qu'il a été reconnu que ces contraintes étaient susceptibles d'influencer les propriétés de la cellule (physiologie, synthèse, expression de gènes...) au même titre que les modifications biochimiques.

Une des premières observations, laissée longtemps sans suite, est celle de Wolff, chirurgien allemande en 1892 sur l'adaptabilité de l'os et qui écrivait «*every change in the form and function of bone or of their fonctions alone is followed by certain definitive changes in their internal architecture*

and equably definitive secondary alterations in their external conformation in accordance with mathematical laws». A la même époque (1881) Roux écrivait «*Many cells are influenced by functional stimuli, the nerve, muscle, gland cells by the related (electric) pulse, bone cells and connective tissue cells by pressure and tension... It is plausible that, if this influence is disadvantageous for some cells of a tissue or some parts of it, then these cells will disappear during the process of physiological regeneration. If, however, variations appear for which the functional stimulus is favorable, then in the course of time these cells will replace all the other cells, which are indifferent to the functional stimulus*». Ils définissaient ainsi les phénomènes, bien décrits aujourd'hui, de remodelage tissulaire.

En effet, à l'interface physique-biologie, la mécanique cellulaire a connu une révolution conceptuelle au cours des 20 dernières années avec le développement de la biologie moléculaire, de la génomique et aussi de la bioingénierie avec la possibilité de mesurer des forces de l'ordre du piconewton et des déformations nanométriques. Il est alors possible de mieux appréhender la relation entre paramètres mécaniques locaux et fonctions cellulaires (concept de mécanobiologie). Il a pu être montré que non seulement la quasi-totalité des cellules est sensible aux facteurs mécaniques de l'environnement mais aussi à leur origine et à l'histoire des contraintes appliquées.

5.2 L'exemple des cellules endothéliales

Les mécanismes par lesquels les cellules endothéliales identifient les forces des contraintes de cisaillement et les convertissent en des signaux électro-physiologiques et biochimiques demeurent cependant encore imprécis.

Les molécules sur la surface luminale cellulaire sont les candidats idéaux car elles sont en contact direct avec le sang circulant. Ces molécules peuvent être activées directement par un déplacement physique (changement conformationnel) ou indirectement par transfert de gradients (qui changent les interactions ligand-récepteur). Ces structures membranaires ou mécano-récepteur-candidats incluent les intégrines, les canaux ioniques, les protéines G liées aux récepteurs et les récepteurs tyrosine kinase. Ces mécanorécepteurs peuvent générer des cascades biochimiques de réponse (mode centralisé de la mécano-transduction) du côté cytoplasmique de la membrane plasmique grâce à des seconds messagers. Ainsi l'activation des protéines kinases est suivie de la stimulation de facteurs de transcription cytosolique, et/ou de la régulation de la transcription génique au niveau du noyau.

Une autre voie de transduction du signal induit par les contraintes de cisaillement ou d'extension est liée à l'interaction des mécanorécepteurs activés par le flux avec les éléments cytosquelettiques. En utilisant un mode «décentralisé» de mécano-transduction, la transmission du signal peut avoir lieu par des connections avec le cytos-

quelette (sites d'adhésion focale, jonctions cellule-cellule, membrane nucléaire) et conduit à une plus grande diversité des réponses cellulaires. Certaines de ces réponses générées par des molécules de signalisation intracellulaire (seconds messagers) sont rapides, de l'ordre de la seconde ou de la minute (tels que les changements de la perméabilité ionique, la production d'inositol triphosphate, la libération de Ca^{2+} intracellulaire et l'activité de l'adénylate cyclase), tandis que d'autres réponses se développent dans les heures suivant la naissance du signal (expression du gène cible, redistribution du cytosquelette et changement de la forme de la cellule).

a) Les intégrines

Ce sont des glycoprotéines hétérodimériques $\alpha\beta$ transmembranaires qui agissent en tant que récepteurs d'adhésion à la surface endothéliale. La sous-unité α détermine la spécificité de la liaison du récepteur aux composants de la matrice extracellulaire.

Différents laboratoires, dont le laboratoire de Bioingénierie de l'Université de Californie à San Diego, s'intéressent aux voies de signalisation conduisant à l'expression de gènes sensibles aux contraintes de cisaillement via les intégrines membranaires. Ainsi une de leur récente étude a montré que certaines intégrines ($\beta v\alpha 3$, $\beta 1$ et $\beta 5$) sont des récepteurs cellulaires sensibles au shear stress chez les CE induisant une transduction du signal. De plus ils ont mis en évidence que l'application d'un flux induit l'association intégrine-shc, l'assemblage de complexes

de signalisation cellulaire et l'activation de la JNK.

Par ailleurs, il a été démontré que l'intégrine β v α avec le fibrinogène par un motif de reconnaissance spécifique: Arg-Gly-Asp (RGD). Or le fibrinogène est un des substrats d'adhésion des PNN de même que les CE.

b) Les canaux ioniques

La double couche lipidique des membranes cellulaires a une haute perméabilité pour les molécules polaires de petite taille et hydrophobes tandis qu'elle est hautement perméable aux ions et aux molécules chargées, cette fonction ayant un rôle crucial pour la cellule dans le maintien des différentes concentrations de solutés. Des protéines membranaires spécialisées (canaux et transporteurs) sont responsables du transfert d'ions spécifiques à travers la membrane. Ainsi de nombreux canaux recouvrent la surface luminale de l'endothélium.

Il n'a pas encore été déterminé si l'activation des canaux ioniques est secondaire à l'activation des mécanorécepteurs en amont ou si elle résulte d'une altération conformationnelle des protéines dont les canaux ioniques. Les canaux ioniques et les échangeurs d'ions sont donc de potentiels mécanorécepteurs.

De nombreux canaux et échangeurs d'ions sont utilisés par le calcium, l'influx de calcium peut activer de nombreuses voies de signalisation en aval, dont une qui stimule notamment la production d'oxyde nitrique (NO) et par conséquent la vasodilatation des vaisseaux (Himmel).

Il a même été proposé que les mé-

canismes dépendant des changements intracellulaires de la concentration calcique pourraient jouer un rôle important dans les réponses précoces et transitoires, alors que les mécanismes indépendants des changements calciques sont importants dans les réponses lentes et prolongées.

c) Les protéines G

Les récepteurs liés aux protéines G, qui font partie d'une famille de récepteurs à 7 domaines transmembranaires, altèrent la concentration des seconds messagers, qui, à leur tour, influencent le devenir des protéines cibles dans la cellule. Les interactions entre les récepteurs et leurs seconds messagers sont modifiées par des enzymes ou des canaux ioniques qui sont activés par la liaison à des protéines régulatrices se liant au GTP (ou protéines G).

Les protéines G, associées aux récepteurs transmembranaires, sont impliquées dans la transduction du signal en aval chez la cellule endothéliale. Ce sont des protéines hétérotrimériques, composées d'une sous-unité α fermement liée au dimère $\beta\gamma$, qui transduisent le signal des récepteurs transmembranaires vers les effecteurs intracellulaires. La sous-unité α se lie au GTP, l'hydrolyse puis régule la réponse de la plupart des effecteurs étudiés. Elles se décomposent en 3 différentes sous-classes (Simon):

- protéines Gq activant la phospholipase C (PLC);
- protéines Gs activant les canaux calciques et l'adénylate cyclase (AC);

- protéines G_i qui inhibent l'AC et qui semblent être impliquées dans la stimulation des canaux K^+ dans l'endothélium.

Récemment, un nouveau rôle pour les protéines G hétérotrimériques dans les voies de signalisation a été proposé, elles seraient responsables des changements induits par les contraintes de cisaillement. En effet, ils ont montré que l'activation de la protéine G fait partie d'un des événements les plus précoces dans les événements de signalisation induits par le flux. A la suite de cette première étude, une autre a mis en évidence que le flux induit des changements sélectifs et spécifiques à la nature de la protéine G stimulée, corrélés avec les changements dans la signalisation du signal et la fonctionnalité de la protéine G.

D'un point de vue fonctionnel, on suppose aujourd'hui que ces phénomènes se déroulent en 4 étapes:

a) *le couplage mécanique* qui implique généralement la transformation de la force appliquée en une force détectable par les cellules ou l'induction d'un phénomène physique (ex: pression sur un os qui induit une circulation de fluide dans le système caniculaire ou apparition d'un potentiel électrocinétique d'écoulement).

b) *la mécanotransduction* proprement dite qui correspond à l'action des forces induites sur des structures spécifiques. Différentes hypothèses sont aujourd'hui évoquées (voir ci-dessus pour la cellule endothéliale) et font l'objet de recherches tant mécaniques que biologiques (cytosquelette qui se structure et s'oriente, récepteurs spécifiques dans les zones à contrain-

tes élevées, récepteurs liés à des protéines fonctionnelles (ex: protéine G, canaux ionique et même, comme cela a été évoqué, existence de récepteurs mécanosensibles,...).

c) *la transduction du signal*, c'est à dire la conversion du signal mécanique en signaux physiologiques intracellulaires.

d) *la réponse cellulaire*: régulation d'un gène, libération de facteurs autocrine ou paracrine, expression de récepteurs spécifiques,...

Si les étapes 3 et 4 sont souvent assez bien précisées, la compréhension des étapes 1 et 2 nécessite le développement de modèles et d'approches expérimentales spécifiques à chaque type cellulaire étudié (ex: répartition des contraintes sur et dans la cellule endothéliale, polymérisation et orientation des éléments du cytosquelette,...).

6) LE GÉNIE CELLULAIRE ET TISSULAIRE: TECHNOLOGIE ET INDUSTRIE ÉMERGENTES

Les recherches actuelles en mécanobiologie trouvent notamment des applications médicales dans les domaines vasculaire, cardiaque et ostéoarticulaire. Ainsi, les travaux les plus récents montrent que l'incidence des contraintes est spécifique du système considéré. De plus celles-ci sont impliquées dans la physiologie des tissus par exemple par la production de la matrice extracellulaire (ex: cartilage), pour la production de sécrétions spécifiques (ex.: Production de NO, prostaglandines par les cellules endothéliales et écoulement sanguins) ou

pour l'induction par communication intercellulaire de fonctions spécifiques.

L'ensemble de ces connaissances nouvelles a conduit au développement du concept de biotissus, c'est-à-dire de tissus de substitution, élaborés in vitro, à partir de supports biorésorbables ou non et de cellules «cultivées» dans des environnements mécaniques physiologiques (ex : vaisseaux, cartilage, os, ...).

A noter que les estimations économiques de ce nouveau secteur de l'industrie biomédicale envisagent un chiffre d'affaire supérieur à 50 milliards de Dollars à l'horizon 2020.

6.1 Ingénierie tissulaire et cardio-vasculaire

Différentes cibles sont envisagées dans ce domaine (greffes myocardiques, biovaisseaux,...). En 2000, la greffe autologue de cultures de myoblastes squelettiques de la cuisse, à un patient souffrant d'une insuffisance cardiaque majeure, a ouvert la voie à un nouveau domaine d'applications de la thérapie cellulaire, mais aussi de la recherche. En effet, cette première thérapeutique tend à prouver que des cellules musculaires greffées peuvent devenir des fibres musculaires fonctionnelles en fonction d'un environnement biochimique et mécanique donné sans devenir des cellules myocardiques.

Dans le domaine vasculaire, l'équipe de R. Nerem à Atlanta (Georgiatech/Emory Center) développe un substitut vasculaire des greffons vasculaires in vitro par ensemencement dans

un gel de collagène de cellules musculaires lisses et de cellules endothéliales vasculaires dans des conditions d'écoulement physiologiques.

6.2 Ingénierie tissulaire et cartilage

Le cartilage est un tissu interface constitué d'un seul type cellulaire (le chondrocyte) et d'une matrice autosynthétisée. Les propriétés du cartilage étant fonction de l'environnement mécanique de ce tissu, de nombreux travaux sont actuellement conduits pour la réalisation in vitro d'un cartilage constitué d'une matrice initiale de polymères (acide hyaluronique,...) ensemencée par des chondrocytes et cultivés dans des conditions de pression compatibles avec la physiologie. Des applications cliniques devraient se développer à moyen terme.

6.3 Autres applications de l'Ingénierie tissulaire

De très nombreux domaines de la thérapie cellulaire et tissulaire font l'objet de recherche et nécessitent des études sur l'incidence des contraintes de l'environnement et la «qualité» des cellules ou tissus greffés (ex: cellules mésenchymateuses, cellules souches hématopoïétiques, tissus osseux).

7) Conclusion

«Un point de vue unique est toujours faux».

Paul Valéry

Comme pour toutes les disciplines biomédicales, la biomécanique, pour être crédible, doit participer à une meilleure compréhension des situations pathologiques (ex: thrombose, athérosclérose, arthrose,...). C'est pourquoi les évolutions modernes nécessitent une interdisciplinarité entre la mécanique, la physique et la chimie, la biologie moléculaire et la génomique. Les applications de ces recherches devraient conduire rapidement à la mise en place de véritables biotissus implantables (vaisseaux, cartilage,...) ou à de nouvelles approches de thérapies cellulaires (cellules souches, cellules musculaires, chondrocytes,...) en sachant que, comme dans tous les domaines de la recherche, de nombreuses inconnues subsistent donnant tout son sens à la réflexion du philosophe H. Michaux au siècle dernier

«Any science creates new ignorance

Any conscious a new unconscious

Any new acquisition creates a new void»

Références d'Ouvrages sur la Biorhéologie et la Biomécanique

1. N Akkas. Biomechanics of active movement and deformation of cells. NATO ASI series - serie H: Cell Biology - Springer Verlag (NY, Berlin) 1990; 42-524 pp.
2. AA Biewener. Biomechanics - Structures and systems. IRL Press at Oxford University Press (NY) 1992; 290 pp.
3. J Bereiter Hahn, OR Anderson, WE Reif. Cytomechanics. The mechanical basis of cell form and structure. Springer Verlag (NY, Berlin) 1987; 294 pp.
4. CG Caro, TJ Pedley, RC Schotter, WA Seed. The mechanics of the circulation. Oxford University Press (NY, Toronto) 1978; 527 pp.
5. J Enderle, S Blanchard, J Bronzino. Introduction to biomedical engineering. Academic Press (London) 2000; 1062 pp.
6. HM Frost. An introduction to biomechanics. Charles C Thomas (Springfield) 1971; 151 pp.
7. YC Fung. Biomechanics: mechanical properties of living tissues. Springer Verlag (NY, Berlin) 1981; 433 pp.
8. YC Fung, K Hayashi, Y Seguchi. Progress and new directions of biomechanics. Meta Press (Tokyo), 1989; 444 pp.
9. T Hianik, VI Paschek. Biolayer lipid membranes: structure and mechanical properties. Kluwer Academic Publishers (Dordrecht, London) 1995; 436 pp.
10. MY Jaffrin, F Goubel. Biomécanique des fluides et des tissus. Masson (Paris) 1998; 454 pp.
11. RP Lanza, R Langer, WL Chick. Principles of tissue engineering. Academic Press (London) 1997; 808 pp.
12. A Larcen, JF Stoltz. Micocirculation et. Masson (Paris) 1970; 273 pp.
13. RB Martin, DB Bun, NA Sharley. Skeletal tissue mechanics. Springer Verlag (NY, Berlin) 1998; 392 pp.
14. A Silberberg. Perspectives in Biorheology (Festschrift for A.L. Copley) Pergamon Press (NY) 1981; 422 pp.
15. JF Stoltz, P Drouin. Hemorheology and diseases. Doin (Paris) 1980; 709 pp.
16. JF Stoltz. New trends in Biorheology. Conférence inaugurale au 8^{ème} congrès mondial de Biorhéologie - Yokohama juillet 1992. Biorheology 1993; 30: 305-322.
17. JF Stoltz, M Singh, P Riha. Hemorheology in practice. IOS Press (Amsterdam) 1999; 128 pp.
18. JF Stoltz. Mechanobiology: cartilage and chondrocyte (vol 1). IOS Press (Amsterdam) vol 1 -2000; 190: pp/vol.2 - 2002; 288 pp.
19. JR Vane, GVR Born, D Welzel. The endothelial cell in health and disease. Schattauer (Stuttgart) 1995; 203 pp.
20. SLY Woo, Y Seguchi. Tissue engineering 1989. The American Society of Mechanical Engineers BED 1989; 146 pp.