



**HAL**  
open science

# Modélisation multiéchelle du comportement mécano-biologique de l'os humain : de l'ultrastructure au remodelage osseux

Abdelwahed Barkaoui

► **To cite this version:**

Abdelwahed Barkaoui. Modélisation multiéchelle du comportement mécano-biologique de l'os humain : de l'ultrastructure au remodelage osseux. Autre. Université d'Orléans, 2012. Français. NNT : 2012ORLE2086 . tel-00799702v2

**HAL Id: tel-00799702**

**<https://theses.hal.science/tel-00799702v2>**

Submitted on 2 Dec 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ D'ORLÉANS**



**ÉCOLE DOCTORALE ENERGIE, MATERIAUX, SCIENCES DE LA  
TERRE ET DE L'UNIVERS**

LABORATOIRE PRISME

## **THÈSE**

présentée par :

**Abdelwahed BARKAOUI**

soutenue le : **14 Décembre 2012**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université d'Orléans**

Discipline/ Spécialité : **Génie mécanique**

# **Modélisation multiéchelle du comportement mécano-biologique de l'os humain : de l'ultrastructure au remodelage osseux**

**THÈSE dirigée par :**

**Ridha HAMBALI**

Professeur, Université d'Orléans

**RAPPORTEURS :**

**David MITTON**

Directeur de Recherche, IFSTTAR - Université Lyon 1

**Salah NAILI**

Professeur, Université Paris-Est

---

**JURY:**

**Jean-Marie CROLET**

Professeur, Université de Franche-Comté, Président du jury

**L.R. RAKOTOMANANA**

Professeur, Université de Rennes 1

**Ali MKADDEM**

Maître de conférences, ENSAM Chalons

**David MITTON**

Directeur de Recherche, IFSTTAR - Université Lyon 1

**Salah NAILI**

Professeur, Université Paris-Est

**C.L. BENHAMOU**

Docteur, Université d'Orléans

**Ridha HAMBALI**

Professeur, Université d'Orléans

*A ma famille,  
et plus particulièrement à mes parents,  
et plus particulièrement encore à Ikram.*

## Remerciements

Au terme de cette thèse qui a été réalisée dans le cadre d'un projet **ANR-TECSAN: MODOS** (Modélisation multiéchelle de l'extrémité supérieur du fémur intégrant les activités cellulaires : Prédiction individuelle du risque de fracture ostéoporotique) au laboratoire **PRISME** (laboratoire Pluridisciplinaire de Recherche en Ingénierie des Systèmes, Mécanique et Energétique) en partenariat avec **LBM** (Laboratoire de biomécanique), **Inserm U658** (Institut national de la santé et de la recherche médicale), **LRE** (Laboratoire de Radiologie Expérimentale) et la société **CADLM**,

Je tiens à adresser mes plus vifs remerciements à mon directeur de thèse Pr. **Ridha HAMBLI** d'avoir bien assuré la direction et l'encadrement de mes travaux de thèse. Sa compétence, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance ont été et resteront des moteurs pour mon travail de chercheur.

Je remercie Pr. **David MITTON** et Pr. **Salah NAILI** d'avoir accepté de rapporter cette thèse. Vos remarques pertinentes et vos conseils précieux m'ont beaucoup aidé à améliorer la qualité de ce travail. Soyez assurés, chers professeurs, de mon estime et de ma profonde gratitude.

Mes sincères remerciements et ma gratitude vont aussi à Pr. **Jean-Marie CROLET** pour avoir accepté de juger ce travail et d'en présider le jury de soutenance. Vous avez mon entière reconnaissance.

Je tiens également à remercier Pr. **L.R. RAKOTOMANANA**, **Dr. C.L. BENHAMOU** et **Dr. Ali MKADDEM** qui ont accepté de juger ce travail en tant qu'examineurs. Je leur adresse mes sentiments les plus respectueux.

Merci à mes collègues. Tout d'abord **Awad BETTAMER** avec qui j'ai pu partager mes doutes, merci pour ton soutien, tes conseils et ton écoute. Merci **Doudou BADIANE**, collègue du bureau, avec qui j'ai partagé de profondes discussions. Un grand merci à **Frank RICHTER** pour ses conseils, à **Marwen BOUASKER** pour son soutien et à **Houssem BOUSSOURA** pour sa contribution. Merci aux thésards de mon laboratoire, **Camille, Damintode, Nicolas, Jean-Emile, Audrey, Aurelie, Amal, Christophe, Nga, Emilie, Julien**, avec qui j'ai partagé de bons moments.

Je tiens également à remercier tous les enseignants chercheurs du laboratoire, en particulier ceux avec qui j'ai travaillé en tant que vacataire et ATER pour leur assistance.

Je souhaite tout spécialement remercier ma famille qui a représenté le plus important soutien que je puisse imaginer. Ma mère pour toutes ses petites attentions, mon père pour ses conseils, mes sœurs et mes frères.

Enfin, je ne pourrai pas finir sans un immense merci à ma fiancée **Ikram JEBABLI** qui m'a aidé pour supporter plus facilement les périodes difficiles durant cette thèse en m'offrant son amour et son soutien. Merci tout particulièrement pour ta compréhension et ta patience.

## Table de matières

Remerciements.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures .....	viii
Introduction générale .....	1
Chapitre 1 : structure et histologie osseuse .....	7
Introduction.....	7
1. Structure de l'os .....	7
1.1. Macroarchitecture de l'os .....	7
1.1.1. L'os cortical .....	9
1.1.2. L'os spongieux .....	9
1.2. Microarchitecture de l'os .....	10
1.3. Nanoarchitecture de l'os .....	10
2. Composition de l'os .....	13
2.1. Matrice organique.....	13
2.2. La matrice minérale.....	14
2.3. La moelle.....	15
2.4. Les cross-links .....	16
2.4.1. Cross-links enzymatiques.....	16
1.1.1. Cross-Links non-enzymatiques .....	17
2. Histologie de l'os .....	18
2.1. Les cellules osseuses .....	18
2.2. Minéralisation osseuse.....	20
3. Mécanique de l'os .....	22
3.1. Comportement mécanique de l'os à l'échelle macroscopique.....	22
3.1.1. Comportement mécanique de l'os cortical .....	22
3.1.2. Comportement mécanique de l'os spongieux.....	25
3.2. Comportement mécanique de l'os à l'échelle microscopique.....	26
3.2.1. Comportement mécanique de l'ostéon .....	26
3.2.2. Comportement mécanique des travées .....	26
3.3. Comportement mécanique de l'os à l'échelle nanoscopique .....	27
3.3.1. Comportement mécanique du collagène .....	28
3.3.2. Comportement mécanique du minéral.....	29
3.3.3. Comportement mécanique des microfibrilles de collagène minéralisées.....	30
3.3.4. Comportement mécanique des fibrilles de collagène minéralisées .....	31
Conclusion .....	33

---

Chapitre 2 : Modélisation multiéchelle de l’ultrastructure osseuse par éléments finis et réseaux de neurones ....	34
Introduction.....	34
1. L’ultrastructure de l’os.....	34
2. Modélisation par éléments finis de la microfibrille de collagène minéralisée .....	36
2.1. Géométrie du modèle.....	37
2.2. Modélisation par éléments finis.....	38
2.2.1. Modélisation des cross-links .....	40
2.3. Évaluation des propriétés mécaniques apparentes.....	43
2.3.1. Évaluation du module de Young apparent .....	43
2.3.2. Évaluation du coefficient de Poisson .....	43
2.3.3. Critère d’amorçage de rupture.....	44
2.3.4. Calcul de capacité d’amortissement .....	44
3. Modélisation par éléments finis de la fibrille de collagène minéralisée.....	45
3.1. Modélisation par éléments finis.....	45
3.1.1. Géométrie de modèle 3D.....	46
3.1.2. Modélisation par élément finis .....	47
3.1.2. Évaluation des propriétés mécaniques apparentes.....	48
4. Modélisation 3D de la fibre de collagène minéralisée .....	48
4.1. Géométrie du modèle.....	48
4.2. Modélisation par élément finis .....	50
5. Modélisation multiéchelle de l’ultrastructure par réseaux de neurones .....	50
5.1. Méthode des Réseaux de Neurones (RN).....	50
5.1.1. Définition et historique.....	50
5.1.2. Structure des réseaux de neurones.....	51
5.1.3. Apprentissage des réseaux de neurones .....	52
5.1.4. Fonctionnement d’un réseau de neurones .....	52
5.1.5. Algorithme RN adopté .....	53
5.2. Modélisation multiéchelle .....	54
5.2.1. Apprentissage des blocs réseaux de neurones .....	55
6. Résultats de modélisation.....	56
6.1. Résultats de la modélisation par éléments finis .....	56
6.1.1. Microfibrille de collagène minéralisée.....	56
6.1.2. Fibrille de collagène minéralisée.....	67
6.1.3. Fibre de collagène minéralisée .....	70
6.2. Résultats de la modélisation multiéchelle.....	73
Conclusion .....	75
Chapitre 3 : Modélisation multiéchelle du tissu osseux.....	76
Introduction.....	76

---

1. Étude bibliographique sur les approches multiéchelles.....	76
1.1. Structure multiéchelle de l'os .....	76
1.2. Approches multiéchelles.....	79
1.3. Choix d'une approche multiéchelle .....	83
1.3.1. Niveau 1 : constituants élémentaires .....	83
1.3.2. Niveau 2 : Fibrille de collagène minéralisée .....	84
1.3.3. Niveau 3 : Fibre de collagène minéralisée.....	85
1.3.4. Niveau 4 : lamelle .....	85
1.3.5. Niveau 5 : lamelle avec canalicules.....	85
1.3.6. Niveau 6 : lamelles LRC .....	85
1.3.7. Niveau 7 : lamelles avec lacunes.....	86
1.3.8. Niveau 8 : ostéons .....	87
1.3.9. Niveau 9 : superposition des ostéons.....	87
1.3.10. Niveau 10 : l'os cortical .....	87
Conclusion .....	88
Chapitre 4 : Modélisation multiéchelle hybride réseaux de neurones/homogénéisation.....	89
Introduction.....	89
1. Description du modèle multiéchelle.....	89
2. Implémentation du modèle multiéchelle .....	91
3. Paramètres du modèle .....	93
4. Résultats de modélisation multiéchelle .....	94
4.1. Niveaux d'échelles nanoscopiques .....	94
4.2. Niveaux d'échelles microscopiques.....	95
4.3. Niveaux d'échelles macroscopiques.....	97
4.4. Exploitation.....	99
Conclusion .....	104
Chapitre 5 : Modélisation de remodelage osseux.....	105
Introduction.....	105
1. Etude bibliographique sur le remodelage osseux .....	105
1.1. Principe du remodelage osseux .....	105
1.2. Les approches du remodelage osseux .....	108
1.2.1. Approche phénoménologique.....	108
1.2.2. Approche mécanistique .....	110
1.2.3. Approche optimisation .....	111
1.2.4. Réaction-diffusion.....	112
1.2.5. Approche multiéchelle .....	112
1.3. Description mathématique du modèle ostéoblaste-ostéoclaste .....	113
1.4. Modélisation des activités cellulaires .....	114

---

2. Choix et adaptation du modèle du remodelage osseux.....	115
2.1. Description du modèle du remodelage .....	115
2.1.1. Modèle d'activité cellulaire.....	116
2.1.2. Stimulus mécanique .....	118
2.1.3. Accommodation .....	119
2.1.4. Calcul des facteurs paracrines .....	119
2.1.5. Propriétés mécaniques.....	120
2.1.6. Endommagement par fatigue.....	122
2.1.7. Loi de comportement mécanique .....	124
2.1.8. Modélisation de l'âge et du sexe .....	124
2.1.9. Variation de la densité osseuse.....	125
2.2. Implémentation du modèle du remodelage osseux .....	126
Conclusion .....	128
Chapitre 6 : Résultats de modélisation de remodelage osseux.....	129
Introduction.....	129
1. Conditions aux limites et paramètres du modèle.....	129
2. Résultats de modélisation.....	131
2.1. Modèle 2D de fémur.....	131
2.1.1. Effet des activités physique sur le remodelage osseux.....	131
2.1.2. Réponse de l'os à différents âge.....	134
2.1.3. Effet de la densité initiale sur l'adaptation osseuse.....	135
2.2. Modèle 3D de fémur.....	136
2.2.1. Effet des modules d'élasticité sur le remodelage osseux.....	136
2.2.2. Effet des activités physiques sur le remodelage osseux .....	138
2.2.3. Réponse de l'os du fémur pour différents âges .....	141
2.2.4. Réponse de l'os pour les deux genres.....	142
2.2.5. Effet de la densité initiale du minéral sur l'adaptation osseuse.....	144
Conclusion .....	145
Conclusion générale.....	146
Références.....	150

## Liste des tableaux

TABLEAU 1. 1. PROPRIETES ELASTIQUES ANISOTROPES DE L'OS CORTICAL HUMAIN [REILLY ET AL, 1975].	23
TABLEAU 1. 2. CONTRAINTE A LA RUPTURE ANISOTROPE DE L'OS CORTICAL HUMAIN [REILLY ET AL, 1975].	23
TABLEAU 1. 3. PROPRIETES ELASTICITES ORTHOTROPES APPARENTES D'OS CORTICAL.	23
TABLEAU 1. 4. BILAN NON EXHAUSTIF DES LOIS DE FATIGUE, POUR L'OS CORTICAL	25
TABLEAU 1. 5. CARACTERISTIQUES MECANIQUES DE L'OS SPONGIEUX DE TIBIA HUMAIN (VALEUR EN MPA).	25
TABLEAU 1. 6. UNE REVUE DE LA LITTERATURE SUR LES METHODES DE DETERMINATION DU MODULE D'ELASTICITE DE LA MATIERE OSSEUSE TRABECULAIRE ET DES VALEURS ESTIMATIVES QUI EN RESULTENT.	27
TABLEAU 1. 7. PROPRIETES MECANIQUES DU COLLAGENE.	29
TABLEAU 1. 8. PROPRIETES MECANIQUES DU MINERAL (CRISTAUX HA).	30
TABLEAU 1. 9. MODULE DE YOUNG DE MICROFIBRILLE DE COLLAGENE MINERALISEE.	30
TABLEAU 1. 10. MODULES DE YOUNG DE LA FIBRILLE DE COLLAGENE MINERALISEE.	32
TABLEAU 2. 1. PARAMETRES GEOMETRIQUES DU MODELE PROPOSE.	38
TABLEAU 2. 2. PROPRIETES MECANIQUES DU MINERAL ET DU COLLAGENE.	40
TABLEAU 2. 3. PARAMETRES RHEOLOGIQUES DES CROSS-LINKS.	41
TABLEAU 2. 4. PARAMETRES GEOMETRIQUES ET MECANIQUES DU MODELE 3D DE LA FCM.	47
TABLEAU 2. 5. PARAMETRES GEOMETRIQUES ET MECANIQUES DU MODELE 3D DE LA FIBRE.	50
TABLEAU 2. 6. PROPRIETES ELASTIQUES DES MCM, FCM ET FECM.	73
TABLEAU 2. 7. MODULES D'ELASTICITE DES MCM, FCM ET FECM.	73
TABLEAU 3. 1. LES ETAPES DU MODELE HIERARCHIQUE DU TISSU OSSEUX DU NANO AU SOUS-MICRO [FRITSCH ET HELLMICH, 2007].	80
TABLEAU 4. 1. FRACTIONS VOLUMIQUES DU MINERAL DANS L'OS RAPPORTEES DANS LA LITTERATURE	93
TABLEAU 4. 2. PROPRIETES ELASTIQUES DES CONSTITUANTS ELEMENTAIRES DE L'OS SELECTIONNES [HAMED ET AL, 2010].	93
TABLEAU 4. 3. LES DIFFERENTES FRACTIONS VOLUMIQUES SELECTIONNEES DANS CETTE ETUDE [HAMED ET AL, 2010].	93
TABLEAU 4. 4. TENSEUR D'ELASTICITE DE LA FECM PREDIT PAR LE CALCUL MULTIECHELLE.	95
TABLEAU 4. 5. TENSEURS DE RIGIDITE DES NIVEAUX D'ECHELLES MICROSCOPIQUES PREDITES PAR LE CALCUL MULTIECHELLE.	96
TABLEAU 4. 6. MODULES DE YOUNG DE LA LAMELLE.	96
TABLEAU 4. 7. MODULES DE YOUNG DE L'OSTEON.	97
TABLEAU 4. 8. TENSEURS ELASTIQUES DE L'OSTEON ET DE L'OS CORTICAL PREDITS PAR LE CALCUL MULTIECHELLE.	97
TABLEAU 4. 9. MODULES DE YOUNG DE L'OS CORTICAL.	97
TABLEAU 4. 10. CARACTERISTIQUES DES ECHANTILLONS TRABECULAIRES TESTES PAR ELEMENTS FINIS.	100
TABLEAU 5. 1. LOIS D'EVOLUTION DU MODULE DE YOUNG.	121
TABLEAU 5. 2. PARAMETRES DU MODELE DE REMODELAGE OSSEUX	128
TABLEAU 6. 1. COMPOSANTES DES DEPLACEMENTS APPLIQUES SUR LA TETE DU FEMUR EN FONCTION DU TYPE D'ACTIVITE PHYSIQUE.	130
TABLEAU 6. 2. CARACTERISTIQUES SPECIFIQUES AFFECTEES A L'OS DU FEMUR.	130
TABLEAU 6. 3. LES PARAMETRES DES SCENARIOS.	130

## Liste des figures

FIGURE 1. OSTÉOPOROSE ET FRACTURES ASSOCIÉES.....	1
FIGURE 2. DIFFÉRENTES APPROCHES DÉVELOPPÉES POUR LA MODÉLISATION DU REMODELAGE OSSEUX.....	3
FIGURE 3. STRUCTURE MULTIECHELLE DE NANOSCOPIQUE AU MACROSCOPIQUE. L'OS CORTICAL EST COMPOSÉ DE SIX NIVEAUX D'ECHELLES : L'ULTRASTRUCTURE OSSEUSE (H1, H2 ET H3) A ÉTÉ MODÉLISÉE PAR LA MÉTHODE ÉLÉMENTS FINIS (EF) ET LES RÉSEAUX DE NEURONES (RN) (CHAPITRE 2), LES NIVEAUX D'ECHELLES (H4, H5, H6) SONT MODÉLISÉS PAR DES ÉQUATIONS D'HOMOGENÉISATION (CHAPITRE 3). LA MODÉLISATION MULTIECHELLE COMPLÈTE DE L'OS CORTICAL A ÉTÉ EFFECTUÉE PAR LE COUPLAGE DES MÉTHODES RN/HOMOGENÉISATION (CHAPITRE 4). LES RÉSULTATS DE CETTE MODÉLISATION ONT ÉTÉ INTÉGRÉS DANS UN MODÈLE DU REMODELAGE OSSEUX (CHAPITRE 5).....	4
FIGURE 1. 1. STRUCTURE D'UN OS LONG, (A) OS LONG, (B) OS SPONGIEUX, (C) OS CORTICAL ET MOELLE OSSEUSE.....	8
FIGURE 1. 2. COUPE TRANSVERSALE DU FEMUR HUMAIN MONTRANT L'OS TRABÉCULAIRE ET CORTICAL.....	8
FIGURE 1. 3. RÉPARTITION DE L'OS COMPACT ET SPONGIEUX, SYSTÈME DE HAVERS.....	9
FIGURE 1. 4. ILLUSTRATION DE L'ASSEMBLAGE DES MOLECULES (TC) ET LES CRISTAUX DU MINÉRAL.....	11
FIGURE 1. 5. STRUCTURE DE MICROFIBRILLE : (A) 2D SCAN DE REGROUPEMENT DES TRIPLES HÉLICES DANS UNE MICROFIBRILLE DE COLLAGÈNE [VAN DER RIJ, 2004], (B) ORGANISATION DE CINQ TRIPLES HÉLICES DANS LA SECTION D'UNE MICROFIBRILLE.....	12
FIGURE 1. 6. LA STRUCTURE INTÉRIEURE D'UNE MOLECULE DE TROPOLLAGÈNE.....	14
FIGURE 1. 7. LA STRUCTURE D'HYDROXYAPATITE : (A) VUE ÉTABLIE EN UTILISANT LES COORDONNÉES DE LA CELLULE DÉTENDUE [SYNDERS ET AL, 2007], (B) IMAGE DE CRISTAL D'HYDROXYAPATITE [VISWANATH ET AL, 2007].....	15
FIGURE 1. 8. MOELLE OSSEUSE (ROUGE ET JAUNE).....	15
FIGURE 1. 9. LOCALISATION DES CROSS-LINKS ENZYMATIQUES (MATURE ET IMMATURE) [BAILEY, ET AL, 1998].....	17
FIGURE 1. 10. LOCALISATION DES CROSS-LINKS NON- ENZYMATIQUES [BAILEY, ET AL, 1998].....	18
FIGURE 1. 11. LES DIFFÉRENTES CELLULES DU TISSU OSSEUX.....	18
FIGURE 1. 12. SCHEMA D'UNE CELLULE OSTÉOBLASTE ( <a href="http://imueos.wordpress.com/2010/09/29/bone-physiology/">HTTP://IMUEOS.WORDPRESS.COM/2010/09/29/BONE-PHYSIOLOGY/</a> ).....	19
FIGURE 1. 13. UN DIAGRAMME SCHEMATIQUE DE L'ORGANISATION ET L'INTERACTION DU COLLAGÈNE/MINÉRAL À DIFFÉRENTS NIVEAUX DE LA HIERARCHIE STRUCTURELLE POUR UN TISSU CALCIFIÉ [SIPERKO ET LANDIS, 2001].....	21
FIGURE 1. 14. RÉPONSE TYPIQUE CONTRAINTE-DÉFORMATION DE L'OS CORTICAL HUMAIN.....	23
FIGURE 1. 15. LA VITESSE DE DÉFORMATION DE L'OS CORTICAL SOUS UN CHARGEMENT DE TRACTION LONGITUDINALE.....	24
FIGURE 1. 16. DIAGRAMME DE TENACITÉ VS RIGIDITÉ POUR LES OS ET LES MATÉRIAUX BIOLOGIQUES PRINCIPALEMENT COMPOSÉS DE TC ET HA [YUAN ET AL, 2011].....	27
FIGURE 1. 17. RÉPONSE FORCE-DÉPLACEMENT D'UNE SEULE MOLECULE TC EN TRACTION.....	28
FIGURE 1. 18. ILLUSTRATION DU MODÈLE 2D DE LA FCM [JAGER ET FRATZL, 2000].....	31
FIGURE 1. 19. MODÈLE 3D DE FCMs, (A) ILLUSTRATION 3D [JÄGER ET FRATZL, 2000], MODÈLE ÉLÉMENTS FINIS 3D PROPOSÉ PAR [YUAN ET AL, 2011].....	32
FIGURE 2. 1. ULTRASTRUCTURE DE L'OS : (A) IMAGE EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE À BALAYAGE DES FCMs [ANGELO ET AL, 2012], (B) FIBRE DE COLLAGÈNE, FIBRILLE DE COLLAGÈNE ET MICROFIBRILLE DE COLLAGÈNE AVEC DU MINÉRAL MATURE DANS LES ZONES DE GAP, (C) FIBRE DE COLLAGÈNE, FIBRILLE DE COLLAGÈNE ET MICROFIBRILLE DE COLLAGÈNE AVEC DU MINÉRAL MATURE DANS LES ZONES DE GAP COUVERT PAR DU MINÉRAL IMMATURE.....	35
FIGURE 2. 2. MODÈLE GÉOMÉTRIQUE DE MCM: (A) FORME 3D DE MCM « MICROFIBRILLE DE SMITH », (B) DÉPLIAGE DANS LE PLAN DE LA PORTION CHOISIE (C) DIMENSIONNEMENT DU MODÈLE.....	37
FIGURE 2. 3. PORTION DU MODÈLE 3D EF ADOPTÉ POUR LA SIMULATION DE COMPORTEMENT MÉCANIQUE MCM.....	39
FIGURE 2. 4. ILLUSTRATION DE LA MODÉLISATION EF DES CROSS-LINKS, (A) REPRÉSENTATION DES CROSS-LINKS, (B) MODÈLE RHEOLOGIQUE DE COMPORTEMENT MÉCANIQUE DES CROSS-LINKS [UZEL ET AL, 2011].....	41
FIGURE 2. 5. LES CONDITIONS AUX LIMITES DE LA SIMULATION EN TRACTION DE LA MCM.....	42
FIGURE 2. 6. LES CONDITIONS AUX LIMITES DE LA SIMULATION EN COMPRESSION DE LA MCM.....	42
FIGURE 2. 7. ÉNERGIE ELASTIQUE ET CAPACITÉ D'AMORTISSEMENT.....	44
FIGURE 2. 8. NOUVEAU MODÈLE 3D ÉLÉMENTS FINIS DE FCM, (A) REGROUPEMENT DES MCMs EN FCM, (B) MODÈLE 3D CARRÉ DES ÉLÉMENTS FINIS DE FCM.....	46
FIGURE 2. 9. MODÈLE EF 3D ADOPTÉ POUR LA SIMULATION DE COMPORTEMENT MÉCANIQUE DE LA FCM.....	48
FIGURE 2. 10. ILLUSTRATION 2D DE L'ULTRASTRUCTURE OSSEUSE COMPOSÉE DE FECMs, FCMs ET MCMs.....	49
FIGURE 2. 11. TYPES DE RÉSEAUX DE NEURONES: (A) STRUCTURE D'UN RÉSEAU DE NEURONES NON BOUCLE, (B) UN RÉSEAU DE NEURONES BOUCLE À DEUX ENTRÉES.....	52

FIGURE 2. 12. SCHEMA DE FONCTIONNEMENT DE PROGRAMME RN.....	54
FIGURE 2. 13. DIAGRAMME DE PASSAGE MULTIECHELLE PAR RN. ....	54
FIGURE 2. 14. VALIDATION DE LA PREDICTION RN1 DE LA MCM. ....	55
FIGURE 2. 15. VALIDATION DE LA PREDICTION RN2 DE FCM. ....	55
FIGURE 2. 16. VALIDATION DE LA PREDICTION RN3 DE FECM.....	56
FIGURE 2. 17. CONTOURS DE CONTRAINTE PRINCIPALE (MPa) POUR LES TROIS DIFFERENTS MODELES AVEC DES MOLECULES TC HYDRATEES ET DESHYDRATEES. POUR <b>Em = 114 GPa</b> , UN COEFFICIENT DE POISSON DU MINERAL <b>vm = 0.27</b> , <b>Ec = 2.7 GPa</b> ET UN COEFFICIENT DE POISSON DU COLLAGENE <b>vc = 0.35</b> .....	58
FIGURE 2. 18. REPNSES ELASTIQUES CONTRAINTE-DEFORMATION DES MICROFIBRILLES (HYDRATE ET DESHYDRATE) POUR LES DIFFERENTS MODELES (TC, MG, ME).....	59
FIGURE 2. 19. MODULES DE YOUNG APPARENTS DE LA MICROFIBRILLE (HYDRATEE ET DESHYDRATEE) POUR LES MODELES (TC, MG, ME). ....	60
FIGURE 2. 20. MODULES DE YOUNG DE MICROFIBRILLE (HYDRATEE ET DESHYDRATEE) PAR LES METHODES DES ELEMENTS FINIS (EF) [HAMBLI ET BARKAOUI, 2012], MICROSCOPIE A FORCE ATOMIQUE (AFM), DYNAMIQUE MOLECULAIRE (DM), DIFFRACTION DE RAYONS X (SAX) ET MEMS (MICROELECTROMECHANICAL SYSTEMS). ....	61
FIGURE 2. 21. REPNSES CONTRAINTE-DEFORMATION EN REGIME DE PETITE DEFORMATION DU MODELE EM DE MICROFIBRILLE HYDRATEE EN TRACTION ET COMPRESSION. ....	61
FIGURE 2. 22. MODULES DE YOUNG EN TRACTION ET EN COMPRESSION DE MICROFIBRILLE HYDRATEE ET DESHYDRATEE POUR LES MODELES MG ET ME.....	62
FIGURE 2. 23. EFFETS DES MODULES ELASTIQUES DE COLLAGENE ET DE MINERAL SUR LA FRAGILITE DE LA MICROFIBRILLE DE COLLAGENE MINERALISEE HYDRATE ME.....	63
FIGURE 2. 24. EFFET DES MODULES ELASTIQUES DES CONSTITUANTS (MINERAL ET COLLAGENE) SUR LE MODULE DE YOUNG DE LA MICROFIBRILLE DE COLLAGENE HYDRATE ME, POUR UN NOMBRE DU CROSS-LINKS N=1. ....	63
FIGURE 2. 25. EFFET DES MODULES ELASTIQUES DES CONSTITUANTS (MINERAL ET COLLAGENE) SUR LA RESISTANCE A LA RUPTURE DE LA MICROFIBRILLE DE COLLAGENE HYDRATE ME, POUR UN NOMBRE DU CROSS-LINKS N=1. ....	64
FIGURE 2. 26. VARIATIONS DES PROPRIETES MECANQUES ELASTIQUES DE LA MCM HYDRATEE EN FONCTION DE MODULE DE YOUNG DU MINERAL ET DU NOMBRE DE CROSS-LINKS : (A) MODULE D'ELASTICITE APPARENT DE LA MCM, (B) COEFFICIENT DE POISSON APPARENT DE LA MCM.....	65
FIGURE 2. 27. VARIATIONS DES PROPRIETES MECANQUES A LA RUPTURE DE LA MCM HYDRATEE EN FONCTION DU MODULE DE YOUNG DU MINERAL ET DU NOMBRE DE CROSS-LINKS : (A) CONTRAINTE A LA RUPTURE APPARENTE DE LA MCM, (B) CAPACITE D'AMORTISSEMENT DE LA MCM.....	65
FIGURE 2. 28. VARIATIONS DES PROPRIETES ELASTIQUES DE LA MCM SOUS VARIATION DE FRACTION VOLUMIQUE DU MINERAL ET DU NOMBRE DE CROSS-LINKS. <b>Ec = 2.7 GPa</b> ET <b>Em = 114 GPa</b> .....	66
FIGURE 2. 29. VARIATION DES PROPRIETES A LA RUPTURE DE LA MCM SOUS VARIATION DE FRACTION VOLUMIQUE DU MINERAL ET DU NOMBRE DE CROSS-LINKS <b>Ec = 2.7 GPa</b> ET <b>Em = 114 GPa</b> .....	66
FIGURE 2. 30. REPNSE CONTRAINTE-DEFORMATION DE LA FCM EN FONCTION DU MODULE DE YOUNG DU MINERAL. <b>Emf = 1 GPa</b> , LA DEFORMATION A LA RUPTURE DU MINERAL <b>erm = 0.01</b> ET <b>N = 5</b> .....	68
FIGURE 2. 31. ÉVOLUTION DES PROPRIETES MECANQUES DE LA FCM EN FONCTION DE LA FRACTION VOLUMIQUE DU MINERAL... 68	68
FIGURE 2. 32. EFFET DE NOMBRE DE CROSS-LINKS DE COLLAGENE SUR LA RIGIDITE DE LA FCM. ....	69
FIGURE 2. 33. ÉVOLUTION DES PROPRIETES MECANQUES DE LA FCM SOUS VARIATION DE LA VALEUR DE LA DEFORMATION A LA RUPTURE DU MINERAL, SANS ET AVEC CROSS-LINKS.....	70
FIGURE 2. 34. DEFORMATION A LA RUPTURE DE LA FCM EN FONCTION DE LA DEFORMATION A LA RUPTURE DU MINERAL.....	70
FIGURE 2. 35. MODULE D'ELASTICITE DE LA FIBRE EN FONCTION DE LA DEFORMATION A LA RUPTURE DU MINERAL : (A) AVEC VARIATION DU MODULE YOUNG DE LA FCM, (B) AVEC VARIATION DE MODULE DU YOUNG DU MINERAL. ....	71
FIGURE 2. 36. CONTRAINTE A LA RUPTURE DE LA FECM EN FONCTION DE LA DEFORMATION A LA RUPTURE DU MINERAL : (A) AVEC VARIATION DU MODULE YOUNG DE LA FCM, (B) AVEC VARIATION DE MODULE DU YOUNG DU MINERAL. ....	71
FIGURE 2. 37. DEFORMATION A LA RUPTURE DE LA FECM EN FONCTION DE LA DEFORMATION A LA RUPTURE DU MINERAL. ....	72
FIGURE 2. 38. VARIATION DE DEFORMATION A LA RUPTURE DE LA FECM EN FONCTION DES MODULES DE YOUNG DU MINERAL ET DE LA FCM.....	72
FIGURE 2. 39. ÉVOLUTIONS DES MODULES D'ELASTICITES DE LA MCM ET LA FCM EN FONCTION DU MODULE DE YOUNG DU MINERAL ET PASSAGE ENTRE LA MCM ET LA FCM. ....	74
FIGURE 3. 1. LA STRUCTURE HIERARCHIQUE DE L'OS: (A) L'OS TRABECULAIRE ET CORTICAL; (B) LES OSTEONS ET LES CANAUX DE HAVERS; (C) LES LAMELLES; (D) LA FIBRE DE COLLAGENE MINERALISEE FORMEE PAR DES FIBRILLES DE COLLAGENE MINERALISEES (E) LES CRISTAUX DU MINERAL, MOLECULES DE COLLAGENE ET LES PROTEINES NON COLLAGENIQUES [RHO ET AL, 1997]. ....	77
FIGURE 3. 2. STRUCTURE MULTIECHELLE DE L'OS CORTICAL [FENG ET AL, 2010].....	78
FIGURE 3. 3. STRUCTURE MULTIECHELLE DE L'OS CORTICAL [BARKAOUI ET HAMBLI 2011]. ....	78

FIGURE 3. 4. LES DIFFERENTES REPRESENTATIONS DE L'INTERACTION COLLAGENE-MINERAL A L'ECHELLE NANOSCOPIQUE [HELLMICH ET AL, 2004].....	80
FIGURE 3. 5. REPRESENTATION MICROMECHANIQUE DU TISSU OSSEUX A L'ECHELLE NANOMETRIQUE, PROCEDURE D'HOMOGENEISATION A QUATRE ETAPES [FRITSCH ET HELLMICH, 2007].....	81
FIGURE 3. 6. ILLUSTRATION DES ETAPES DE MODELISATION MULTIECHELLE DE L'OS CORTICAL [HAMED ET AL, 2010].....	82
FIGURE 4. 1. SCHEMA DES PHASES DE L'APPROCHE MULTIECHELLE PROPOSEE ET DES METHODES UTILISEES. ....	90
FIGURE 4. 2. ALGORITHME UTILISE POUR L'ESTIMATION DES PROPRIETES ELASTIQUES DE TISSU CORTICAL. ....	92
FIGURE 4. 3. STRUCTURE MULTIECHELLE DE L'OS DU NANOSCOPIQUE AU MACROSCOPIQUE. ....	94
FIGURE 4. 4. EFFETS DES CONSTITUANTS ELEMENTAIRES (COLLAGENE, MINERAL ET CROSS-LINKS) SUR LE MODULE DE YOUNG DU TISSU CORTICAL. ....	98
FIGURE 4. 5. ÉCHANTILLON TRABECULAIRE DE DIAMETRE D ET DE HAUTEUR H.....	100
FIGURE 4. 6. CONTOURS DE VON MISES POUR UN ECHANTILLON TRABECULAIRE DE <b>BV/BT = 34.48%</b> A DIFFERENTS MODULES DE YOUNG DU MINERAL. ....	101
FIGURE 4. 7. VARIATION DU MODULE DE YOUNG DE L'OS TRABECULAIRE EN FONCTION DU MODULE DE YOUNG DU TISSU OSSEUX ET <b>BV/BT</b> .....	101
FIGURE 4. 8. EFFET DU NOMBRE DE CROSS-LINKS SUR LE MODULE DE YOUNG DE L'OS TRABECULAIRE. ....	102
FIGURE 4. 9. MODULE DE YOUNG DE L'OS TRABECULAIRE EN FONCTION DE BV/BT. ....	103
FIGURE 4. 10. MODULE DE YOUNG DE L'OS TRABECULAIRE POUR BV/BT≈12,6%. ....	103
FIGURE 5. 1. REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UNE UNITE FONCTIONNELLE DE REMODELAGE. ....	107
FIGURE 5. 2. DESCRIPTION DU REMODELAGE OSSEUX. ....	108
FIGURE 5. 3. REPRESENTATION DE LA VITESSE DE REMODELAGE OSSEUX EN FONCTION DE STIMULUS. ....	109
FIGURE 5. 4. RELATIONS ENTRE LA FREQUENCE D'ACTIVATION ET BMUs [HAZELWOOD ET AL, 2001]. ....	110
FIGURE 5. 5. APPROCHE MULTIECHELLES DU REMODELAGE APPARENT DE L'EXTREMITÉ SUPERIEURE DU FEMUR A L'AIDE DES RESEAUX DE NEURONES [HAMBLI ET AL. 2010].....	113
FIGURE 5. 6. DIAGRAMME D'INTERACTIONS DES COMMUNICATIONS AUTOCRINES ET PARACRINES ENTRE LES LIGNEES D'OSTEOBLASTES ET D'OSTEOCLASTES, SELON LE SCHEMA PROPOSE PAR PIVONKA ET AL. [PIVONKA ET AL, 2008]. LES SIGNES (+) REPRESENTENT LA STIMULATION D'UN AGENT BIOCHIMIQUE, ALORS QUE LES SIGNES (-) REPRESENTENT LEUR INHIBITION. LES FLECHES CONTINUES REPRESENTENT LE PASSAGE D'UN ETAT CELLULAIRE A UN AUTRE A TRAVERS LA DIFFERENCIATION <b>DU</b> L' APOPTOSE <b>A</b> . AINSI, LA <b>TGFβ</b> PEUT PAR EXEMPLE VENIR STIMULER OU INHIBER LA DIFFERENCIATION DES OSTEOBLASTES EN FONCTION DU SITE D'ACTION DANS LA LIGNEE. ....	114
FIGURE 5. 7. SCHEMATISATION DE PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT DU MODELE DE REMODELAGE DE NAPO ET AL. [BONFOH ET AL, 2011].....	116
FIGURE 5. 8. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES INTERACTIONS CELLULAIRES DU MODELE.....	118
FIGURE 5. 9. VARIATION DES FACTEURS PARACRINES EN FONCTION DE SIGNAL EMIS PAR OSTEOCYTES [BONFOH ET AL, 2011]. ....	120
FIGURE 5. 10. ÉVOLUTION DE LA MASSE OSSEUSE CHEZ L'HOMME ET LA FEMME EN FONCTION DE L'AGE (HTTP://WWW.HAS-SANTE.FR).....	124
FIGURE 5. 11. ORGANIGRAMME DE L'ALGORITHME DE REMODELAGE OSSEUX IMPLEMENTE DANS UNE SOUS-ROUTINE UTILISATEUR UMAT DU LOGICIEL ABAQUS 6.11® EF. LE MODELE PERMET LE PASSAGE DES ECHELLES MICRO ET MESOSCOPIQUE A L'ECHELLE MACROSCOPIQUE PAR LA MODIFICATION DU STIMULUS MECANIQUE. ....	127
FIGURE 6. 1. LES CONDITIONS AUX LIMITES DU MODELE : (A) MODELE 3D ET (B) 2D DE FEMUR. ....	129
FIGURE 6. 2. REPARTITION DE LA DENSITE D'ENERGIE DE DEFORMATION ET DE LA DENSITE APPARENTE DANS L'OS TRABECULAIRE EN FONCTION DU TYPE D'ACTIVITE : (A) FAIBLE, (B) MOYENNE, (C) FORTE SUR UNE PERIODE DE 20 ANS DU REMODELAGE. ....	131
FIGURE 6. 3. REPARTITION DE LA DENSITE DANS L'OS TRABECULAIRE PENDANT LA PERIODE DE REMODELAGE EN FONCTION DU TYPE D'ACTIVITE. ....	132
FIGURE 6. 4. ÉVOLUTION DE LA DENSITE APPARENTE POUR DIFFERENTES ZONES DE SOLLICITATION SUR UN ELEMENT D'OS TRABECULAIRE POUR DIFFERENTS TYPES DE CHARGEMENT ((A) : ZONE ABSORBE ; (B) : ZONE EN EQUILIBRE ; (C)ZONE FORME).....	133
FIGURE 6. 5. REPARTITION DE LA DENSITE APPARENTE DE L'OS TRABECULAIRE APRES UNE PERIODE DE REMODELAGE DE 20 ANS EN FONCTION DE L'AGE : (A) 60 ANS, (B) 40 ANS, (C) 20 ANS. ....	134
FIGURE 6. 6. REPARTITION DE LA DENSITE APPARENTE DE L'OS TRABECULAIRE APRES UNE PERIODE DE REMODELAGE DE 20 ANS EN FONCTION DE DENSITE INITIALE : (A) <b><math>\rho_0 = 0.64 \text{ g/cm}^3</math></b> , (B) <b><math>\rho_0 = 0.8 \text{ g/cm}^3</math></b> , (C) <b><math>\rho_0 = 0.96 \text{ g/cm}^3</math></b> .....	135

FIGURE 6. 7. ÉVOLUTION DE LA DENSITE APPARENTE POUR DIFFERENTES ZONES DE SOLLICITATION SUR UN ELEMENT D'OS TRABECULAIRE POUR DIFFERENTES VALEURS INITIALES DE DENSITE ((A) : ZONE ABSORBEE ; (B) : ZONE EN EQUILIBRE ; (C)ZONE FORMEE). .....	136
FIGURE 6. 8. REPARTITION DE LA DENSITE DANS L'OS TRABECULAIRE PENDANT LA PERIODE DE REMODELAGE EN FONCTION DU MODULE DE YOUNG DU MINERAL. ....	137
FIGURE 6. 9. REPARTITION DE LA DENSITE DANS L'OS TRABECULAIRE PENDANT LA PERIODE DE REMODELAGE EN FONCTION DU MODULE DE YOUNG DU TISSU TRABECULAIRE.....	138
FIGURE 6. 10. REPARTITION DE LA DENSITE DANS L'OS TRABECULAIRE PENDANT LA PERIODE DE REMODELAGE EN FONCTION DU TYPE D'ACTIVITE. ....	139
FIGURE 6. 11. ÉVOLUTION DE LA DENSITE APPARENTE POUR DIFFERENTES ZONES DE SOLLICITATION SUR UN ELEMENT D'OS TRABECULAIRE POUR DIFFERENTS TYPES DE CHARGEMENT ((A) : ZONE ABSORBEE ; (B) : ZONE EN EQUILIBRE ; (C)ZONE FORMEE). .....	140
FIGURE 6. 12. REPARTITION DE LA DENSITE APPARENTE DES OS A DIFFERENTS AGES. ....	141
FIGURE 6. 13. REPARTITION DE LA DENSITE APPARENTE DES OS D'HOMME ET DE FEMME A DIFFERENTS AGES. ....	143
FIGURE 6. 14. REPARTITION DE LA DENSITE APPARENTE DE L'OS TRABECULAIRE PENDANT LA PERIODE DE REMODELAGE EN FONCTION DE LA DENSITE INITIALE .....	144
FIGURE 6. 15. ÉVOLUTION DE LA DENSITE APPARENTE POUR DIFFERENTES ZONES DE SOLLICITATION SUR UN ELEMENT D'OS TRABECULAIRE POUR DIFFERENTES VALEURS INITIALES DE DENSITE ((A) : ZONE ABSORBEE ; (B) : ZONE EN EQUILIBRE ; (C)ZONE FORMEE). .....	145

## Introduction générale

Le système squelettique a un rôle de soutien essentiel pour l'ensemble du corps humain. Il supporte les forces de gravité et les efforts produits par les activités quotidiennes. Ainsi l'os optimise et adapte sa masse et sa géométrie à travers le processus de remodelage. Mécaniquement, l'os est un matériau vivant, nanocomposite avec une structure hiérarchique complexe qui confère à l'os des propriétés mécaniques remarquables : poids léger, grande rigidité, ténacité et résistance à la rupture. Le déséquilibre du remodelage osseux est responsable de certaines pathologies osseuses tels que l'ostéoporose et la maladie de Paget. Particulièrement, l'ostéoporose induit une perte de la masse osseuse ainsi qu'une diminution de la qualité du tissu osseux [HEANEY, 2003, FROST, 1999]. L'architecture et les propriétés structurales de l'os se voient ainsi dégradées, ce qui provoque une diminution de la qualité osseuse [BOIVIN et al. 2008] et donc, une augmentation des risques de fractures (Figure 1).

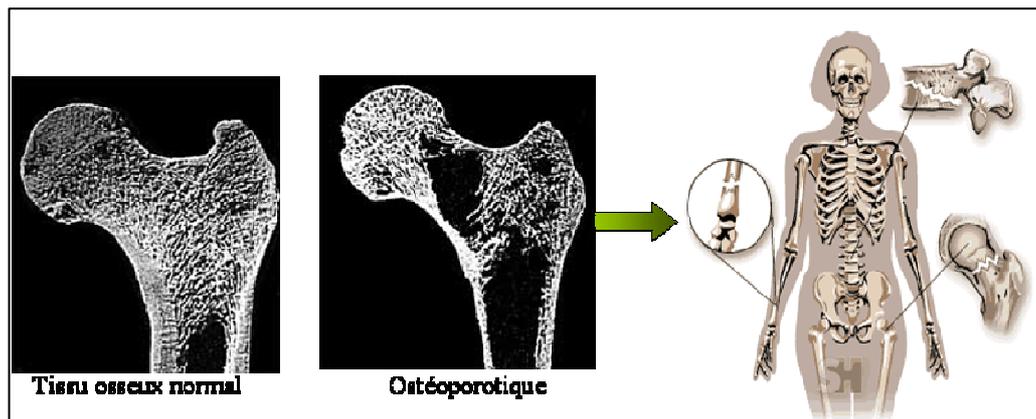


Figure 1. Ostéoporose et fractures associées.

Source : <http://quran-m.com/firas/france/index.php/en-medicine/185-losteoporose>

Les fractures ostéoporotiques représentent une préoccupation de santé publique de par leur fréquence et leur coût pour la société (en particulier le coût de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur, FESF). On évalue à environ 3 millions en France le nombre de femmes ostéoporotiques et à environ 1 million le nombre d'hommes. Le coût annuel de la FESF est évalué à 1 milliard d'euros en France [BAUDOIN et al, 1996, MARAVIC et al, 2005]. Le vieillissement rapide de la population génère une augmentation de l'incidence fracturaire. Il existe un consensus sur le fait que des efforts importants doivent être développés pour réduire cette incidence, en particulier pour la FESF, efforts qui devraient être largement bénéfiques en

termes de santé de la population, de réduction du handicap chez le sujet âgé, et de charge financière pour notre société.

La notion de qualité osseuse recouvre un ensemble de propriétés structurelles et fonctionnelles. Ces propriétés se conçoivent à toutes les échelles du squelette, depuis la géométrie des os jusqu'aux paramètres nanoscopiques concernant le collagène ou le minéral osseux [BOSKEY, 2006, TOROIAN et al, 2007]. L'échelle microscopique intermédiaire est très étudiée car la microarchitecture trabéculaire joue un rôle majeur en ce qui concerne la résistance osseuse [BADIEI et al, 2007, GENANT et al, 2007]. Tous les éléments constitutifs de la qualité et de la masse osseuse sont sous la dépendance du remodelage osseux, véritable chef d'orchestre de l'évolution du squelette.

Les analyses directes des propriétés du tissu osseux in vivo et in vitro constituent le socle de cette connaissance. Ainsi, la modélisation représente un outil à très haute « valeur ajoutée », pourvu que les modèles soient assez réalistes, et susceptibles de prendre en compte la complexité du système.

Les récents travaux sur la modélisation par éléments finis du comportement de l'os retiennent des modèles phénoménologiques à l'échelle (macroscopique) de l'organe osseux sans prise en compte réelle des différents couplages mécaniques (déformation–endommagement par fatigue) associés au comportement cellulaire notamment son remodelage. Des facteurs tels que, le poids, les activités physiques et les données physiologiques doivent impérativement être prise en compte pour aboutir à des prédictions fiables mais aussi personnalisées. De plus, les lois de comportement biomécaniques actuelles décrivant le remodelage, n'intègrent pas (ou peu) la plupart des phénomènes multiéchelles observés.

D'un coté des travaux classiques qui ne tiennent compte que de la partie mécanique du remodelage typiquement modélisé par une loi d'élasticité adaptative où la densité est une fonction de la déformation et le module d'élasticité (rigidité de l'os) est une fonction de la densité [MULLENDER et HUISKES, 1997, HUISKES et al, 2000, RIETBERGEN et al, 2002, RUIJMAN, 2005]. De l'autre coté, des modèles cellulaires ne décrivent que la dynamique des cellules acteurs du remodelage sans lien avec les activités mécaniques de l'os [KOMAROVA, 2003, LEMAIRE, 2004, MOROZ 2006] (Figure 2). Notons que ces modèles sont récents et très peu nombreux.

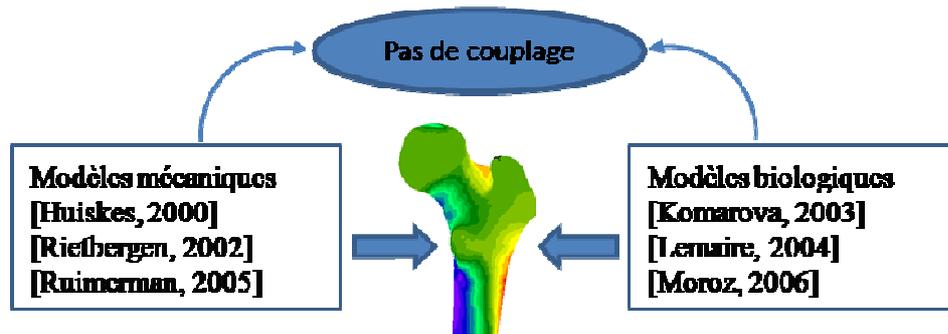


Figure 2. Différentes approches développées pour la modélisation du remodelage osseux.

Au vu des problèmes énoncés ci-dessus, comprendre le comportement de l'os humain en tant que structure mécanique vivante est un challenge au niveau scientifique, technique et de modélisation. En effet, beaucoup de travail reste à faire pour découvrir les mécanismes mécaniques et biologiques décrivant le comportement de l'os à différentes échelles. Ce genre d'investigations nécessite la mise au point de moyens d'essais et d'expérimentations complexes couvrant toutes les échelles et enfin, malgré les progrès effectués dans le domaine de la modélisation de l'os, des modèles multiéchelles unifiés couplant des aspects mécaniques et biologiques à différentes échelles intégrant à la fois le comportement nanoscopique au remodelage et fracture osseuse restent encore à développer. La finalité de tels modèles devrait être de nature clinique pour prédire le comportement d'os humains en réponses à des scénarii clinique (effet d'un médicament sur l'évolution du remodelage, effet du remodelage sur la fracture osseuse, interactions prothèse-remodelage, etc.). Une telle approche de modélisation nécessite le développement d'une modélisation multiéchelle (du nano au macroscopique) mécano-biologique unifiée combinant différents aspects. Le niveau nanoscopique est représenté par les constituants élémentaires de l'os (minéral, collagène, eau, cross-links, protéines non collagéniques (PNG)). Le niveau microscopique est représenté par des lamelles, des travées et des ostéons. Le niveau mésoscopique est représenté par un élément de volume d'os trabéculaire et d'un ensemble d'ostéons (os cortical). Enfin, le niveau macroscopique est représenté par un os entier (fémur par exemple). La mise en œuvre d'un tel modèle est complexe à cause du caractère multiphasique (biologique et mécanique), multidisciplinaire (lois de comportement, homogénéisation, remodelage et fracture) et numérique (modélisation par éléments finis des différentes échelles, implémentations d'algorithmes de calculs, etc.). Cependant, la modélisation offrira un cadre de simulation riche, complet et exploitable de point de vue clinique.

La figure 3 illustre les différentes échelles du comportement de l'os et permet de positionner les travaux effectués dans le cadre de cette thèse.

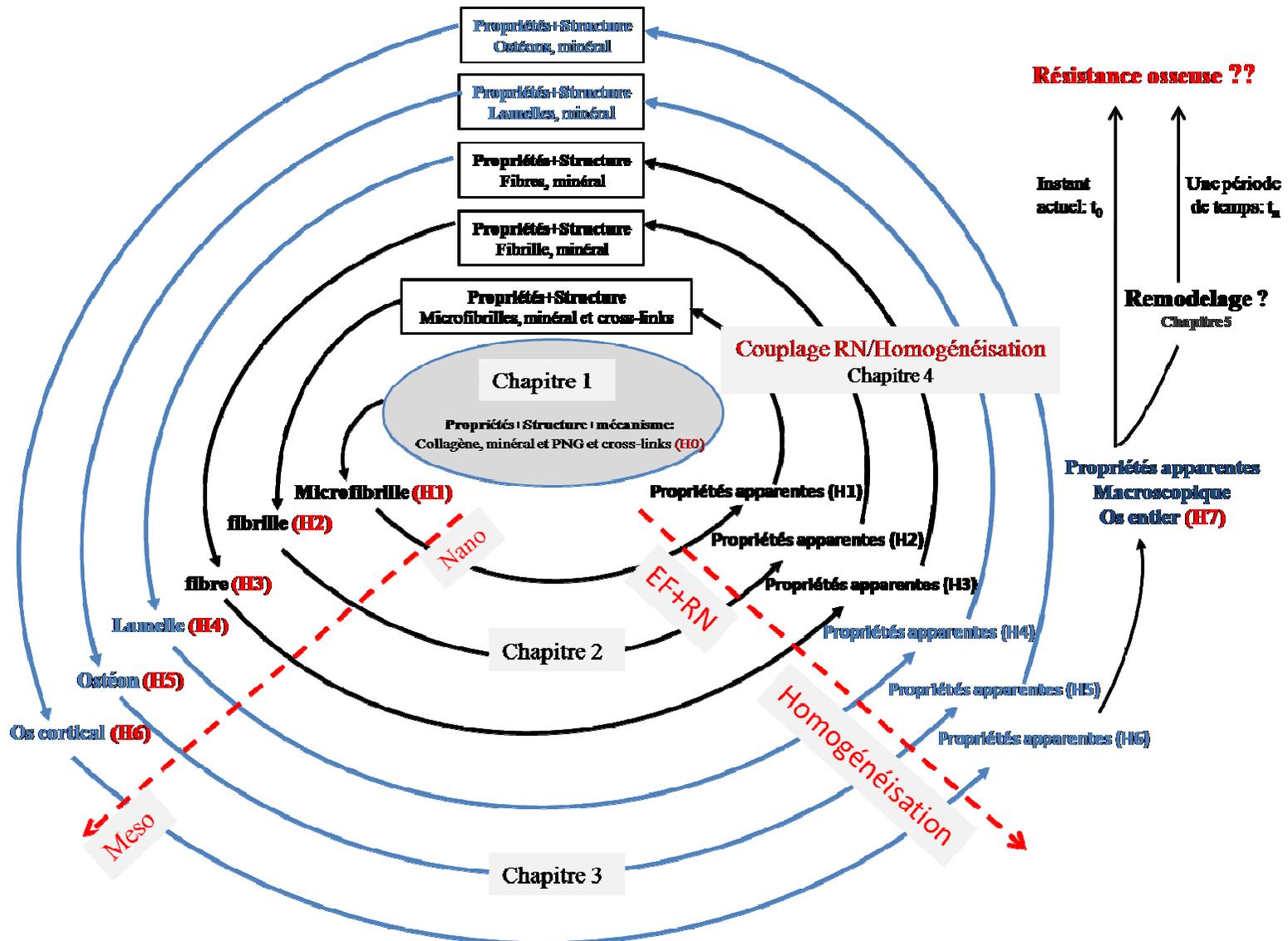


Figure 3. Structure multiéchelle de nanoscopique au macroscopique. L'os cortical est composé de six niveaux d'échelles : l'ultrastructure osseuse (H1, H2 et H3) a été modélisée par la méthode éléments finis (EF) et les réseaux de neurones (RN) (Chapitre 2), les niveaux d'échelles (H4, H5, H6) sont modélisés par des équations d'homogénéisation (Chapitre 3). La modélisation multiéchelle complète de l'os cortical a été effectuée par le couplage des méthodes RN/Homogénéisation (Chapitre 4). Les résultats de cette modélisation ont été intégrés dans un modèle du remodelage osseux (Chapitre 5).

Ainsi dans un premier temps, le Chapitre 1 a pour objet d'exposer les généralités et les connaissances scientifiques vis-à-vis de la structure et de la composition de l'os ainsi que son comportement mécanique à tous les niveaux d'échelle. Ce chapitre permet donc de définir le vocabulaire nécessaire à l'étude et d'établir l'orientation du travail.

Dans un second temps, on développe dans le Chapitre 2 trois modélisations par éléments finis des trois premiers niveaux nanoscopiques élémentaires de l'ultrastructure osseuse (microfibrille, fibrille et fibre). Un nouveau modèle 3D est proposé à chaque niveau permettant de simuler et d'étudier le comportement de chaque phase. En particulier, une étude paramétrique a permis d'estimer certaines propriétés mécaniques apparentes (élastiques et à la rupture) de chaque structure en fonction des propriétés et organisation des composants élémentaires (collagène, minéral et cross-links). Dans ce chapitre, une modélisation multiéchelle de l'ultrastructure osseuse a été aussi effectuée. Un modèle par réseau de neurones (RN) a été développé pour assurer le passage d'échelles microfibrille-fibrille-fibre. Les résultats issus des modélisations éléments finis ont été utilisés pour effectuer l'apprentissage nécessaire du RN. Le modèle RN ainsi créé est capable de prédire les propriétés mécaniques d'une fibre osseuse en fonction des caractéristiques élémentaires du tissu osseux.

Dans la démarche de proposer une modélisation multiéchelle de l'os cortical, le Chapitre 3 présente une étude bibliographique sur la structure multiéchelle et les différentes approches multiéchelles utilisées. Dans ce chapitre les équations d'homogénéisation développées par Martinez et al. [[MARTINEZ et al, 2011](#)] ont été retenues pour modéliser l'os à l'échelle microscopique et macroscopique dans cette étude.

Le Chapitre 4 présente une approche de modélisation multiéchelle de la structure de l'os cortical; de la microfibrille élémentaire à l'os cortical. Pour ce faire, on décompose le problème en trois grandes phases de modélisation :

(i) Phase 1: Description des constituants élémentaires de l'os. Le choix des lois de comportement de ces constituants et l'identification des propriétés mécaniques correspondantes est basé sur des travaux expérimentaux publiés dans la littérature (chapitre 3).

(ii) Phase 2: Modélisation multiéchelle de l'ultrastructure de l'os constituée de trois échelles nanoscopiques (microfibrille, fibrille et fibre) par la méthode réseaux de neurones (RN).

(iii) Phase 3: Description multiéchelle du tissu osseux macroscopique (du micro au macro): Une méthode d'homogénéisation établie par Martinez et al. [[MARTINEZ et al, 2011](#)]

a été implémentée. Les entrées sont les propriétés de la fibre calculées en phase 2 par le RN et des propriétés relatives aux niveaux supérieurs. Les sorties sont les propriétés mécaniques des échelles microscopiques et macroscopiques.

Ces propriétés évaluées par le calcul multiéchelle alimenteront la loi de comportement développée et implémentée au code de calcul Abaqus pour simuler le comportement mécanique des échantillons trabéculaires et mécanisme de remodelage osseux.

Le Chapitre 5 consacré au remodelage osseux, expose tout d'abord les principaux modèles 'mécaniques' éléments finis décrivant le remodelage. Ensuite, on présente les modèles mathématiques basés sur des concepts biologiques décrivant la dynamique des activités cellulaires (ostéoblastes et ostéoclastes). Nous développons par la suite un modèle mécano-biologique de remodelage par éléments finis couplant à la fois les travaux de Komarova [KOMAROVA et al, 2003] et les modèles phénoménologiques existants. Nous proposons une version améliorée tenant compte des effets de l'âge (vieillesse cellulaire) et du genre (homme ou femme). L'algorithme de remodelage ainsi développé a été implémenté au code de calcul Abaqus® à l'aide de sa routine (UMAT) qui permet d'implémenter des lois de comportement utilisateurs. Pour tester ce modèle, une série de simulations a été effectuée sur des fémurs humains 2D et 3D dans l'objectif d'étudier les effets de certains facteurs influents tels que l'âge, l'activité physique, le genre, les constituants élémentaires, etc.

Enfin, les résultats de la simulation du modèle de remodelage osseux sur des fémurs 2D et 3D sont présentés au chapitre 6.

En conclusion, cette thèse a pour objectif de proposer une modélisation multiéchelle unifiée couplant à la fois les activités cellulaire au comportement mécanique de l'os tenant compte des différents niveaux hiérarchiques de l'os: du nano au macro.

# Chapitre 1 : structure et histologie osseuse

---

## Introduction

Le squelette humain est composé de 204 os articulés qui assurent plusieurs fonctions essentielles. Ces os constituent la charpente du corps, sur laquelle les muscles et les autres structures pourront se fixer. Ils assurent également une fonction de protection pour certains organes, comme ceux situés dans la cage thoracique (cœur, poumons, etc.) et facilitent le mouvement. Les os sont aussi impliqués dans la formation des cellules sanguines, le métabolisme du calcium et le stockage de minéraux. L'objectif de ce premier chapitre est de donner un aperçu de la bibliographie se rapportant au tissu osseux humain : sa structure et sa composition, son histologie et son comportement mécanique aux différents niveaux d'échelles.

## 1. Structure de l'os

### 1.1. Macroarchitecture de l'os

Les os se répartissent en trois grandes catégories: courts (vertèbres, phalanges), plats (sternum, côtes, omoplates, os crânien) et longs (fémur, tibia, humérus). Les os longs sont constitués de plusieurs éléments (Figure 1.1(a)): la diaphyse, les épiphyses et les métaphyses. La diaphyse constitue la partie centrale cylindrique de l'os composée elle-même d'un tissu compact (os cortical) (Figure 1.1(c)) et d'un tissu plus poreux (os spongieux) (Figure 1.1(b)). Cette diaphyse est creusée par le canal médullaire rempli de moelle jaune et est entourée d'une membrane (le périoste) riche en vaisseaux nourriciers qui participent à l'ossification. Les épiphyses, situées aux extrémités, sont formées de tissu spongieux et sont très riches en moelle hématopoïétique. Elles sont recouvertes de cartilage articulaire. Enfin, les métaphyses ou cartilage de croissance connectent la diaphyse à chaque épiphyse et sont le siège de la

croissance de l'os. La forme particulière des os longs participe à leur capacité de résistance, à la traction, aux cisaillements et à la compression.

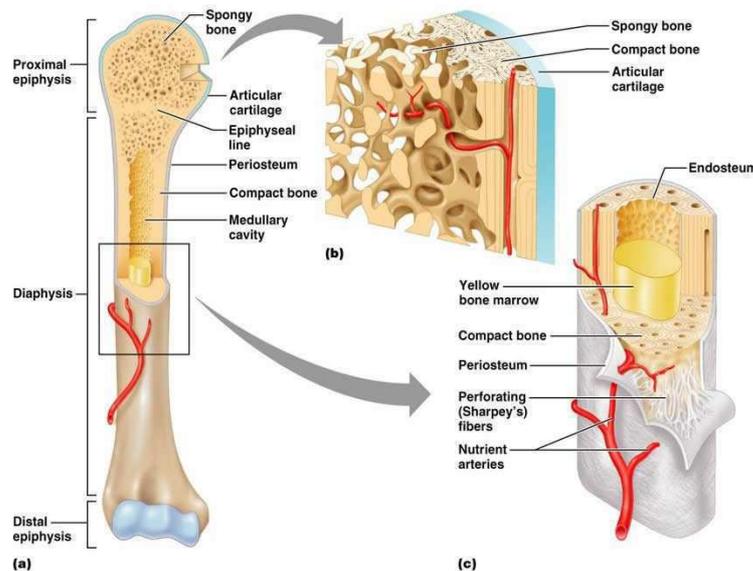


Figure 1. 1. Structure d'un os long, (a) os long, (b) os spongieux, (c) os cortical et moelle osseuse.  
Source : <http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio210/chap06/lecture1.html>

On admet que le col du fémur (Figure 1.2) est formé de 30 % d'os trabéculaire et de 70 % d'os cortical et que l'os cortical représente environ 80 % de l'os squelettique total. L'os trabéculaire, bien que moins abondant quantitativement, se renouvelle environ cinq fois plus rapidement que l'os cortical. Pour cette raison, l'ostéoporose se manifeste cliniquement dans des sites où il existe une proportion relativement importante d'os trabéculaire, c'est-à-dire principalement au niveau du rachis, de la hanche et de l'avant-bras où, à terme, elle conduit à la fracture.

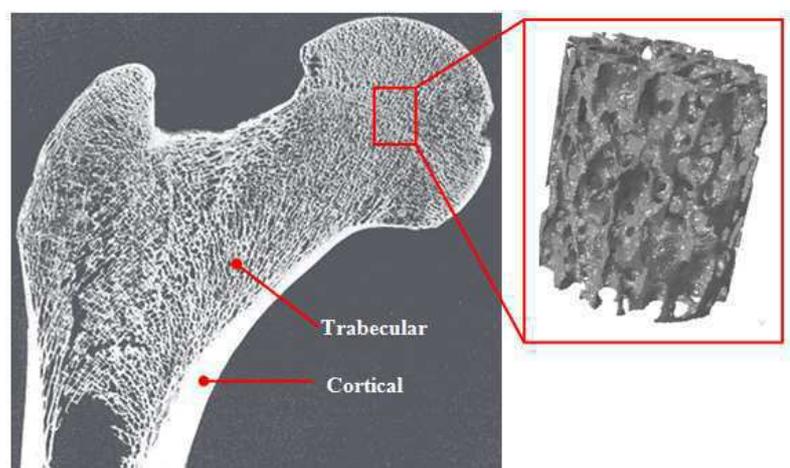


Figure 1. 2. Coupe transversale du fémur humain montrant l'os trabéculaire et cortical.

### 1.1.1. L'os cortical

La structure de l'os cortical (Figure 1.3(a)) est extrêmement importante pour le fonctionnement du corps. La porosité dans l'os cortical est de 5 à 10%. Il s'agit d'un os rigide extrêmement dense. L'os cortical constitue la coque externe des os, il occupe la périphérie de la diaphyse ou corps des os longs, limitant un canal central de forme allongée dans le sens du grand axe de l'os. Il entre également dans la constitution des os courts et des os plats. L'os cortical est formé par des ostéons de forme cylindrique (Figure 1.3(c)). Un ostéon est formé par des lamelles osseuses (Figure 1.3(b)) concentriques disposées autour d'un canal haversien par où passent des capillaires sanguins et des filets nerveux. Ces canaux haversiens sont reliés entre eux, avec la surface de l'os et avec la moelle osseuse, par des canaux transversaux ou obliques. Chaque ostéon est aligné parallèlement à l'axe de la diaphyse avec un trajet légèrement hélicoïdal. Entre les ostéons se trouvent des lamelles osseuses provenant d'ostéons plus anciens résorbés, l'ensemble donnant une structure compacte, hétérogène [ASHMAN et al, 1984, 1989].

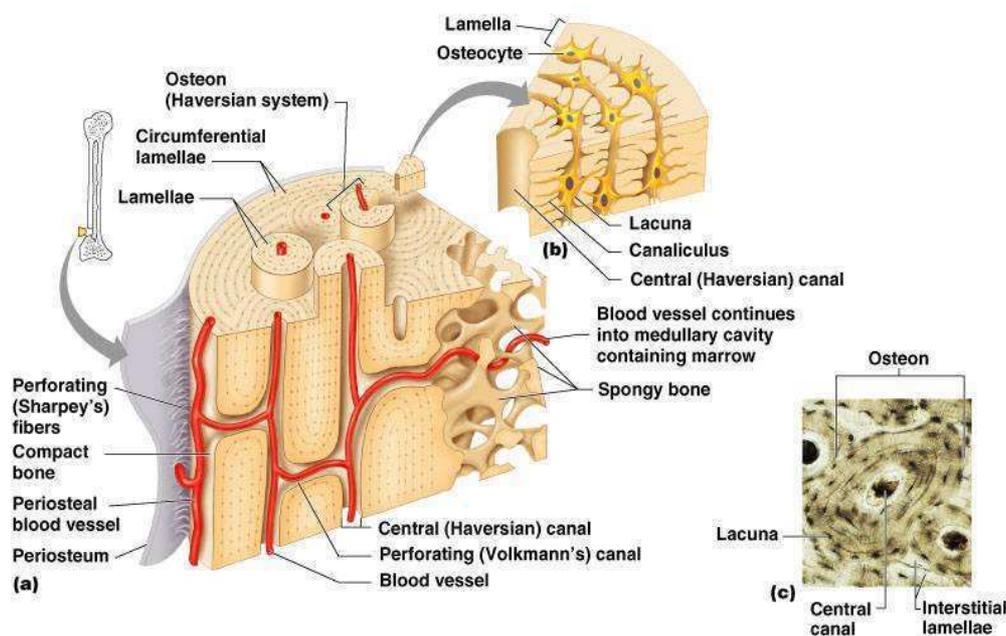


Figure 1. 3. Répartition de l'os compact et spongieux, système de Havers.

Source : (<http://aikidopurbalingga.blogdetik.com/category/kesehatan/>)

### 1.1.2. L'os spongieux

Les travées trabéculaires (trabécules) sont les principaux composants de l'os trabéculaire (Figure 1.1(b)). L'os trabéculaire est une partie complètement poreuse (50 à 90%), moins dense et moins rigide que l'os cortical. Parmi les fonctions les plus importantes de l'os

trabéculaire : la production de cellules sanguines à l'intérieur de la moelle osseuse rouge et le stockage de minéraux et la régénération des cellules du sang. L'os spongieux ou trabéculaire se trouve généralement dans les extrémités des os longs, c'est-à-dire les épiphyses, ainsi que dans la métaphyse, zone de transition entre l'épiphyse et la diaphyse, dans les os courts et les os plats, où il forme un système de lamelles osseuses irrégulières (les trabécules) et joue un rôle d'amortisseur grâce à la moelle emprisonnée dans les alvéoles. Il est également présent dans les corps vertébraux. Les travées osseuses formées par les fibres s'entrecroisent et sont disposées dans le même sens que les forces de pression et de traction exerçant des contraintes sur l'os. L'architecture de l'os est donc édifiée suivant les forces mécaniques auxquelles celui-ci est soumis. Chez l'homme, la disposition des travées osseuses est déterminée par l'orthostatisme. L'os trabéculaire est anisotrope [MARCELLI et SEBERT, 1993], c'est-à-dire qu'il ne présente pas une unicité de comportement en réponse à des contraintes mécaniques, quelle que soit la direction d'application de ces contraintes.

## 1.2. Microarchitecture de l'os

L'os à l'échelle microscopique est composé par des ostéons au niveau de l'os cortical et par des travées au niveau de l'os spongieux.

Un regroupement spécifique des fibres de collagène minéralisées forme des couches cylindriques creuses appelées lamelles (3-7 mm de largeur) [RHO et al, 1997]. Ces lamelles de fibres de collagène minéralisées concentriques autour d'un canal central (système de Havers) forment un ostéon (3-8 lamelles) (Figure 1.3). L'ostéon a une forme cylindrique de 200 à 250  $\mu\text{m}$  [BULLOUGH, 1992] parallèle à l'axe longitudinal de l'os. L'os spongieux à l'échelle microscopique est composé d'un enchevêtrement de travées minéralisées d'environ 50  $\mu\text{m}$  d'épaisseur et de lamelles de fibres de collagène. Mais contrairement à l'os cortical, ces lamelles ne sont pas enroulées sur elles-mêmes, mais sont disposées en couches et sont empilées les unes sur les autres à la manière des couches stratifiées [RHO et al, 1997].

## 1.3. Nanoarchitecture de l'os

La nanoarchitecture de l'os aussi appelée l'ultrastructure osseuse est composée des molécules de tropocollagène (TC) et de cristaux d'hydroxyapatite (HA) (Figure 1.4). Ces deux constituants principaux se regroupent pour former les microfibrilles de collagène

minéralisées (MCM), les fibrilles de collagène minéralisées (FCMs) et les fibres de collagènes minéralisées.

Les molécules TC sont de collagène de type I. Ces molécules ont une longueur d'environ 300 nm [ORGEL, 2001] et un diamètre qui varie de 1.2 à 1.5 nm [MILLER, 1984, CHRYSTIA, 2010, NYMAN, et al, 2005]. Les molécules TC adjacentes sont décalées dans leur axe avec une périodicité de 67 nm qui génère un motif caractéristique des zones trou (Gap) de longueur 40 nm et des zones de chevauchement (*overlap*) de 27 nm de longueur (Figure 1.4) [RHO et al, 1998]. Cette structure a été confirmée par la microscopie électronique à transmission (MET) [HANDSCHIM et STEM, 1992].

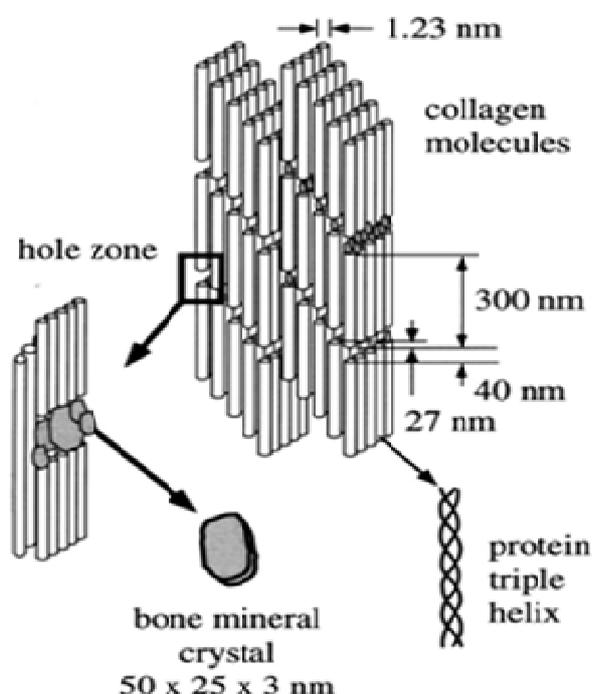


Figure 1. 4. Illustration de l'assemblage des molécules (TC) et les cristaux du minéral [RHO et al, 1998].

La taille et la forme des cristaux HAs (Figure 1.4) de l'os ont été principalement analysées par la microscopie électronique à transmission (MET) [WEINER et TRAUB, 1992, LANDIS, 1995] et par la diffraction des rayons X à petits angles (SAXS) [FRATZL et al, 1992]. Il a été montré que ces cristaux peuvent être en forme de plaques ou en forme d'aiguilles [WEINER, 1986, TRAUB et al 1989, LEES et al, 1994, FRATZL et al, 1992, FRATZL et al, 1996, RUBIN et al, 2003]. Rubin et al, Fratzi et al. [RUBIN et al, 2003, FRATZL et al, 2004] ont déterminé les dimensions les plus probables de cristaux HA qui sont 15-200 nm de longueur, 10-80 nm de largeur et 2-7 nm d'épaisseur.

L'existence de sous-structures dans les fibrilles de collagène fait débat depuis des années. Des études récentes suggèrent la présence des microfibrilles dans les fibrilles. Des études expérimentales montrent que pratiquement tous les tissus à base de collagène sont organisés en structures hiérarchiques, où le plus bas niveau hiérarchique est constitué de molécules TC [SHEN, 2008, VAN DER RIJT, 2004]. Une structure microfibrillaire longitudinale avec une largeur de 4 à 8 nm a été visualisée dans les deux cas : hydratée [RASPANTI et al, 2001, HABELITZ et al, 2002] et déshydratée [BASELT et al, 1993]. Des reconstitutions d'images en trois dimensions des fibrilles de diamètre 36 nm ont également montré une répétition de 4 nm dans une section transversale [HOLMES et al, 2001]. En utilisant la diffraction des rayons X, Orgel et al. [ORGEL et al, 2006] ont montré la présence des structures microfibrillaires dans les FCMs (Figure 1.5(a)). Ces microfibrilles ont une forme quasi-hexagonale et elles sont liées les unes aux autres par des liaisons dits *cross-links*. Smith [SMITH, 1968] considère que la microfibrille est un assemblage cylindrique de cinq molécules (TC) avec un diamètre de 4 nm, généralement appelée «Smith microfibrille» (Figure 1.5(b)). C'est une structure intermédiaire entre les molécules TC et les fibrilles de collagène. Bien que la structure de la microfibrille soit difficile à visualiser par la microscopie, des récentes études par la méthode AFM (*Atomic Force Microscopy*) et des observations par microscopie électronique sur des fibrilles de collagène ont montré l'existence de cette structure intermédiaire [HABELITZ, 2002, GATHERCOLE et al, 1993]. En se référant à une étude bibliographique, [BRUCKNER et al 2005, COWIN, 2004] (voir chapitre 1), une microfibrille est un ensemble hélicoïdal de cinq molécules de tropocollagène (symétrie de rotation d'ordre 5), décalées les unes des autres avec une périodicité apparente D.

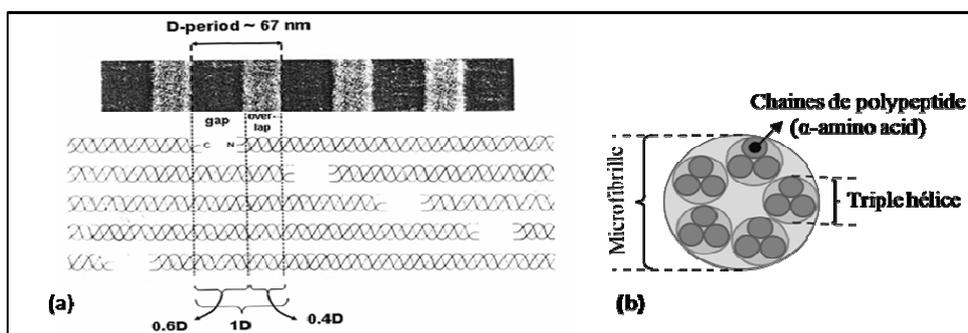


Figure 1. 5. Structure de microfibrille : (a) 2D scan de regroupement des triples hélices dans une microfibrille de collagène [VAN DER RIJT, 2004], (b) Organisation de cinq triples hélices dans la section d'une microfibrille.

Les fibrilles de collagène ont une forme cylindrique de diamètre environ 200 nm et de longueur inconnue. La FCM est considérée comme un composite nanocristaux renforcé par du collagène. Si on admet la présence de la structure MCM, la FCM peut être aussi considérée

comme un regroupement des microfibrilles les unes aux autres par des cross-links, noyées dans une matrice de minéral. La fibre de collagène minéralisée est formée par le regroupement des FCMs noyées dans une matrice de minéral. À ce niveau d'échelle, on passe du nanoscopique au microscopique. Une fibre est une forme cylindrique de diamètre 1 à 5  $\mu\text{m}$  et de longueur inconnue.

## 2. Composition de l'os

Les principaux constituants de la structure osseuse ont déjà été présentés au début de ce chapitre ; une matrice organique formée par des protéines collagéniques et non-collagéniques et une matrice minérale (cristaux HA). Leur composition et leur rôle dans le maintien de l'intégrité osseuse sont détaillés ci-après.

### 2.1. Matrice organique

Les composants de la matrice organique de l'os sont en grande partie formés de collagène de type I. C'est la matrice qui donne à l'os sa flexibilité et sa ductilité. Cette matrice représente 25 à 30 % de la masse osseuse. Elle est composée d'environ 90 % de collagène type I (protéines collagéniques) et d'environ 10% de protéines non-collagéniques (PNC) [JEE WSS, 2001]:

**Protéines collagéniques :** La molécule TC est formée par trois chaînes polypeptidiques (triple hélice du collagène) comme le montre la figure 1.6. Chacune des trois chaînes polypeptidiques se compose d'environ 1052 acides aminés. Deux de ces chaînes sont l'alpha-1 ( $\alpha 1$ ), tandis que la troisième est une chaîne alpha-2 ( $\alpha 2$ ). La molécule TC est stabilisée par des liaisons hydrogène intramoléculaires qui se produisent entre l'hydroxyproline et d'autres résidus d'acides aminés [NYMAN, et al, 2005]. Cette phase organique appelée matrice extracellulaire synthétisée par les ostéoblastes et résorbée par les ostéoclastes, avec la particularité d'être minéralisée, est indispensable à la différenciation des cellules osseuses.

**Protéines non-collagénique:** Il y a plus de 200 types de PNC dans l'os. Cette phase non-collagéniques est composée de protéoglycans, d'ostéopontine qui relie les HAs aux cellules osseuses, d'ostéonectine qui participe à la minéralisation par son affinité avec le collagène I et le calcium [BOSKEY et al, 1992], d'ostéocalcine qui joue aussi un rôle dans la minéralisation, de sialoprotéine osseuse et de thrombospondine molécules permettant l'attache des cellules osseuses à la matrice via un récepteur membranaire de la famille des intégrines. Il est rapporté

que les PNCs permettent l'adhésion des ostéoclastes sur la travée osseuse, ce qui joue un rôle dans l'agencement des molécules de collagène lors de leur organisation secondaire et tertiaire et assure le contact et l'interface collagène/minéral. Il est probable que la composition exacte de la matrice organique osseuse soit encore plus complexe. En particulier, il existe dans cette matrice des facteurs de croissance qui jouent un rôle fondamental dans la régulation du remodelage osseux.

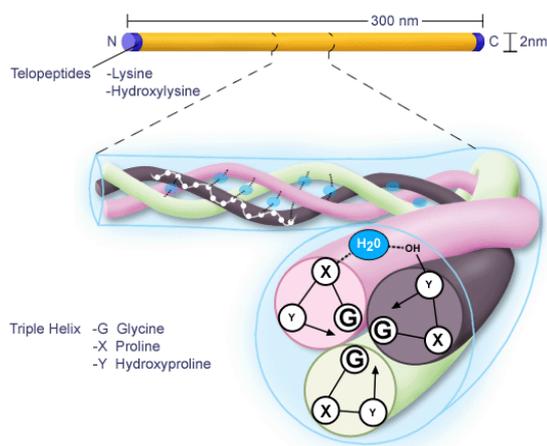


Figure 1. 6. La structure intérieure d'une molécule de tropocollagène.

Source: [http://alexandria.healthlibrary.ca/documents/notes/bom/unit\\_5/Unit%205%202005/Lec38%20Connective%20Tissue%201and%202.xml](http://alexandria.healthlibrary.ca/documents/notes/bom/unit_5/Unit%205%202005/Lec38%20Connective%20Tissue%201and%202.xml)

## 2.2. La matrice minérale

La matrice inorganique ou minérale appelée aussi apatite représente 60 - 70% de la masse osseuse. Elle est principalement constituée des cristaux d'hydroxyapatite (HA)  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  (Figure 1.7(a)) avec quelques impuretés de carbonate, citrate, magnésium, strontium et fluorure [JEE WSS, 2001]. Cette matrice inorganique est essentiellement cristalline (Figure 1.7(b)), mais elle se trouve aussi dans des formes amorphes [HEDGES et VAN KLINKEN 1992] : il existe une phase centrale, vraiment cristallisée, mais tout autour on observe un nuage ionique de calcium et phosphate qui va constituer une partie échangeable avec le reste de l'environnement osseux. L'os représente ainsi un réservoir de calcium puisqu'il contient 98% du calcium de l'organisme. Il joue donc un rôle primordial dans la régulation calcique.

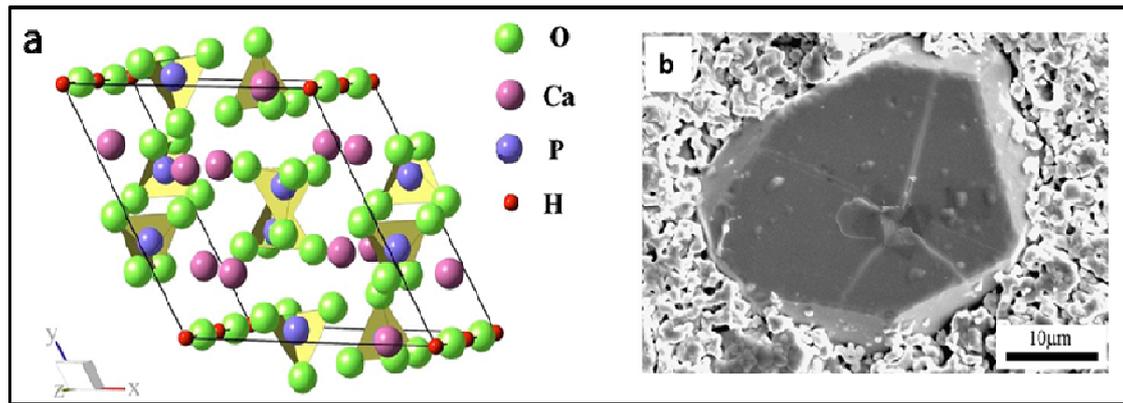


Figure 1. 7. La structure d'hydroxyapatite : (a) vue établie en utilisant les coordonnées de la cellule détendue [SYNDERS et al, 2007], (b) image de cristal d'hydroxyapatite [VISWANATH et al, 2007].

### 2.3. La moelle

La moelle osseuse (Figure 1.8) est contenue dans tous les os à l'exception de ceux de l'oreille interne. Elle comble les cavités des os longs et la porosité des structures trabéculaires. On rencontre deux types de moelles osseuses.

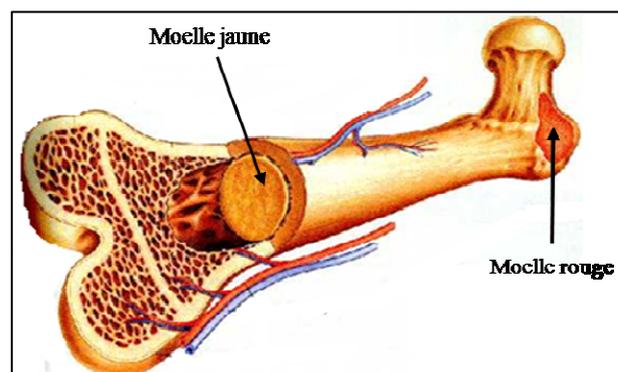


Figure 1. 8. Moelle osseuse (rouge et jaune).

**La moelle rouge** : elle est présente dans les os plats et les petits os. Cette moelle active a pour fonction de synthétiser les éléments sanguins essentiels tels que les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes à partir de cellules simples (immatures), que l'on appelle cellules souches, composant la moelle osseuse. Cette synthèse est appelée hématopoïèse. Ce processus apparaît dans tous les os à la naissance. Au cours de la croissance, la moelle osseuse rouge, et donc l'hématopoïèse, se concentre dans les vertèbres, les côtes, les os du crâne et les extrémités proximales et distales des os longs. Ainsi chez l'adulte elle ne représente plus que 50 % du volume médullaire total, le reste étant comblé par la moelle jaune.

**La moelle jaune :** présente dans les os longs, elle est principalement constituée de cellules adipocytes et de très peu de cellules de moelle active. Cette moelle joue un rôle primordial d'un point de vue métabolique en tant que réserve d'énergie. Ces cellules sont sphériques et mesurent de 30 à 50  $\mu\text{m}$  de diamètre.

## 2.4. Les cross-links

Les cross-links du collagène (Figures 1.9 et 1.10) jouent un rôle important dans la stabilité structurale des biomatériaux à base du collagène. In vivo, les cross-links du collagène sont l'une des raisons du vieillissement des tissus à base de collagène tels que la peau, les os, et les ligaments [CHRYSTIA, 2010]. Ils contribuent aussi aux propriétés mécaniques et donnent plus de rigidité et de solidité à l'os. Les cross-links se produisent à des endroits spécifiques dans la structure du collagène et conduisent à des liaisons covalentes entre les éléments structuraux [VAN DER RIJT, 2004]. On distingue deux types de cross-links : enzymatique et non-enzymatique [BAILEY, et al, 1998].

### 2.4.1. Cross-links enzymatiques

#### 2.4.1.1. Les cross-links enzymatiques immatures

Les cross-links enzymatiques dans la matrice collagène fibrillaire sont basés sur la formation d'aldéhydes de lysine télopeptide et de résidus de HA [KNOTT et al, 1998]. L'enzyme qui domine ces résidus est la lysyl oxydase. La lysyl oxydase est une enzyme dépendante du cuivre qui agit uniquement sur la lysine télopeptide dans une séquence d'acides aminés hautement conservés dans les terminaux N et C d'une molécule de collagène [SEIGEL, 1979]. L'inhibition de cette enzyme à cause d'une carence en cuivre et en lathyrisme a des effets profonds sur la solidité des os à cause de réduction des cross-links par la suite. Après cette étape enzymatique initiale, les réactions ultérieures sont spontanées et régies par la post-traductionnelle [KNOTT et al, 1998].

#### 2.4.1.2. Les cross-links enzymatiques matures

La présence des cross-links enzymatiques matures a d'abord été soupçonnée, lorsqu'il a été montré que le nombre des cross-links diminue avec l'âge dans la peau, malgré l'augmentation de la rigidité [BAILEY, et al, 1998]. Il a également été suggéré que ces cross-links matures seraient plus stables, ce qui explique l'augmentation de la solidité et la fragilité

des anciens tissus à base de collagène. Bien que les cross-links immatures dans les os ne diminuent pas du même degré que les autres tissus à base de collagène, en raison de la présence de collagène nouvellement formé lors du remodelage, les cross-links matures se forment et ils ont un rôle important dans le fonctionnement du tissu [KNOTT et al, 1998].

L'emplacement de la plupart des cross-links enzymatiques de type collagène 1, 2 et 3 a été défini par [KAMEH et al, 1996, STEINER, 2002, PEARCE, 1981]. Il y a quatre sites de cross-links, un dans chaque télopeptide et deux sites dans l'hélice. La détermination de l'emplacement des cross-links immatures par des moyens chimiques a confirmé le concept d'un alignement de cross-links à l'extrémité de la zone chevauchement (overlap) des molécules TC (Figure 1.9) à l'aide du microscope électronique [BAILEY, et al, 1998]. Les cross-links matures représentent les liens entre les microfibrilles (Figure 1.9) [BAILEY, et al, 1998]

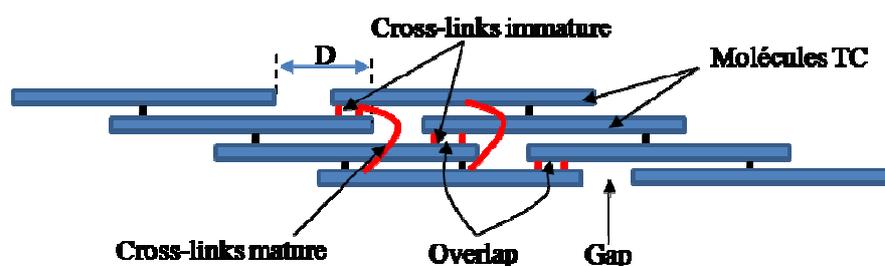


Figure 1. 9. Localisation des cross-links enzymatiques (mature et immature) [BAILEY, et al, 1998].

### 1.1.1. Cross-Links non-enzymatiques

En plus des cross-links enzymatiques, l'attraction du glucose dans le collagène donne naissance à des liaisons supplémentaires non enzymatiques. Les produits de glycation précoce sont réversibles et ne s'accumulent pas dans la plupart des protéines [KNOTT et al, 1998]. Vu la longue durée de vie du collagène, ces derniers peuvent subir une série de réactions qui donnent naissance à des produits de glycation avancée (AGE). Dans les tissus non minéralisés comme la peau, les tendons, et la membrane basale, cela se traduit par une augmentation significative de la rigidité du tissu. Cependant, dans les os, les AGEs ne s'accumulent pas avec l'âge. Le pentosidine, par exemple, est le seul cross-link non-enzymatique trouvé jusqu'à présent [SELL et MONNIER, 1989]. Il a peu d'importance biomécanique par rapport aux cross-links enzymatiques dans l'os normal. D'autres cross-links non-enzymatique peuvent apparaître dans les os, ainsi que dans d'autres tissus [PAUL et BAILE, 1996], mais le remodelage constant de la matrice osseuse exclurait toute accumulation d'AGE [KNOTT et al, 1998].

L'emplacement des cross-links non enzymatiques dans la fibre de collagène n'a pas été élucidé, bien que l'on ait suggéré que ces cross-links se trouvent le long des molécules TC hors de la zone de chevauchement (Figure 1.10) [BAILEY, et al, 1998].

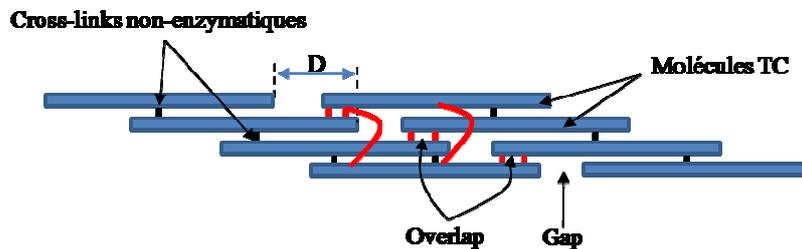


Figure 1. 10. Localisation des cross-links non- enzymatiques [BAILEY, et al, 1998].

## 2. Histologie de l'os

### 2.1. Les cellules osseuses

Trois grandes classes de cellules osseuses, les ostéoclastes, les ostéocytes et les ostéoblastes (Figure 1.11) interviennent lors du processus de remodelage osseux. Chacune de ces cellules a un rôle spécifique. Elles sont responsables, respectivement, de la dégradation et de la synthèse de la matrice osseuse.

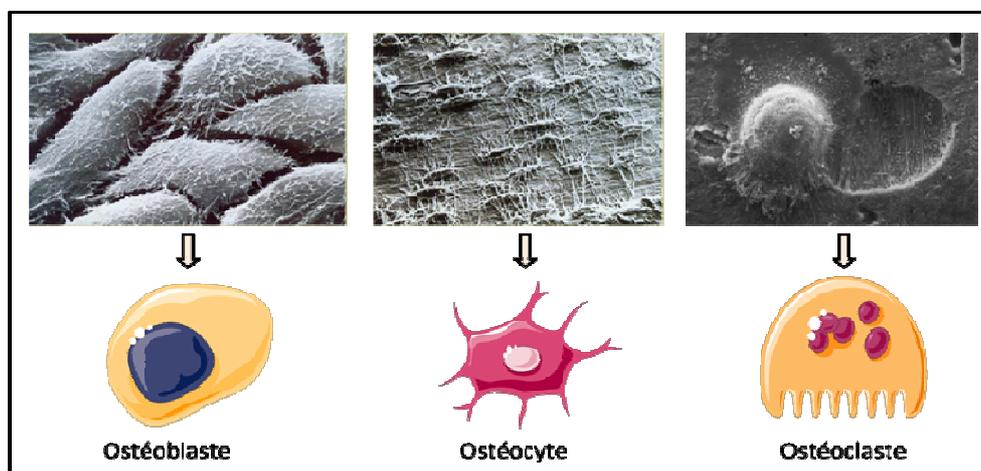


Figure 1. 11. Les différentes cellules du tissu osseux.

**Les ostéoblastes :** Ce sont des cellules renflées, situées à la surface du tissu osseux en croissance. Elles sont issues des cellules stromales de la moelle et elles prolifèrent le long des travées osseuses. Leur principal produit, le collagène I, est assemblé en fibrilles dans le milieu extracellulaire. Ce sont les ostéoblastes qui sécrètent également la plupart des autres

composants de la matrice extracellulaire osseuse (ostéonectine, ostéocalcine, protéoglycanes, sialoprotéines, autres glycoprotéines, et quelques facteurs de croissance) et initient sa minéralisation. Les travaux réalisés en clinique ont montré que les capacités prolifératives de ces cellules diminuent avec l'âge et que, dans la pathologie ostéoporotique, le déficit de formation osseuse est lié à une diminution de la prolifération des ostéoblastes, et non à une différenciation incomplète de ces cellules.

**La cellule bordante** (Figure 1.12): est un ostéoblaste inactif qui s'aplatit et repose à la surface de l'os. Son rôle demeure encore à élucider, mais elle participe à la régulation du passage du calcium rentrant et sortant de l'os et contribue probablement à la transmission des signaux issus des ostéocytes permettant de recruter les ostéoblastes/ostéoclastes.



Figure 1. 12. Schéma d'une cellule ostéoblaste (<http://imueos.wordpress.com/2010/09/29/bone-physiology/>).

**Les ostéocytes :** Ce sont des anciens ostéoblastes entièrement entourés par la matrice osseuse minéralisée. Leur rôle exact est encore sous enquête. Les ostéocytes participent probablement au remodelage osseux en accueillant les contraintes mécaniques et à la réparation de l'endommagement dû à la fatigue. Les ostéocytes assurent le maintien de la matrice osseuse, grâce à des capacités de synthèse et de résorption, contribuant ainsi à l'homéostasie de la calcémie. Ils maintiennent également le métabolisme et participent à l'échange des éléments nutritifs et des déchets dans le sang.

**Les ostéoclastes :** Ce sont de grandes cellules multinucléées géantes. Elles sont responsables de la dégradation du tissu osseux. Les ostéoclastes libèrent l'enzyme qui détruit l'os. Elles viennent de la moelle osseuse et sont liées aux globules blancs (les monocytes). Elles sont formées de deux ou plusieurs cellules qui fusionnent, ainsi les ostéoclastes ont généralement plus d'un noyau. Ces cellules jouent un rôle important dans la croissance et la réparation osseuse, elles contribuent également à la reconstruction de l'os quand il est endommagé. Après avoir fini la résorption osseuse, elles subissent l'apoptose (mort cellulaire programmée, appelée parfois « suicide cellulaire »). Ce processus est régulé par des protéines à partir d'autres cellules.

## 2.2. Minéralisation osseuse

De nombreuses découvertes et théories ont été publiées dans la littérature à propos du mécanisme de minéralisation. La minéralisation se produit par la nucléation hétérogène des nanocristaux de phosphate de calcium en particulier, dans des sites très ordonnés des fibrilles de collagène [GLIMCHER, 1959]. Les liaisons chimiques ou les fortes interactions entre les fibrilles de collagène et certains groupes de la matrice organique peuvent créer un environnement spécial dans les fibrilles qui pourraient également faciliter cette nucléation [GLIMCHER, 2006]. Anderson [ANDERSON, 1995] propose une autre théorie qui implique les vésicules matricielles, qui sont formées et libérées par la membrane externe des ostéoblastes et les cellules liées. Il suppose que les HAs sont nucléées d'abord au sein de la vésicule. Comme les cristaux grandissent, ils brisent la vésicule et partent dans le liquide extracellulaire. Les vésicules de matrice ne sont pas le seul site de nucléation minérale [BOSKEY, 1996]. En effet, de nombreuses études in vitro ont indiqué qu'une grande variété de protéines de la matrice peut contrôler la croissance et l'agglomération de ces cristaux [BOSKEY, 1996]. Le collagène ne stimule pas la croissance de HA et en conséquence, il a été considéré que certains des PNC pourraient se lier aux fibrilles de collagène pour diriger l'événement de nucléation [TRAUB, 1992, GLIMCHER, 1984]. En ce qui concerne la minéralisation à base de collagène, le processus de dépôt minéral osseux commence par la nucléation des cristaux HA à plusieurs sites sur les fibrilles de collagène [BOSKEY, 2003, SIPERKO et LANDIS, 2001]. Les molécules TC non minéralisées sont assemblées dans des arrangements complexes de cristaux HA et de lamelles associées à des fibrilles de collagène et des fibres au niveau macroscopique et anatomique [SIPERKO et LANDIS, 2001]. Initialement, les « zones trou » (*gap*) entre les molécules TC sont remplies d'eau. Cette eau sera remplacée plus tard par le minéral. Les cristaux HA se déposent dans les lacunes de collagènes, les gaps, et les régions de chevauchement (*overlap*) (Figure 1.13) [SIPERKO et LANDIS, 2001]. Ce mécanisme est basé sur le modèle de l'assemblage du collagène proposé par Hodge et Petruska [HODGE et PETRUSKA, 1963] et son mode d'association avec les cristaux HA décrit par Weiner et Traub [WEINER et TRAUB, 1992]. La croissance des cristaux HA se fait en longueur avec une orientation cristalline spécifique : les axes des cristaux sont à peu près parallèles aux grands axes des fibrilles de collagène [SIPERKO et LANDIS, 2001, LANDIS et al, 1993, ARSENAULT, 1988]. En conséquence, les cristaux HA sont alignés le long de l'axe des fibrilles de collagène et renforcent la matrice de collagène pour donner un composite très solide et rigide.

En se basant sur le modèle d'assemblage molécules TC/cristaux HA proposé par Hodge et Petruska, Landis et al. [HODGE, PETRUSKA, 1963, LANDIS et al, 1996a], les cristaux HA sont nucléés dans les molécules TC ou dans les lacunes créées par périodicité (67 nm) (Figure 1.13 (a)) dans les microfibrilles et les fibrilles de collagène. Ces cristaux continuent à croître aussi bien en longueur, le long de leurs axes cristallographiques qu'en largeur [LANDIS et al, 1993] (Figure 1.13 (b)). Comme les macromolécules TC agrandissent pour former les microfibrilles et les fibrilles (20 nm de diamètre), les cristaux deviennent plus grands et se déposent avec des périodes de 50 à 70 nm [LANDIS et al, 1996a] (Figure 1.13(c)). D'après [SIPERKO et LANDIS, 2001] les cristaux HA grandissent dans toutes les dimensions au niveau des fibres de collagène d'environ 80 nm de diamètre (Figure 1.13(d)). Ensuite, les fibres se combinent, formant une série d'agrégats de cristaux parallèles (longueur de ~ 500 nm et une épaisseur de ~ 80 nm), initialement séparés par environ 50 nm (Figure 1.13 (e)) [CHRYSTIA, 2010]. Cependant, cet espace diminue progressivement à mesure que le dépôt du minéral se poursuit dans le tissu et se dilate jusqu'à une épaisseur de ~ 130 nm (Figure 1.13 (f)) [CHRYSTIA, 2010]. Finalement, ces cristaux HA deviennent des formes lamellaires et constituent une partie de l'os ou des tendons minéralisés. Indépendante de la minéralisation associée aux zones du chevauchement (overlap) et des régions trou (gap), une minéralisation se produit au niveau des surfaces de molécules TC [NYLEN et al, 1960, LANDIS et al, 1996b], ce qui n'est pas représenté sur la (Figure 1.13).

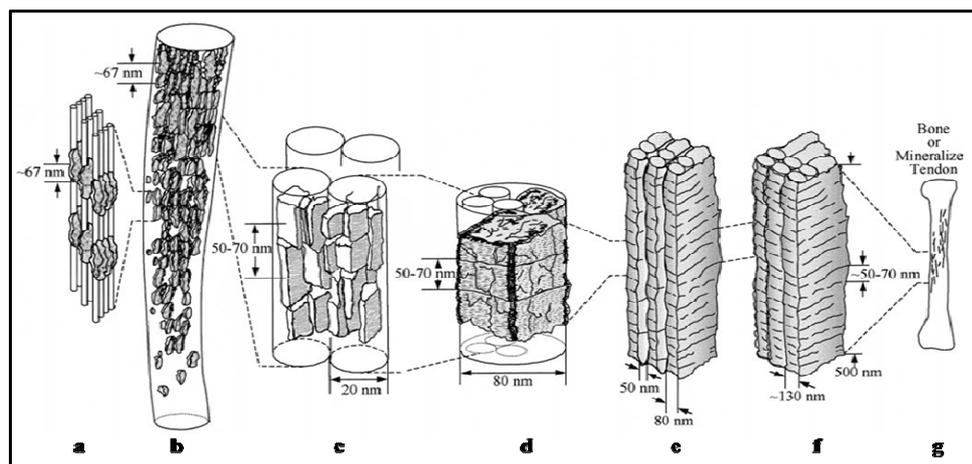


Figure 1. 13. Un diagramme schématique de l'organisation et l'interaction du collagène/minéral à différents niveaux de la hiérarchie structurelle pour un tissu calcifié [SIPERKO et LANDIS, 2001].

### 3. Mécanique de l'os

L'os est un tissu assez unique, ayant une structure très complexe et hautement organisée qui assure plusieurs fonctions. C'est un matériau multiéchelle vivant en perpétuel renouvellement. Les remarquables propriétés mécaniques des tissus osseux sont dues à leur organisation structurelle particulière. Dans la littérature, l'os entier est décrit comme un matériau hétérogène de par sa structure précédemment décrite, mais également comme: orthotrope [TAYLOR et al. 2002, SCHNEIDER et al. 2009], visqueux [IYO et al. 2004, GUEDES et al. 2006], élastique [YANG et al. 1998, BAYRAKTAR et al. 2004], poroélastique [COWIN 1999, SMIT et al. 2002] et piézoélectrique [ASCHERO et al. 1999, MIARA et al. 2005]. Étant donné sa structure multiéchelle, les propriétés et le comportement mécaniques de l'os varient selon les différents niveaux structurels de l'os, macroscopiques, microscopiques et nanoscopiques [RHO, 1998].

#### 3.1. Comportement mécanique de l'os à l'échelle macroscopique

##### 3.1.1. Comportement mécanique de l'os cortical

Vu l'anisotropie de sa microstructure formée par des ostéons longitudinalement orientés, les propriétés élastiques et la résistance de l'os cortical humain sont anisotropes [YOON et al, 1976, REILLY, 1975]. L'os cortical est à la fois plus rigide et résistant lorsqu'il est chargé longitudinalement que radialement ou transversalement (Tableau 1.1). Une petite différence entre ces propriétés mécaniques suivant les directions radiale et transversale a été remarquée, ce qui permet de considérer l'os cortical humain comme étant transversalement isotrope. L'os cortical est également plus résistant en compression qu'en traction (Tableau 1.2). Le rapport résistance longitudinale compression/traction est d'environ 1,12. Cette anisotropie peut présenter des inconvénients techniques dans les tests biomécaniques, car il est souvent difficile d'avoir des échantillons d'os avec les mêmes orientations. Différentes techniques ont été utilisées pour déterminer les propriétés mécaniques de l'os cortical : (i) ultrasons [YOON et KATZ, 1976], méthode non destructive permettant de déterminer les coefficients élastiques à partir d'un seul échantillon, (ii) caractérisation par essais mécaniques, traction/ compression [REILLY et al, 1975], (iii) nanoindentation [RHO et al, 1997, Wang et al. 2006], (iv) par éléments finis [VAN RIETBERGEN et al. 1995, TAYLOR et al. 2002, BAYRAKTAR et al. 2004, MARCON 2007, LIU et al. 2009] et (v) par méthode acoustique [TURNER et al. 1999, PITHIOUX et al. 2002].

Propriétés			Valeur
Module élastique longitudinal (GPa)			17.900
Module élastique transversal (GPa)			10.10
Module de cisaillement (GPa)			3.30
Coefficient de Poisson longitudinal			0.4
Coefficient de Poisson transversal			0.62

Tableau 1. 1. Propriétés élastiques anisotropes de l'os cortical humain [REILLY et al, 1975].

Direction	Test	Valeur (MPa)
Longitudinale	Traction	135
	compression	205
transversale	Traction	53
	compression	131

Tableau 1. 2. Contrainte à la rupture anisotrope de l'os cortical humain [REILLY et al, 1975].

Les travaux de Pithioux et al. [PITHIOUX et al, 2002] présentent une liste complète des paramètres élastiques orthotropes moyennés de l'os cortical (Tableau 1.3).

Propriétés	$E_1$	$E_2$	$E_3$	$G_{12}$	$G_{13}$	$G_{23}$	$\nu_{12}$	$\nu_{13}$	$\nu_{23}$
Valeur (GPa)	19.65	21.7	29.1	2.95	2.9	4.15	0.19	0.185	0.245

Tableau 1. 3. Propriétés élasticités orthotropes apparentes d'os cortical.

D'un point de vue qualitatif, l'os cortical humain peut être considéré comme un matériau linéaire élastique avec une faible déformation à la rupture (Figure 1.14) [GIBSON et ASHBY, 1997]. Cette étude montre aussi que l'os cortical humain est plus rigide dans la direction longitudinale et qu'il est plus résistant en compression qu'en traction.

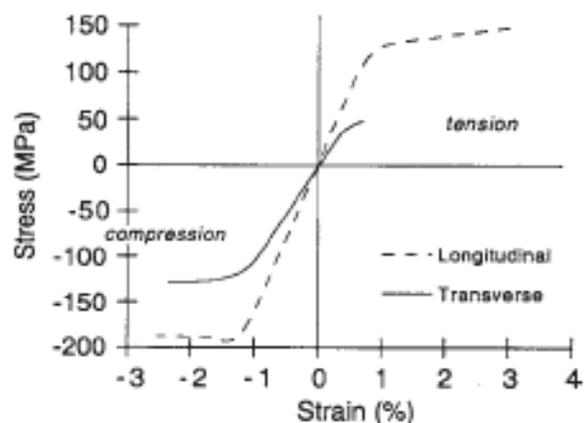


Figure 1. 14. Réponse typique contrainte-déformation de l'os cortical humain.

Bien que l'os cortical soit viscoélastique, l'effet de la vitesse de chargement sur sa rigidité et sa résistance est relativement faible. La figure 1.15 montre qu'une augmentation de la vitesse de déformation de 0.001/sec à 1500/sec ne fait augmenter la rigidité que de deux fois et la résistance de trois fois [MCELHANEY et BYARS, 1965].

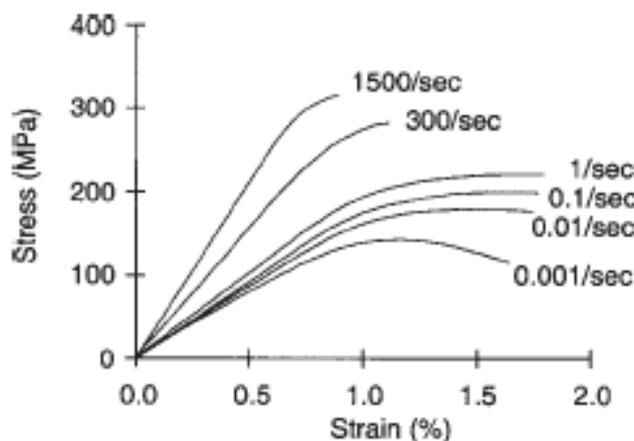


Figure 1. 15. La vitesse de déformation de l'os cortical sous un chargement de traction longitudinale.

Il a été constaté que la vitesse de déformation a un effet significatif sur l'accumulation de l'endommagement dans le tissu osseux. Une vitesse faible produit plus de vibration acoustique. Étant donné que l'os subit chaque jour une palette de contraintes, il sera naturellement endommagé. Cet endommagement se reflétera par une fatigue de l'os, les propriétés du matériau vont s'altérer, l'os va vieillir et il perdra de ses qualités élastiques au fur et à mesure de l'apparition de microfissures. Une formulation d'endommagement par fatigue peut donc être utilisée afin d'exprimer la détérioration des propriétés mécaniques de l'os au cours du temps. L'endommagement pouvant atteindre la valeur maximum de 1 qui correspond à la rupture du matériau, il convient de faire intervenir la notion définissant le nombre de cycles  $N$  de sollicitations que le matériau a subi. L'endommagement est caractérisé par la valeur maximale de nombre de cycles de vie  $N_f$  qui est donnée généralement par la formule suivante [PATTIN et al. 1996]:

$$N_f = C \Delta \varepsilon^{-\delta} \quad (1.1)$$

En parcourant la littérature, on peut rencontrer différentes lois exprimant le cycle de vie  $N_f$  comme le montre le Tableau 1.4.

Loi de fatigue	Référence
$N_{f,c} = 1.47 * 10^{-21} \epsilon^{-10.3}$	[MARTIN, 1998]
$N_{f,t} = 3.630 * 10^{-32} \epsilon^{-14.1}$	
$N_{f,t} = 10^{-34.5} \epsilon^{-17}$	[ZIOUPOS et CASINOS, 1998]

Tableau 1. 4. Bilan non exhaustif des lois de fatigue, pour l'os cortical

Il est souvent approprié de donner des propriétés moyennes de l'os cortical, comme indiqué dans les tableaux (1.1), (1.2) et (1.3) mais il est nécessaire dans certains cas de tenir compte de l'hétérogénéité due à la variation de paramètres microstructuraux tels que la porosité et la minéralisation. Le module d'élasticité et la contrainte à la rupture peuvent être réduits de moitié lorsque la porosité augmente de 5 à 30% [MCCALDEN et al, 1993]. Le vieillissement affecte également les propriétés mécaniques de l'os cortical. Il a été rapporté que la contrainte à la rupture en traction diminue d'environ 2% tous les 10 ans [BURSTEIN et al, 1976].

### 3.1.2. Comportement mécanique de l'os spongieux

Les dimensions des trabécules osseuses et leur structure particulière rendent les mesures des propriétés mécaniques de l'os spongieux très difficiles [BAÏOTTO, 2004]. L'os spongieux est un ensemble de travées formées par des fibres de collagène minéralisé noyées dans une matrice de minéral. L'os trabéculaire est considéré comme anisotrope [MERCCELLI, 1993]. La résistance à la pression est maximale suivant l'axe vertical des travées dans les vertèbres lombaires et parallèles aux systèmes trabéculaires au niveau du col fémoral. Les propriétés mécaniques en compression ont été recensées par Goldstein [GOLDSTIEN, 1987]. Ashman et al. [ASHMAN et al, 1987] ont établi une description des propriétés d'anisotropie et d'élasticité de l'os trabéculaire. Ashman et al. [ASHMAN et al.1989] et Turner et al. [TURNER et al. 1990] ont réalisé des essais sur des échantillons de tibia humain supposés orthotropes pour identifier les modules de Young et de cisaillement de l'os spongieux. Les résultats des mesures des modules élastiques en (MPa) sont donnés dans le tableau 1.5.

	$E_1$	$E_2$	$E_3$	$G_{12}$	$G_{13}$	$G_{23}$
[ASHMAN et al, 1987]	346	457	1107	98	132	165
[TURNER et al 1990]	292	359	784	81	67	144

Tableau 1. 5. Caractéristiques mécaniques de l'os spongieux de tibia humain (valeur en MPa).

## 3.2. Comportement mécanique de l'os à l'échelle microscopique

### 3.2.1. Comportement mécanique de l'ostéon

Plusieurs études ont été réalisées pour étudier les propriétés mécaniques des ostéons, en traction [ASCENZI et BONUCCI, 1967], en compression [ASCENZI et BONUCCI, 1968], en flexion [ASCENZI et al, 1990] et en torsion [ASCENZI et al, 1994]. Ces études ont montré que l'ostéon a un module élastique de 5,5 à 12 GPa en traction et une contrainte à la rupture de 102 à 120 MPa. Les valeurs déterminées dépendent de l'orientation des lamelles (longitudinales ou adjacentes) dans l'ostéon. L'étude des propriétés mécaniques de l'ostéon en compression [ASCENZI et BONUCCI, 1968], montre que l'ostéon est deux fois moins rigide en compression ( $E = 6$  à  $7$  GPa) et plus résistant ( $\sigma_R = 110$  à  $130$  MPa) qu'en traction.

### 3.2.2. Comportement mécanique des travées

L'étude des propriétés mécaniques des travées est beaucoup plus facile que celle des ostéons vu leur isolement facile. Toutefois, des études ont été réalisées sur des travées en deux états, déshydratée [RUNKLE et PUGH 1975, MENTE et LEWIS, 1989, RHO et al, 1993] et hydratée [TOWNSEND et al, 1975, ASHMAN et RHO, 1988, KUHN et al, 1989, CHOI et al, 1990]. Les propriétés mécaniques des travées varient d'une étude à l'autre selon la nature de travée (hydratée ou déshydratée), de la méthode utilisée et des caractéristiques de l'échantillon testé.

Une revue de la littérature des valeurs mesurées et estimées du module élastique de matière osseuse trabéculaire (travées) [ASHMAN et RAHO, 1988, KUHN et al, 1989, CHOI et al, 1990, RHO et al 1993, RHO et al 1997] montre que les valeurs de modules de Young sont de 1 à 20 GPa (Tableau 1.6).

Référence	Méthode	Module élastique (GPa)
RUNKLE et PUGH, 1975	flambage	8.69±3.17 (déshydraté)
WILLIAMS et LEWIS, 1982	Éléments finis	1.3
ASHMAN et RHO, 1988	Ultrason	12.7 ± 2 (hydraté)
KUHN et al, 1989	Flexion trois-points	3.81 (hydraté)
MENTE et LEWIS, 1989	Éléments finis	7.8 ± 5.4 (déshydraté)
CHOI et al, 1990	Flexion quatre points	5.35 ± 1.6 (hydraté)
RHO et al 1993	Test de traction	10.4 ± 3.5 (déshydraté)
RHO et al 1997	Nanoindentation	19.6± 3.5 (déshydraté)

Tableau 1. 6. Une revue de la littérature sur les méthodes de détermination du module d'élasticité de la matière osseuse trabéculaire et des valeurs estimatives qui en résultent.

### 3.3. Comportement mécanique de l'os à l'échelle nanoscopique

Comme il a été décrit précédemment, l'os est un matériau composite complexe, constitué principalement de collagène (molécules TC) et de minéral (cristaux HA). La figure 1.16 montre que le collagène est un matériau très résistant à la traction ce qui confère à l'os sa ténacité. La figure montre aussi que le minéral est très rigide ce qui donne à l'os sa rigidité et sa résistance à la fracture. Les propriétés mécaniques de l'os dépendent alors des caractéristiques de ses constituants élémentaires et de l'interaction entre eux [LI et al 2003, BUNDY, 1985, WALSH et al, 1994].

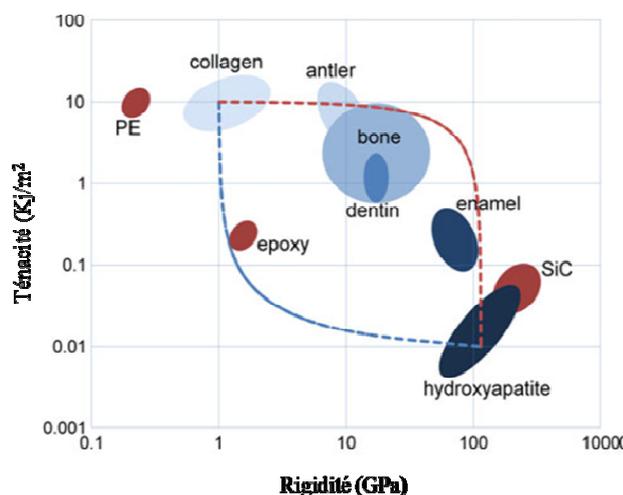


Figure 1. 16. Diagramme de ténacité vs rigidité pour les os et les matériaux biologiques principalement composés de TC et HA [YUAN et al, 2011].

Des travaux ont été réalisés afin d'étudier l'ultrastructure osseuse. Certaines études se sont concentrées sur le comportement mécanique des molécules TC [SUN et al, 2002, BUEHLER, 2008, SASAKI et ODAJIMA, 1996a]. D'autres études se sont intéressées au

comportement mécanique des MCMs [GUPTA et al, 2005, SASAKI et ODAJIMA, 1996b, VAN DER RIJT et al. 2006, GAUTIERI et al, 2011]. On trouve beaucoup plus d'études concentrées sur le comportement mécanique des FCMs [EPPELL et al. 2006, VAN DER RIJT et al. 2006, SASAKI et SODAJIMA, 1996b, SHEN et al. 2008, JÄGER et FRATZL, 2000, YUAN et al, 2011].

### 3.3.1. Comportement mécanique du collagène

Plusieurs études portant sur le comportement mécanique [BUEHLER et WONG, 2007] et les propriétés mécaniques [AN et al, 2004; SUN et al, 2002 et 2004] des molécules TC ont été réalisées. Sasaki et Odajima [SASAKI et ODAJIMA, 1996a] ont étudié le comportement contrainte-déformation de la molécule TC dans le cas d'un chargement de traction, en utilisant la technique de diffraction des rayons X. Ils ont déduit que le TC à l'état hydraté a un comportement linéaire et son module de Young a été estimé entre 2,8 et 3,0 GPa. Sun et al. [SUN et al. 2002] ont étudié le comportement d'une molécule TC en utilisant une technique optique. Les auteurs ont trouvé que le module d'élasticité d'une molécule TC varie de 0,35 à 12 GPa. Buehler et Wong [BUEHLER et WONG, 2007] ont isolé et testé une seule molécule TC sous un chargement de traction et ils ont suggéré que le TC a un comportement non linéaire. Ils distinguent quatre régimes (Figure 1.17): Régime I caractérisé par un déroulement de la structure en triple hélice, Régime II caractérisé par un module d'élasticité plus grand correspond à un étirement des liaisons covalentes. Dans le Régime III, nous observons une fracture moléculaire, suivie par la désintégration rapide de la force dans le Régime IV.

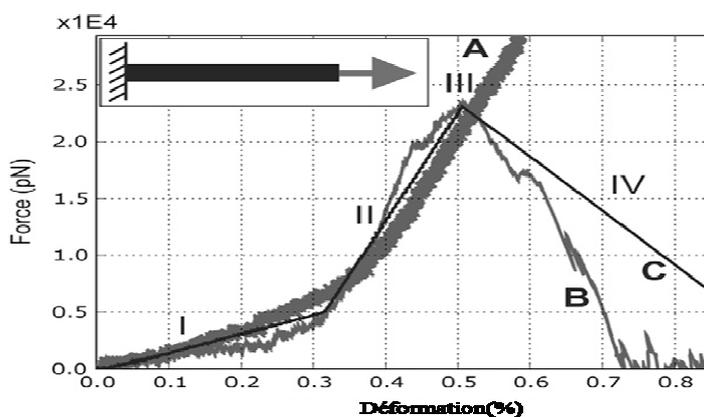


Figure 1. 17. Réponse force-déplacement d'une seule molécule TC en traction.

Le tableau 1.7 regroupe la plupart des propriétés mécaniques de collagène trouvé dans la littérature.

Module de Young (GPa)	Coefficient de Poisson	Contrainte maximal (GPa)	Référence
2.7	0.27	-	[SANSALONE, et al ,2007]
2.4	-	-	[VESENTINI, et al, 2005]
0.35-12	-	-	[SUN et al, 2002]
1.5	0.38	-	[WAGNER et WEINER, 1998]
0,05	-	0,02	[LANDIS et al, 1995]
1,2	0,35	-	[COWIN, 1989]
1,47	0,33	-	[CURREY, 1969]

Tableau 1. 7. Propriétés mécaniques du collagène.

### 3.3.2. Comportement mécanique du minéral

Il a été rapporté que les cristaux HA sont rigides et extrêmement fragiles et présentent un comportement élastique isotrope [KATZ et UKRAINCİK, 1971, PIDAPARTI et al, 1996, VASHISHTH, 2007, SIEGMUND et al, 2008]. Des études récentes d'indentation instrumentée ont été réalisées afin d'étudier les propriétés mécaniques des monocristaux HA [VISWANATH et al, 2007, ZAMIRI et DE, 2011]. Ces études montrent qu'à l'échelle microscopique, les cristaux HA sont très fragiles. Bien que les études d'indentation instrumentée fournissent de précieuses informations qualitatives sur les propriétés mécaniques globales de monocristaux HA, des données quantitatives sur les propriétés mécaniques en particulier dans le régime non linéaire sont manquantes. Des études ont été menées pour estimer le tenseur élastique anisotrope de HA [KATZ et UKRAINCİK, 1971, LEES, 1972, NELAE et al, 2002, GY et al, 2002, SYNDERS et al, 2007]. Dans une récente étude, des simulations d'un modèle dynamique moléculaire (DM) ont été effectuées pour déterminer le tenseur élastique des cristaux HA. Zamir et De [ZAMIRI et DE, 2011] ont développé un modèle mécanique non linéaire de la réponse élastique/plastique des cristaux HA. Une analyse plus détaillée des données d'indentation multiples le long des directions cristallographiques a été effectuée.

Le tableau 1.8 regroupe les propriétés mécaniques élastiques du minéral reportées dans la littérature. Le module d'élasticité des cristaux HA varie de 111 à 170 GPa et son coefficient de Poisson de 0.23 à 0.45.

Module de Young (GPa)	Coefficient de Poisson	Module de cisaillement (GPa)	Référence
114	0.30	44.5	[WAGNER ET WEINER 1998]
150	0.27	-	[COWIN, 1989]
165	0.28	-	[KATS et UKRAINIC 1971]
162 ± 1.9	-	-	[VISWANATH et al, 2007]
111	-	-	[NELAE et al, 2002]
120	-	-	[NEIH et al, 2001]
-	0.23	33	[LEES, 1972]
120.6	0.262	47.77	[CHING et al, 2009]
132.1	0.23	-	[SYNDERS et al, 2007]
150.38	0.45	-	[ZAMIRI et DE, 2011]
170	0.33	-	[CURREY 1969]

Tableau 1. 8. Propriétés mécaniques du minéral (cristaux HA).

### 3.3.3. Comportement mécanique des microfibrilles de collagène minéralisées

Des études expérimentales ont été réalisées sur les microfibrilles du collagène hydratées dans le régime des petites déformations utilisant la technique de diffraction des rayons X [SASAKI et ODAJIMA, 1996] et la microscopie à force atomique (AFM) [VAN DER RIJT, 2006, ALADIN et al, 2010] pour étudier le comportement mécanique et les propriétés élastiques de la microfibrille. Par contre, peu de travaux de simulation numérique ont été effectués à ce niveau d'échelle [GAUTIERI et al, 2011]. En raison de ces limitations, on ne sait pas précisément comment les microfibrilles réagissent à une charge mécanique dans les régimes de déformation élastique ou plastique. Récemment Gautieri et al. [GAUTIERI et al, 2011] ont élaboré un modèle dynamique moléculaire (DM) 2D de MCM qui intègre tous les détails biochimiques de la séquence d'acides aminés des molécules constituant l'arrangement moléculaire à l'échelle nanométrique, pour décrire le comportement mécanique au niveau des microfibrilles. Le tableau 1.9 ci-dessous regroupe les modules élastiques de MCM trouvés dans la littérature.

Nature	Méthode	Module de Young (GPa)	Référence
Microfibrille hydratée	X-ray diffraction	0.43	[SASAKI et ODAJIMA, 1996]
	AFM testing	0.2-0.8	[VAN DER RIJT, 2006]
	MEMS stretching	0.86	[SHEN, 2008]
	Atomistic modeling	0.3	[GAUTIERI et al, 2011]
Microfibrille déshydratée	AFM testing	2-7	[VAN DER RIJT, 2006]
	Atomistic modeling	1.8	[GAUTIERI et al, 2011]

Tableau 1. 9. Module de Young de microfibrille de collagène minéralisée.

### 3.3.4. Comportement mécanique des fibrilles de collagène minéralisées

L'étude du comportement et la détermination des propriétés mécaniques de la FCM ont été l'objet de nombreux travaux expérimentaux et numériques. Des travaux expérimentaux ont été réalisés pour estimer les propriétés mécaniques de la FCM [VAN DER RIJT et al, 2006, EPPEL et al, 2006, SHEN et al, 2008, HANG and BARBER, 2011]. Il existe dans la littérature plusieurs modèles pour la modélisation de l'os à l'échelle de la fibrille. Akiva, Akkus, Fritsch et Hellmich [AKIVA et al, 1998, AKKUS, 2005, FRITSCH et HELLMICH, 2007] ont développé des modèles mécaniques pour estimer les propriétés élastiques orthotropes de la FCM. Nikolov et Raabe [NIKOLOV et RAABE, 2008] ont proposé une méthode d'homogénéisation qui modélise les propriétés élastiques de l'os au niveau nanométrique (molécules TC au FCM). Jaeger et Fratzl [JAEGER et FRATZL, 2000] ont proposé un modèle géométrique de la FCM. Ce modèle est un agencement particulier des cristaux HA déposés dans les zones de gaps entre les molécules TC (matrice collagène) (Figure 1.18(a)).

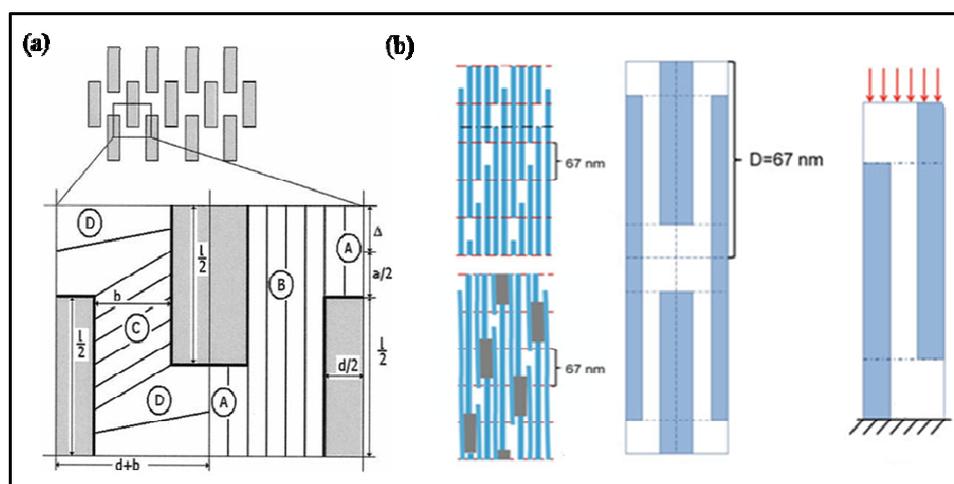


Figure 1. 18. Illustration du Modèle 2D de la FCM [JAGER ET FRATZL, 2000].

Ce modèle géométrique a été la base de presque tous les modèles éléments finis proposés pour la modélisation de l'os à l'échelle nanométrique. Jaeger et Fratzl [JAEGER et FRATZL, 2000] ont utilisé ce modèle pour étudier l'effet de la fraction volumique du minéral, l'épaisseur et la distance entre les cristaux HA sur le module d'élasticité, la déformation élastique et la contrainte élastique maximale de la FCM. Kotha et Guzelsu [KOTHA et GUZELSU, 2000] ont étendu ce modèle pour étudier l'effet de l'interface et l'interaction collagène/minéral sur les propriétés élastiques de l'os. Ji et Gao [JI et GAO, 2006] utilisent la géométrie de Jaeger-Fratzl couplée à une formulation analytique et simulée par la méthode

des éléments finis pour obtenir les constantes élastiques isotropes de la FCM en fonction de la fraction volumique de minéral. Yuan et al. [YUAN et al, 2011] ont utilisé aussi le même modèle 2D pour prédire les propriétés élastiques de la FCM par la méthode des éléments finis (Figure 1.18(b)) et ils ont proposé pour la première fois un modèle 3-D basé sur le modèle 2D de Jaeger et Fratzl. Le modèle 3D de FCM proposé par Yuan et al. [YUAN et al, 2011] (Figure 1.19) est une forme cylindrique de diamètre 200 nm et une longueur d'environ 10  $\mu\text{m}$ . Ce modèle est composé d'une matrice de collagène renforcée par des plaques de cristaux de minéral déposées de la manière suivante : dans le sens axial, les plaques du minéral sont parallèles. Elles sont en chevauchement avec une période de 67 nm. Dans la direction radiale, ces cristaux du minéral sont disposés d'une manière circulaire. Il n'y a pas de plaques dans le noyau central afin d'éviter l'effet de concentration des contraintes.

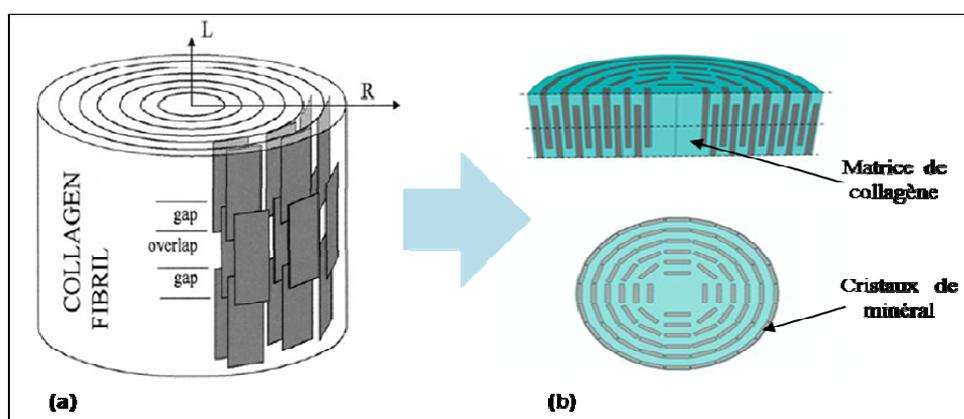


Figure 1. 19. Modèle 3D de FCMs, (a) illustration 3D [JÄGER et FRATZL, 2000], modèle éléments finis 3D proposé par [YUAN et al, 2011].

Buehler [Buehler, 2008] a étudié la réponse mécanique en traction uniaxiale de la FCM en utilisant la méthode dynamique moléculaire (MD). Les résultats de cette modélisation ont montré que les mécanismes de déformation et la fracture de la FCM sont fortement influencés par sa taille (largeur et longueur) ainsi que par la densité des cross-links. Le tableau 1.10 récapitule les modules d'élasticité de la FCM trouvés dans la littérature.

Référence	Module de Young (GPa)
[YOON and COWIN,2008]	7.7
[YANG et al, 2012]	$0.6 \pm 0.2$
[YUAN et al, 2011]	43.7
[FEI and BARBER, 2011]	2.1-5.1
[ALMER and STOCK, 2007]	40.9
[EPPELL et al, 2006]	12
[BUEHLER, 2008]	38

Tableau 1. 10. Modules de Young de la fibrille de collagène minéralisée.

## Conclusion

Ce chapitre a permis d'exposer les bases scientifiques et les connaissances générales relatives à la structure multiéchelle de l'os, allant du macroscopique au nanoscopique, sa composition (collagène, minéral, moelle et cross-links), son histologie (les cellules et le mécanisme de minéralisation) et son comportement mécanique à différentes échelles. Ce travail bibliographique met en évidence la richesse et la complexité de l'os humain, compte tenu notamment de l'évolution continue qu'il connaît. A la lumière de ces connaissances, il est désormais possible d'aborder le sujet de thèse, à savoir l'étude de l'os à son échelle nanoscopique (ultrastructure) par la proposition des modèles des éléments finis (microfibrille, fibrille et fibre), le développement et l'implémentation d'une approche multiéchelle intégrant le remodelage osseux, basée sur les méthodes des éléments finis (EF), réseaux de neurones (RN) et la technique d'homogénéisation. Ainsi, le chapitre suivant fait l'objet des modélisations EF des échelles microfibrille, fibrille et fibre et de la modélisation multiéchelle de l'ultrastructure osseuse par la méthode RN.

---

## Chapitre 2 : Modélisation multiéchelle de l'ultrastructure osseuse par éléments finis et réseaux de neurones

---

### Introduction

Une analyse bibliographique montre que peu d'études existent portant sur la modélisation par éléments finis du niveau nanoscopique de l'os (ultrastructure). L'objectif de ce deuxième chapitre est tout d'abord de développer trois modèles éléments finis (EF) 3D décrivant le comportement mécanique respectivement la microfibrille, la fibrille et la fibre osseuse. L'attention est portée sur (i) la description 3D de chaque structure, (ii) la proposition de modèles 3D représentatifs de la réalité et (iii) la modélisation 3D du comportement mécanique des échelles, microfibrille, fibrille et fibre. Les résultats de la simulation de ces trois modèles 3D EF sont ensuite utilisés pour alimenter l'apprentissage d'un algorithme par réseaux de neurones (RN) utilisé pour effectuer une modélisation multiéchelle de l'ultrastructure osseuse. Les entrées du RN sont les propriétés élémentaires de l'os (minéral, collagène, etc.), les sorties sont les propriétés mécaniques apparentes de chaque niveau hiérarchique.

### 1. L'ultrastructure de l'os

Les principaux constituants de l'ultrastructure osseuse ont déjà été présentés dans le chapitre 1. Cette nanoarchitecture osseuse est formée par trois structures élémentaires qui sont: les microfibrilles de collagène minéralisées (MCMs), les fibrilles de collagène minéralisées (FCMs) et les fibres de collagène minéralisées (FECMs) (Figure 2.1). Les FECMs sont formées par l'assemblage des FCMs entourées par une matrice du minéral et sont décalées les unes les autres avec une périodicité apparente  $D$ . Puis, les FCMs sont composées de la même manière par les MCMS liées les unes aux autres par des cross-links. Enfin, les MCMs, un regroupement particulier hélicoïdal de cinq molécules TC, sont décalées longitudinalement entre elles avec la même périodicité apparente  $D$  (Figure 2.1).

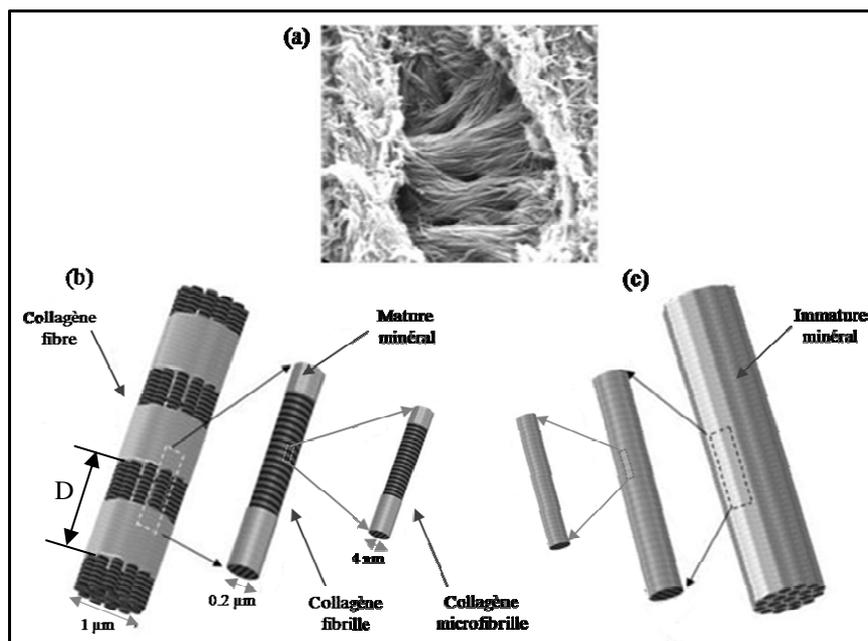


Figure 2. 1. Ultrastructure de l'os : (a) Image en microscopie électronique à balayage des FCMs [ANGELO et al, 2012], (b) fibre de collagène, fibrille de collagène et microfibrille de collagène avec du minéral mature dans les zones de gap, (c) fibre de collagène, fibrille de collagène et microfibrille de collagène avec du minéral immature dans les zones de gap couvert par du minéral immature.

On trouve dans la littérature des travaux sur l'ultrastructure pour étudier son architecture et son comportement mécanique et estimer les propriétés mécaniques de l'os à cette échelle. La microscopie à force atomique (MFA) est la méthode la plus utilisée pour l'évaluation de l'ultrastructure osseuse [KINDT et al, 2007, SASAKI et al, 1993, REILLY et al, 2001]. La méthode EF a été aussi largement utilisée pour la modélisation 2D et pour l'évaluation des propriétés mécaniques des FCMs (cf. Chapitre 1). Dans les anciennes études de modélisation multiéchelle de l'os, les FCMs ont été considérées comme la plus petite composante de l'os. Dans ces travaux, on considère la fibrille comme étant un matériau composite constitué d'une matrice de collagène renforcée par des cristaux HA. La plupart de ces études numériques de FCM ont été basées sur le modèle proposé par Jager et Fratzl [JAGER et FRATZL, 2000] (cf. chapitre 1). Les simulations de ce modèle ont été réalisées avec les hypothèses suivantes [YAUN et al, 2011] :

- Les protéines non-collagéniques sont ignorées.
- Il n'y a pas de minéral (cristaux HA) entre les molécules TC dans le sens transversal. Les cristaux HA se trouvent que dans les zones de gaps.
- Il n'y a pas des cross-links qui relient les molécules TC.

Dans le présent chapitre, on se propose de développer une modélisation 3D EF pour chaque structure nanoscopique (MCM, FCM et FECM). Les différentes simulations ont permis d'identifier un comportement apparent pour chaque structure (globalement homogénéisée) et d'identifier les propriétés mécaniques apparentes correspondantes.

## 2. Modélisation par éléments finis de la microfibrille de collagène minéralisée

Dans ce travail, on considère qu'il y a des structures MCMs dans les FCMs. On crée un modèle structural 3D de la microfibrille, composé de phases élémentaires organisées selon une structuration particulière. Les hypothèses suivantes ont été adoptées pour la construction du modèle microfibrillaire:

- L'existence d'une structure intermédiaire entre les molécules TC et les FCMs.
- Les MCMs ont une forme cylindrique (la définition et la structure de MCM seront détaillées dans la section suivante).
- La phase minérale est considérée comme matrice homogène est non pas comme un renfort, la composante inorganique est essentiellement cristalline, mais ces éléments peuvent être présents sous des formes amorphes [MATTHEW et al, 2007, YAN et al, 2011, ANGELO et al, 2012].
- Le minéral occupe tout l'espace entre les molécules TC,
- Les cross-links relient les molécules TC.
- Les protéines non collagéniques sont négligées en raison de leur faible fraction volumique (<10% du total des composants organiques) et vu le manque de preuves d'une relation directe avec les propriétés mécaniques, ces protéines secondaires sont généralement ignorées dans les études de déformation [CURREY, 2003].
- Pour des raisons de simplicité, les effets de l'interface et le glissement minéral/collagène sont négligés ici.

Dans la suite, on présente en détail les différentes étapes de la modélisation 3D de la MCM : (i) description de la géométrie et simulation du modèle proposé, (ii) description du comportement mécanique des constituants (HA, TC et les cross-links), (iii) description des conditions aux limites et (iv) évaluation des propriétés mécaniques apparentes de la MCM en tant que structure apparente homogénéisée.

## 2.1. Géométrie du modèle

La MCM est considérée comme un matériau composite contenant une matrice minérale renforcée par des molécules TC reliées entre elles par des cross-links (Cf. Chapitre 1). Pour modéliser cette structure composite MCM, on a choisi une portion répétitive, périodique et antisymétrique. La figure 2.2 (a) montre la forme cylindrique 3D de la « microfibrille de Smith ». La Figure 2.2(b) montre un dépliage illustratif 2D de la portion de la MCM choisie. Ce dépliage montre l'organisation et l'arrangement particulier des molécules TC et la manière dont les cross-links sont disposés.

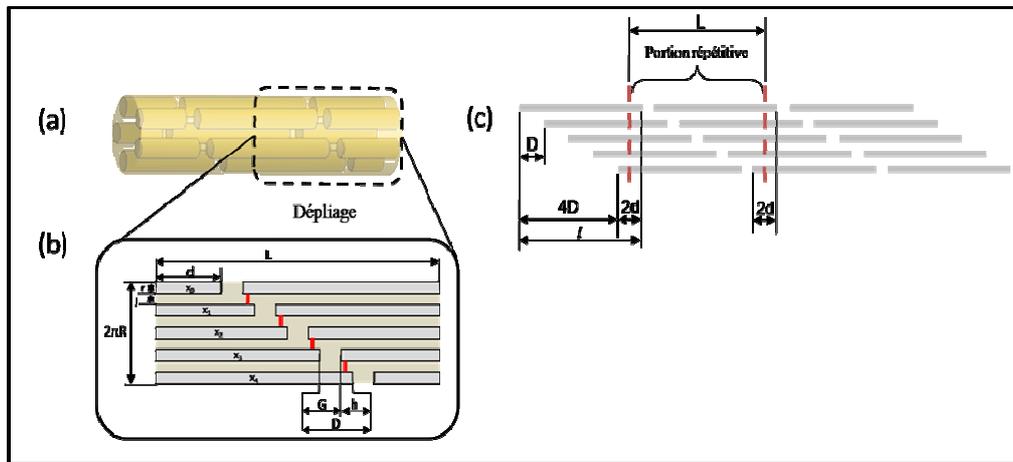


Figure 2. 2. Modèle géométrique de MCM: (a) forme 3D de MCM « microfibrille de Smith », (b) dépliage dans le plan de la portion choisie (c) dimensionnement du modèle.

Pour que le modèle soit périodique, répétitif et antisymétrique, la longueur  $d$  (Figure 2.2(c)) de fraction de molécule TC a été calculée par l'équation (2.1) en admettant que  $l = 300 \text{ nm}$  et  $D = 67 \text{ nm}$ :

$$d = \frac{l - 4 * D}{2} \quad (2.1)$$

Avec  $l$  longueur d'une molécule TC,  $d$  la longueur de la plus petite fraction de molécule TC et  $D$  la périodicité de décalage longitudinal des molécules TC (Figure 2.2 (c)).

Dans notre cas  $d = 16 \text{ nm}$  et en fonction de cette longueur  $d$ , on peut calculer le reste des longueurs  $X_i$  des fractions  $x_i$  des quatre molécules TC illustrées sur la figure 2.2 (b) par la formule suivante :

$$X_i = d + (i * D) \quad (2.2)$$

Le tableau 2.1 regroupe tous les paramètres géométriques du modèle choisi de la MCM.

Paramètres géométriques	Valeur (nm)
Longueur : $L$	340
Longueur de molécule de tropocollagène : $l$	300
Rayon de modèle : $R$	2 à 2.5
Rayon de molécule de tropocollagène : $r$	0.65 à 075
Lacunes : $G$	40
Périodicité : $D$	67
Espacement transversal : $j$	1 à 3
Chevauchement : $h$	27

Tableau 2. 1. Paramètres géométriques du modèle proposé.

En phase de minéralisation, le minéral pur occupe les lacunes ou les espacements longitudinaux de longueur  $G$  et de rayon  $r$ . Après 10 jours de cette phase, l'apatite du minéral dans sa forme amorphe mélangée à d'autres substances (eau, PNC) se dépose entre les molécules TC, et remplit le reste du vide du cylindre de rayon  $R$  et de longueur  $L$ . La distribution des volumes des trois phases est calculée par les formules suivantes :

Volume total :

$$V_t = L\pi R^2 \quad (2.3)$$

Volume de collagène :

$$V_c = 2\pi r^2 \sum_{i=0}^4 (d + i * D) \quad (2.4)$$

Volume du minéral pur :

$$V_m = 5G\pi r^2 \quad (2.5)$$

Volume du minéral impur :

$$V_{ipm} = V_t - (V_c + V_m) \quad (2.6)$$

## 2.2. Modélisation par éléments finis

La simulation du modèle 3D de la MCM précédemment présenté à été effectuée par le logiciel élément finis ABAQUS/Standard. Vu la complexité de la géométrie et l'arrangement particulier des molécules TC, des éléments de maillage triédriques ont été utilisés pour obtenir un maillage uniformément réparti sur toute la structure. Pour les conditions aux limites

appliquées, certaines hypothèses ont été prises en considération : (i) la MCM conserve sa forme cylindrique pendant le chargement élastique, (ii) le mouvement est constant dans la direction axiale des surfaces inférieures et supérieures, en raison de la périodicité le long de cette direction et (iii) le déplacement est uniforme dans la direction radiale pour tous les nœuds sur la surface extérieure de la MCM. La surface droite de la microfibrille (Figure 2.6) a été encadrée et une force uniaxiale ( $F$ ) a été appliquée sur la surface de gauche le long de l'axe des molécules TC. Ci-dessous, la figure 2.3 montre les trois modèles de microfibrille (i) microfibrille de collagène (modèle TC), (ii) microfibrille de collagène avec du minéral dans les gaps (modèle MG) et (iii) microfibrille de collagène totalement minéralisée MCM (modèle ME). Ce choix des modèles est basé sur l'ordre chronologique du processus de minéralisation de la microfibrille.

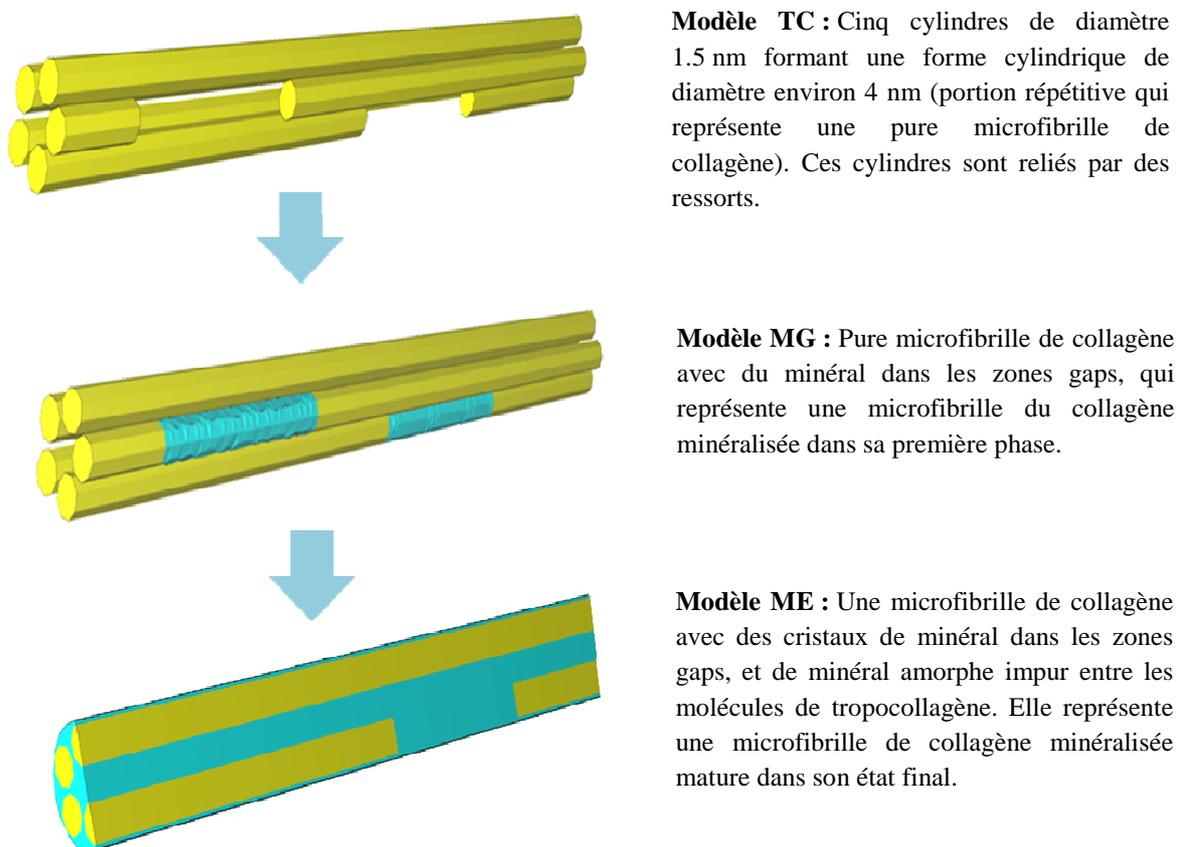


Figure 2. 3. Portion du modèle 3D EF adopté pour la simulation de comportement mécanique MCM.

Cette étude se concentre essentiellement sur le comportement élastique et l'initiation de la rupture de la MCM dans le régime des petites déformations ( $\epsilon < 5\%$ ). La plasticité et la rupture ne sont pas étudiées dans ce travail. On considère donc les comportements

mécaniques suivants des constituants élémentaires (collagène (TC), minéral (HA) et cross-links) :

**Molécule TC** : considérée comme un matériau avec comportement élastique linéaire isotrope (cf. Chapitre 1).

**Minéral** : matrice rigide et extrêmement fragile, présentant un comportement élastique isotrope (cf. Chapitre 1).

Les propriétés mécaniques du minéral et du collagène utilisées dans cette étude sont regroupées dans le tableau 2.2.

	Module de Young (GPa)	Coefficient de Poisson	Résistance limite à la traction (GPa)
Collagène	0.5 ; 1.25 ; 2 ; 2.7	0.35	144.7
Minéral	62.75 ; 114 ; 150 ; 170	0.27	52.2

Tableau 2. 2. Propriétés mécaniques du minéral et du collagène.

**Cross-links** : ce sont des éléments de connexion modélisés par des éléments élastiques linéaires (ressorts), le comportement et la modélisation par éléments finis des cross-links sont détaillés dans la section suivante.

### 2.2.1. Modélisation des cross-links

D'un point de vue EF, des éléments ressorts peuvent être utilisés pour relier les molécules TC. Les propriétés rhéologiques des ressorts ont été calibrées et calculées avec des données expérimentales de [UZEL et al, 2011]. Uzel et al. [UZEL et al, 2011] ont proposé un modèle rhéologique non-linéaire (Figure 2.4(b)) des cross-links du collagène. Le comportement mécanique proposé comprend trois régimes : (i) un régime élastique, (ii) une réponse retardée en raison de la désagrégation des télépeptides qui forment les cross-links et (iii) un régime de frottement qui représente le glissement intermoléculaire.

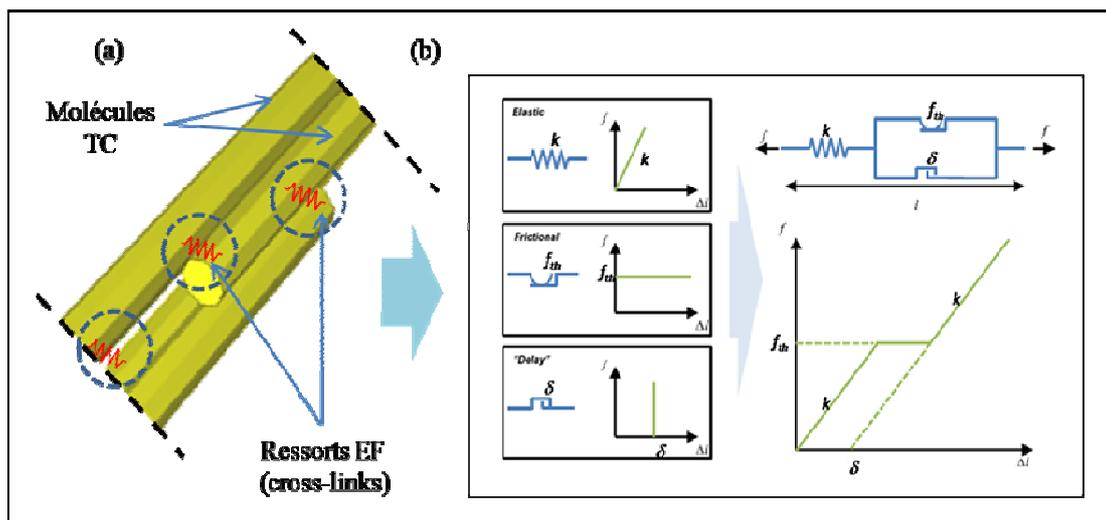


Figure 2. 4. Illustration de la modélisation EF des cross-links, (a) représentation des cross-links, (b) modèle rhéologique de comportement mécanique des cross-links [UZEL et al, 2011].

Comme annoncé précédemment, cette étude concerne seulement le régime élastique de la MCM et l'initiation de sa rupture, par conséquent on considère que les cross-links ont un comportement élastique linéaire. La raideur  $k_{cr}$  de ces éléments élastiques « ressorts » est donnée par l'équation (2.7):

$$k_{cr} = 17Kcal/mol/A^2 = 1181,143. 10^{-11}N/nm \quad (1kcal/mol/A \approx 69,48 \text{ pN}) \quad (2.7)$$

Les paramètres rhéologiques des ressorts ont été calibrés sur la base des études mentionnées dans le tableau 2.3.

	Valeur	Références
Raideur $k_{cr}$ (N/nm)	1181.143e-11	[BARKAOUI et HAMBLI, 2011]
Paramètre de frottement (pN)	466	[BUEHLER et al, 2008]
Paramètre de réponse $\delta$ (nm)	10	[UZEL et al, 2011]

Tableau 2. 3. Paramètres rhéologiques des cross-links.

La MCM a été sollicitée en traction et en compression. En raison de la grande longueur de la microfibrille par rapport au diamètre (340/4), une portion de la MCM, composée de 35000 éléments tétraédriques, est représentée sur la figure 2.5 avec les conditions aux limites appliquées en traction. Le maillage EF et les éléments élastiques (cross-links) ne sont pas représentés ici pour plus de clarté.

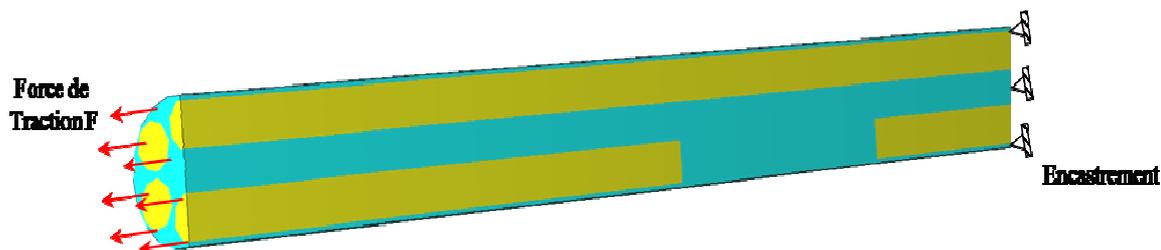


Figure 2. 5. Les conditions aux limites de la simulation en traction de la MCM.

Les conditions aux limites de la simulation numérique de compression sont illustrées sur la figure 2.6. Une force de compression est appliquée sur la surface gauche, la surface droite est encastree. Une ligne de la surface extérieure de microfibrille a été bloquée pour éviter un déplacement latéral.

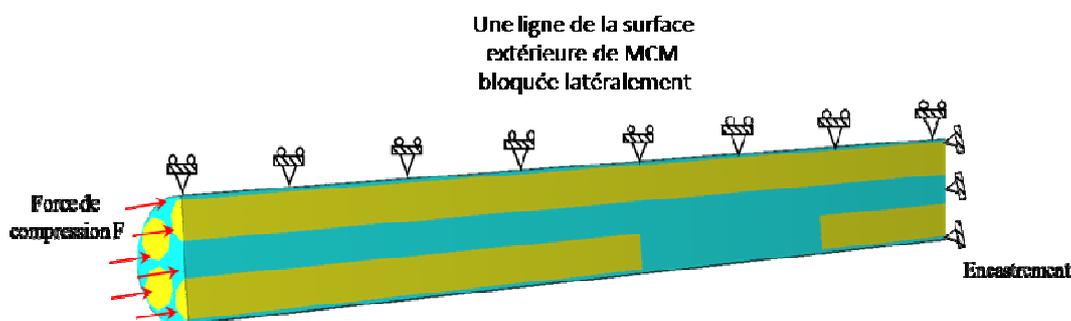


Figure 2. 6. Les conditions aux limites de la simulation en compression de la MCM.

En se basant sur la théorie des poutres, le comportement d'une longue structure de faible section (comme la MCM) peut être régi par des effets de flambement. Hambli et Barkaoui [HAMBLI et BARKAOU, 2012] ont pris en compte les effets de flambage dans la simulation de la MCM en compression. La force critique de flambement dans le cas d'une MCM à extrémité fixe peut être exprimée par la relation d'Euler de flambage :

$$F_f = \frac{\pi^2 EI}{(\alpha L)^2} \quad (2.8)$$

$E$  désigne le module Young apparent de la MCM,  $I$  est le moment quadratique,  $L$  est la longueur de la MCM et  $\alpha$  est le facteur de longueur effective, une valeur dépendante du type des conditions aux limites appliquées.

La formule d'Euler montre que des MCM courtes peuvent supporter des charges de compression. Plus les MCM sont longues plus elles sont régies par l'effet de flambage. Dans notre cas, les MCMs sont regroupées à l'intérieur des faisceaux pour former les FCMs qui

sont à leur tour renforcées dans des FECMs regroupées et orientées pour former des lamelles et des ostéons dans le but de fournir une résistance à la déformation sous un chargement de compression. Par conséquent, pour étudier la rigidité des MCMs en compression, une ligne de la surface extérieure de la MCM a été bloquée latéralement pour éviter le phénomène du flambage en raison de sa longueur importante par rapport à son diamètre (Figure 2.6).

## 2.3. Évaluation des propriétés mécaniques apparentes

### 2.3.1. Évaluation du module de Young apparent

Cette étude se concentre sur la description EF et le comportement élastique des MCMs dans le régime des petites déformations. La contrainte de traction apparente appliquée à la MCM et la déformation apparente correspondante sont calculées à l'aide des équations (2.9 et 2.10):

$$\sigma_{app} = \frac{F}{A} \quad (2.9)$$

Et

$$\varepsilon_{app} = \frac{\Delta l}{l_0} \quad (2.10)$$

Avec  $A$ ,  $\Delta l$  et  $l_0$ , sont respectivement la surface apparente de la MCM, l'allongement total de MCM calculé par EF et la longueur initiale de la MCM.

Le module d'élasticité apparente de la MCM est défini comme la contrainte apparente appliquée, divisée par la déformation apparente de la MCM :

$$E_{app} = \frac{\sigma_{app}}{\varepsilon_{app}} \quad (2.11)$$

### 2.3.2. Évaluation du coefficient de Poisson

Le modèle EF a été couplé avec un programme qui calcule le coefficient de Poisson ( $\nu$ ). Le coefficient de Poisson représente le rapport entre les déformées transversale et longitudinale. Pour ce calcul, du fait que la MCM est cylindrique, la moyenne des déformations transversales ( $\varepsilon_x, \varepsilon_y$ ) a été divisée par la déformation longitudinale ( $\varepsilon_z$ ):

$$\nu = (-(\varepsilon_x + \varepsilon_y)/2) / \varepsilon_z \quad (2.12)$$

### 2.3.3. Critère d'amorçage de rupture

Il est connu que les cristaux HA confèrent à l'os sa rigidité et sa résistance, ces cristaux HA sont très rigides par rapport aux molécules TC [JEE WSS, 2001]. Dans ce travail, on suppose que la rupture du minéral (HA) conduit directement à la rupture de la MCM. La résistance à la traction de cristaux HA a une valeur d'environ 52,2 MPa [FRITSCH et al, 2009]. Quand la contrainte du minéral atteint cette valeur critique, on considère que la MCM atteint sa valeur de contrainte à la rupture.

### 2.3.4. Calcul de capacité d'amortissement

La capacité d'amortissement est une quantité sans dimension. Elle exprime la capacité d'un matériau à dissiper l'énergie vibratoire. Un matériau chargé élastiquement avec une contrainte  $\sigma$  emmagasine une énergie par unité de volume :

$$U = \int_0^\varepsilon \sigma d\varepsilon = \frac{1}{2} E\varepsilon^2 \quad (2.13)$$

En un cycle de chargement - déchargement, il dissipe une énergie (Figure 2.7) :

$$\Delta U = \oint \sigma d\varepsilon \quad (2.14)$$

La capacité d'amortissement est:

$$\eta = \Delta U / 2\pi U \quad (2.15)$$

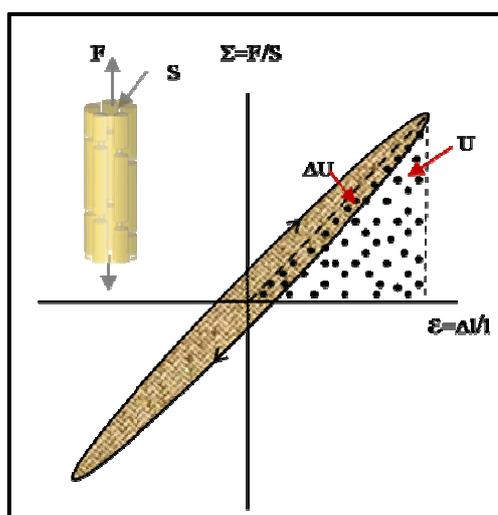


Figure 2. 7. Énergie élastique et capacité d'amortissement.

Avec le modèle 3D proposé pour la MCM, on a étudié le comportement mécanique de la MCM en traction et en compression et on a estimé ses propriétés mécaniques apparentes. Ce modèle a aussi été utilisé pour réaliser une étude paramétrique afin de mettre en évidence l'effet des propriétés des constituants élémentaires (minéral, TC et cross-links) sur le comportement mécanique et les propriétés apparentes de la MCM. Les résultats de cette étude seront présentés dans la section résultats.

### 3. Modélisation par éléments finis de la fibrille de collagène minéralisée

Le groupement longitudinal et latéral des MCMs entraînera la formation de la FCM. Ces FCMs ont une forme cylindrique [PARRY et CRAIG, 1984] (cf. chapitre 1). Il est difficile d'identifier leurs longueurs exactes parce qu'elles ont tendance à fusionner [BIRK et al. 1991]. Contrairement aux anciens travaux qui considèrent que la FCM est un matériau composite formé par une matrice de collagène renforcée par des nanocristaux HA, dans cette étude on considère que la FCM est un matériau composite, composé d'une matrice du minéral homogénéisée renforcée par des MCMs connectées entre elles par des cross-links. La majorité des modélisations numériques des FCMs utilisent le modèle 2D proposé par [JÄGER et FRATZL ,2000] comme référence. Yuan et al. [YUAN et al, 2011] sont les seuls qui ont proposé un modèle 3D pour étudier le comportement mécanique des FCMs basé sur une illustration 3D de Jager et Fratzl [JÄGER et FRATZL ,2000]. Les hypothèses prises en compte dans ces modélisations sont les mêmes que précédemment : pas de sous-structure des fibrilles, pas de minéral hors des gaps, pas de cross-links et pas de considération de PNC.

Vu la présentation du modèle Jager et Fratzl [JÄGER et FRATZL ,2000] (composite : matrice de collagène renforcée par des cristaux de minéral) et vu que les cross-links sont des ingrédients de collagène qui connectent les molécules TC et les MCMs, la modélisation de ces éléments est impossible. Par conséquent, en admettant l'existence des microfibrilles et le rôle important des cross-links, on propose dans cette étude une représentation 3D de la FCM différents des modèles existants.

#### 3.1. Modélisation par éléments finis

Dans le présent travail, on considère que la FCM est un matériau composite composé d'une matrice minérale et de MCMs connectées par des cross-links. En raison des limitations des approches existantes, un modèle EF 3D de la structure FCM a été proposé. Il permet la

modélisation des cross-links et tient compte de l'existence et de la géométrie de la sous-structure MCM dans les FCMs.

### 3.1.1. Géométrie de modèle 3D

Dans cette modélisation, on considère que les MCMs sont régulièrement réparties dans une matrice du minéral pour former une FCM de forme cylindrique et de diamètre supérieur à 200 nm. On propose de représenter la FCM par une portion symétrique et répétitive (VER 3D) de forme carrée. La largeur de ce carré est de l'ordre de  $(1/20)^e$  de diamètre d'une FCM (200 à 500 nm), c'est pourquoi la représentation d'une forme cylindrique par une forme carrée reste acceptable (Figure 2.8).

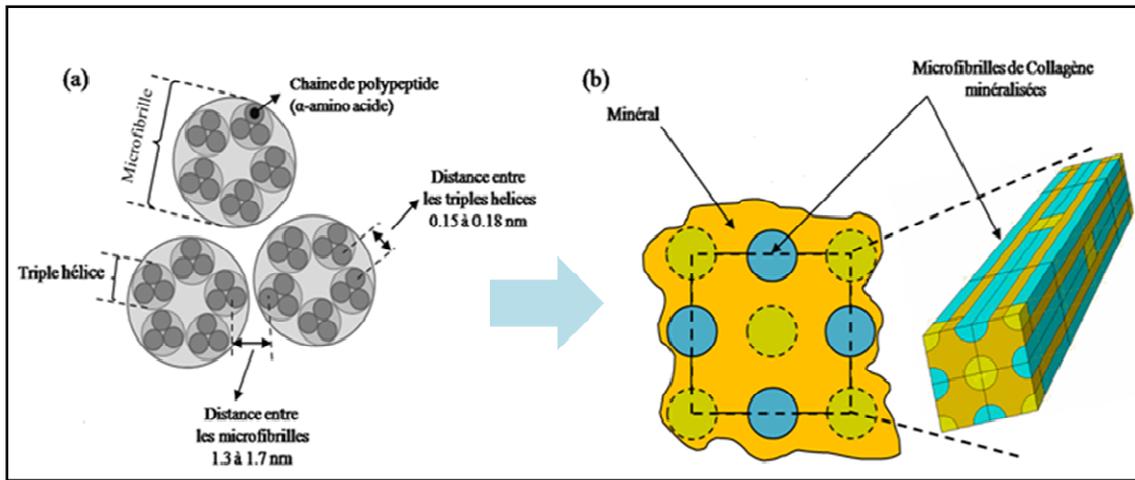


Figure 2. 8. Nouveau modèle 3D éléments finis de FCM, (a) regroupement des MCMs en FCM, (b) modèle 3D carré des éléments finis de FCM.

Les fractions volumiques du minéral sont variées et calculées par les équations suivantes :

$$V_m = V_t - V_{mf} \quad (2.15)$$

$$V_t = l^2 * L \quad (2.16)$$

$$V_{mf} = 4\pi L_{mf} \left(\frac{d}{2}\right)^2 \quad (2.17)$$

Avec  $V_m$  volume de la phase minéral,  $V_{mf}$  volume de la phase microfibrille et  $V_t$  volume total de la FCM.

Les paramètres mécaniques et géométriques du modèle 3D de FCM utilisés pour cette étude sont regroupés dans le tableau 2.4.

	Paramètres	valeurs
<b>Géométrie</b>	Longueur de microfibrille $L_{mf}$ (nm)	400
	Diamètre de microfibrille $d_f$ (nm)	4.4
	Longueur de modèle $L$ (nm)	440, 435, 432.5, 430
<b>Mécanique</b>	Module de Young de minéral (GPa)	150, 114, 62.75
	Coefficient de Poisson de minéral	0.27
	Module de Young de microfibrille (GPa)	0.8, 1, 1.2
	Coefficient de Poisson de microfibrille	0.28

Tableau 2. 4. Paramètres géométriques et mécaniques du modèle 3D de la FCM.

### 3.1.2. Modélisation par élément finis

Dans cette étude, nous considérons le volume élémentaire répétitif (VER 3D) d'une forme carrée de la FCM (Figure 1.9) précédemment décrite, pour effectuer une simulation par la méthode des EF en utilisant le logiciel ABAQUS. Le modèle est constitué d'environ 26,000 éléments tétraédriques linéaires de type C3D4. Pour les conditions aux limites, certaines hypothèses ont été considérées : (i) la FCM conserve sa forme rectangulaire pendant le chargement élastique, (ii) il y a un mouvement constant dans la direction axiale des surfaces droite et gauche, en raison de la périodicité le long de cette direction et (iii) un déplacement uniforme dans la direction radiale pour tous les nœuds sur la surface extérieure de la FCM. Vu le manque d'informations et la complexité de modélisation, le glissement à l'interface entre les deux phases (microfibrilles et minéral) a été négligé. La surface droite de la FCM a été encadrée et une force uniaxiale ( $F$ ) a été appliquée sur la surface de gauche le long de l'axe MCMs.

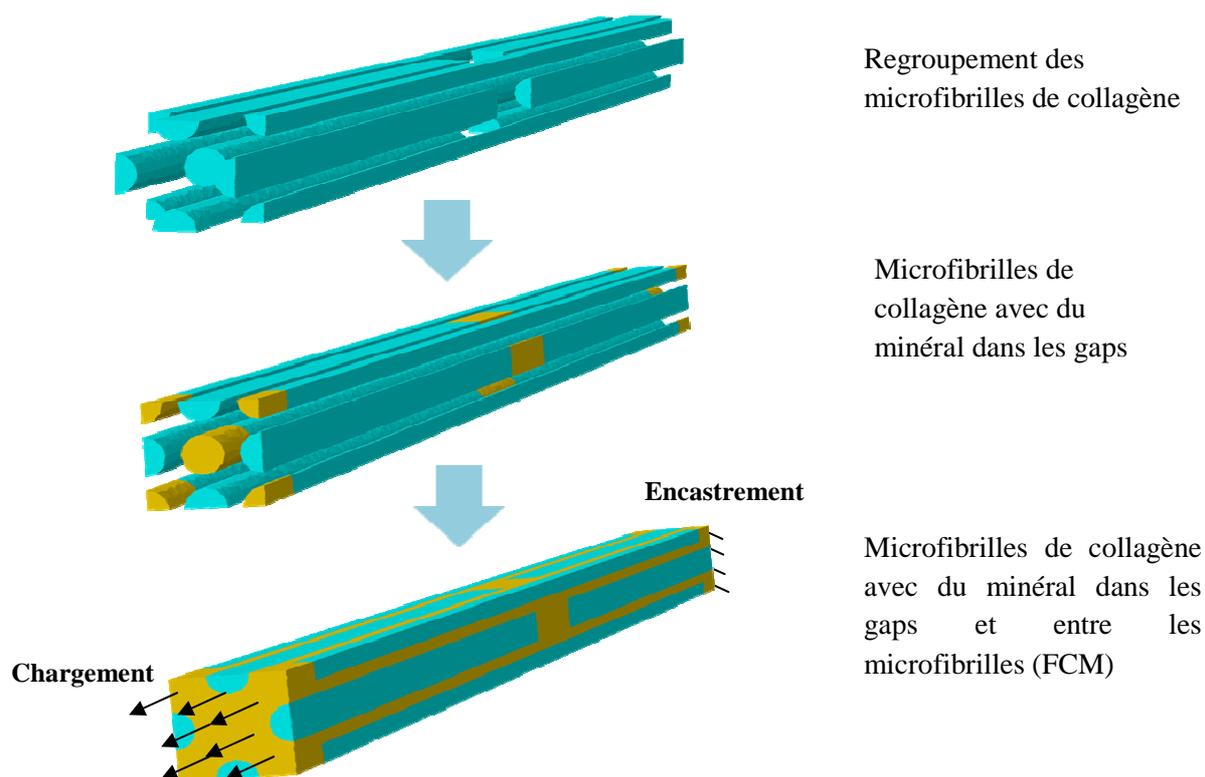


Figure 2. 9. Modèle EF 3D adopté pour la simulation de comportement mécanique de la FCM.

Le VER 3D de la FCM a été simulé en traction par la méthode des éléments finis pour modéliser le comportement mécanique de la FCM. Une étude paramétrique a été réalisée sur ce modèle 3D de la FCM pour étudier l'incidence de quelques paramètres mécaniques et géométriques liés aux constituants principaux de la FCM (nombre de cross-links, module de Young du minéral, fraction volumique du minéral et module de Young de la MCM, etc.). Les résultats de cette étude paramétrique de la FCM seront présentés dans la section résultats.

### 3.1.2. Évaluation des propriétés mécaniques apparentes

Les propriétés mécaniques apparentes de la FCM ont été déterminées de la même manière que celles de la MCM, en utilisant les formules des équations (2.9), (2.10) et (2.11) (2.12) pour évaluer les propriétés élastiques apparentes. On applique aussi le même critère d'amorçage de la rupture pour déterminer la valeur de la contrainte au début de la rupture.

## 4. Modélisation 3D de la fibre de collagène minéralisée

### 4.1. Géométrie du modèle

La FECM est une forme cylindrique de diamètre 1 à 5  $\mu\text{m}$  formée par une matrice de minéral renforcée par des FCMs. L'échelle EFCM représente l'échelle de transition entre la structure nanoscopique et microscopique. De point de vue structurel, les FECMs ont la même organisation géométrique que les FCMs avec des propriétés et des dimensions différentes (Figure 2.10). Au niveau de l'échelle de la FCM, on a remarqué que l'effet de cross-link diminue avec l'augmentation des dimensions du modèle, par conséquent l'effet de ce dernier n'a pas été étudié à cette d'échelle. Les constituants élémentaires du modèle 3D de FECM sont donnés par :

- **Une matrice** constituée du minéral dans sa forme cristalline dans les zones de gap et le minéral dans sa forme amorphe dans les vides entre les FCMs. Pour la clarté de l'étude, cette matrice est considérée comme une phase homogène d'apatite du minéral.
- **Un renfort** constitué par des FCMs de diamètre d'environ 100 nm et de longueur variable.

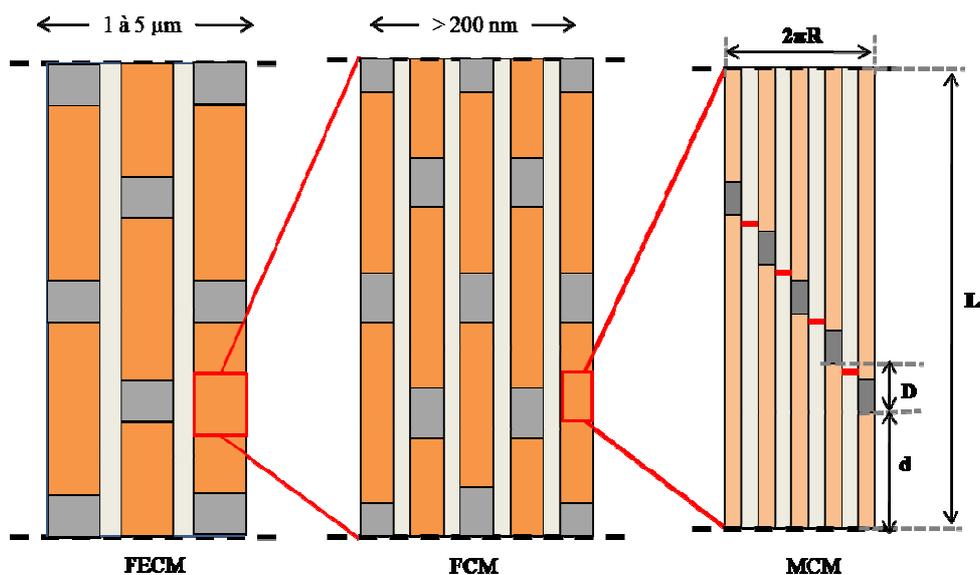


Figure 2. 10. Illustration 2D de l'ultrastructure osseuse composée de FECMs, FCMs et MCMs.

Les paramètres mécaniques et géométriques du modèle 3D de la FECM utilisés pour cette étude sont regroupés dans le tableau 2.5.

	Paramètres	valeurs
<b>Géométrie</b>	Longueur de fibrille (nm)	200
	Diamètre de fibrille $d$ (nm)	100
	Longueur de modèle (nm)	440
	Largeur du modèle (nm)	202, 203, 204
<b>Mécanique</b>	Module de Young de minéral (GPa)	150, 114, 62.75
	Coefficient de Poisson de minéral	0.27
	Module de Young de fibrille (GPa)	36, 60, 110
	Coefficient de Poisson de microfibrille	0.28

Tableau 2. 5. Paramètres géométriques et mécaniques du modèle 3D de la fibre.

## 4.2. Modélisation par élément finis

La modélisation par EF de la FECM est exactement la même que pour les FCMs, même géométrie avec des propriétés mécaniques et des dimensions différentes. Cette simulation est réalisée avec les mêmes conditions aux limites et avec les mêmes hypothèses. Une étude paramétrique a été également effectuée pour étudier l'influence des paramètres mécaniques et géométriques des constituants sur les propriétés mécaniques apparentes de la FCM.

## 5. Modélisation multiéchelle de l'ultrastructure par réseaux de neurones

### 5.1. Méthode des Réseaux de Neurones (RN)

#### 5.1.1. Définition et historique

Les réseaux de neurones sont composés d'éléments simples (neurones) fortement connectés, fonctionnant en parallèle. Ces éléments ont été inspirés du système nerveux biologique. Comme dans la nature, le fonctionnement du réseau de neurones est influencé par la connexion des éléments entre eux. Chaque élément calcule une sortie unique sur la base des informations qu'il reçoit. La première apparition de cette méthode date de 1890 ; on la doit à W. James, célèbre psychologue américain, qui a introduit le concept de mémoire associative et proposé la loi de fonctionnement de l'apprentissage par les réseaux de neurones, connue plus tard sous le nom de loi de Hebb. Cette méthode a évolué et a ensuite été utilisée dans plusieurs domaines. En 1943, J. Mc Culloch et W. Pitts ont proposé le premier modèle de neurone biologique [DAVALO et NAIM, 1993]. En 1949, D. Hebb, physiologiste américain explique le conditionnement chez l'animal par les propriétés des neurones. En 1958, le psychologue F. Rosenblatt a développé le modèle du perceptron [ROSENBLATT, 1958]. Il s'agit d'un réseau de neurones, capable d'apprendre à différencier des formes simples et à calculer certaines fonctions logiques. En 1982, Hopfield a démontré l'intérêt des réseaux

entièrement connectés [DAVALO et NAIM, 1993]. Parallèlement, Werbos a conçu un mécanisme d'apprentissage pour les réseaux multicouches de type perceptron (la rétro-propagation). Cet algorithme permet de propager l'erreur vers les couches cachées. Depuis ces travaux, la méthode des réseaux de neurones a été appliquée dans différents domaines scientifiques : aérospatial (pilotage automatique, simulation du vol, etc.), automobile (système de guidage automatique, etc.), défense (guidage de missile, suivi de cible, reconnaissance du visage, radar, sonar, lidar, traitement du signal, compression de données, suppression du bruit, etc.), électronique (prédiction de la séquence d'un code, vision machine, synthétiseur vocal, modèle non linéaire, etc.), finance (prévision du coût de la vie), télécommunications (compression de données, etc.). Les réseaux neurones ont été largement employés dans l'analyse des problèmes de la science et de la technologie [TOPPING et BAHREININED, 1992, JENKINS, 1997, RAFIQ et al, 2011, HAMBLI et al, 2006, CHAMEKH et al, 2007]. Hambli et al. [HAMBLI et al, 2011] ont appliqué cette méthode à des études multiéchelle sur l'os.

### 5.1.2. Structure des réseaux de neurones

Du point de vue modélisation mathématique, on peut définir un réseau de neurones artificiel par les quatre éléments suivants [CHAMEKH et al, 2007] : (i) La nature des entrées et des sorties, (ii) La fonction d'entrée totale qui définit le prétraitement effectué sur les entrées, (iii) La fonction d'activation du neurone qui définit son état en fonction de son entrée totale et (iv) La fonction de sortie qui calcule la sortie du réseau en fonction de son état d'activation.

Il existe deux types de réseaux de neurones : des réseaux non bouclés et des réseaux bouclés :

**Réseau de neurones non bouclé :** un réseau de neurones non bouclé est représenté graphiquement par un ensemble de neurones connectés entre eux, l'information circulant des entrées vers les sorties dans un seul sens "sans retour" [CHAMEKH et al, 2007] (Figure 2.11(a)). Les réseaux non bouclés à couche sont structurés de manière telle que les neurones appartenant à une même couche ne sont pas connectés entre eux, chacune des couches recevant des signaux de la couche précédente, et transmettant le résultat de ses traitements à la couche suivante. Les deux couches extrêmes correspondent à la couche d'entrée qui reçoit ses entrées du milieu extérieur d'une part, et à la couche de sortie qui fournit le résultat des traitements effectués d'autre part. Les couches intermédiaires sont appelées couches cachées, leur nombre est variable. Les réseaux de neurones non bouclés à couches dont les neurones

cachés ont une fonction d'activation sigmoïde, sont souvent appelés des perceptrons multicouches (ou MLP pour Multi-Layer Perceptron) [CHAMEKH et al, 2007].

**Réseau de neurones bouclé :** un réseau de neurones bouclé est schématisé par un graphe des connexions cyclique. Lorsqu'on se déplace dans le réseau en suivant le sens des connexions, il est possible de trouver au moins un chemin qui revient à son point de départ. Ainsi, un retard entier, multiple de l'unité de temps choisie, est attaché à chaque connexion d'un réseau de neurones bouclé. La figure 2.11(b) représente un exemple de réseau de neurones bouclé. Les chiffres dans les carrés indiquent le retard attaché à chaque connexion, exprimé en multiple de l'unité de temps.

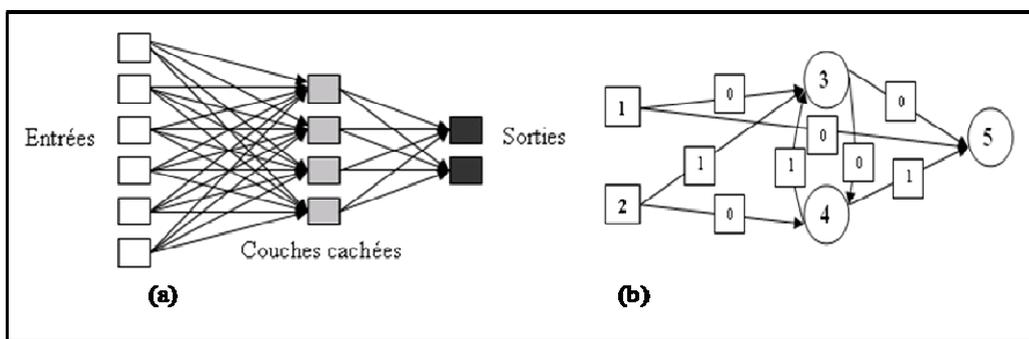


Figure 2. 11.Types de réseaux de neurones: (a) Structure d'un réseau de neurones non bouclé, (b) un réseau de neurones bouclé à deux entrées.

### 5.1.3. Apprentissage des réseaux de neurones

L'apprentissage est une phase du développement d'un réseau de neurones durant laquelle le comportement du réseau est modifié jusqu'à l'obtention du comportement désiré. L'apprentissage neuronal fait appel à des exemples de comportement. On distingue deux types d'apprentissage : un apprentissage « supervisé » et un apprentissage « non supervisé » [CHAMEKH et al, 2007].

### 5.1.4. Fonctionnement d'un réseau de neurones

Un neurone artificiel fait une somme pondérée des potentiels d'actions qui lui parviennent (chacun de ces potentiels est une valeur numérique qui représente l'état du neurone qui l'a émis), puis s'active suivant la valeur de cette sommation pondérée. Si cette somme dépasse un certain seuil, le neurone est activé et transmet une réponse (sous forme de potentiel d'action) dont la valeur est celle de son activation. Si le neurone n'est pas activé, il ne transmet rien.

Parmi les algorithmes utilisés pour construire des réseaux de neurones et calculer les erreurs on trouve : l'algorithme du gradient total, l'algorithme du gradient stochastique (LMS) et l'algorithme de rétro-propagation des erreurs.

L'algorithme de rétro-propagation est souvent utilisé pour calculer l'erreur dans un réseau de neurones. C'est un algorithme de gradient itératif conçu pour calculer le poids des connexions, en minimisant le nombre total d'erreurs quadratiques moyennes entre la sortie réelle du réseau multicouche et la sortie désirée. En particulier, les poids sont initialement choisis de façon aléatoire et la règle consiste à comparer la valeur de sortie connue et désirée avec la valeur de sortie de calcul, en utilisant l'ensemble actuel de coefficients de pondération et de seuil.

#### 5.1.5. Algorithme RN adopté

Hambli et al. [HAMBLI et al, 2011] ont développé un algorithme RN pour réaliser une modélisation multiéchelle du remodelage osseux. Ils ont utilisé la méthode de gradient total (équation 2.18) pour la construction des réseaux de neurones et la méthode de rétro-propagation pour calculer l'erreur.

$$V_m = \sum_{i=1}^L w_{im} x_i + b_i \quad (2.18)$$

avec  $w_{im}$  pour les poids de réseaux,  $x_i$  les sorties des neurones de la couche précédente  $v_m$ ,  $b_i$  la valeur seuil pour produire une sortie.

La fonction d'activation est la sigmoïde donnée par l'équation suivante :

$$f(v_m) = 1/(1 + e^{(-\beta v_m)}) \quad (2.19)$$

où  $\beta$  est un paramètre définissant la pente de la fonction.

En résumé, l'application de calcul de réseaux de neurones RN peut être décrite par les étapes suivantes (Figure 2.12):

- Construire l'architecture de RN.
- Préparer une base de données pour l'apprentissage de RN.
- Réaliser l'apprentissage de RN.

- Appliquer l'apprentissage de RN pour la prédiction : le temps d'exécution est de quelques secondes.

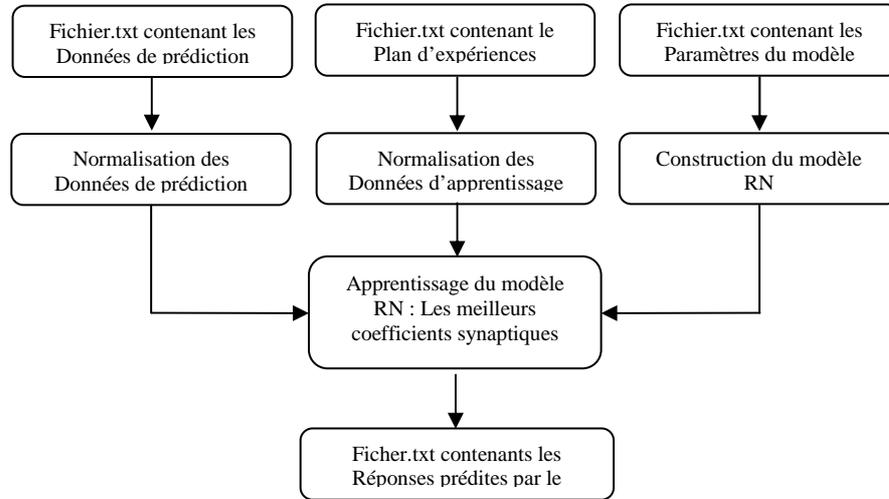


Figure 2. 12. Schéma de fonctionnement de programme RN.

Dans cette étude, on utilise le même programme pour réaliser la modélisation multiéchelle de l'ultrastructure osseuse. On a construit un algorithme de trois blocs RN de telle sorte que les sorties du premier bloc alimentent le bloc suivant.

## 5.2. Modélisation multiéchelle

Le calcul multiéchelle consiste en l'assemblage en série des 3 RN (Figure 2.13). On alimente le RN par des entrées (module de Young de collagène, module de Young de minérale, nombre de cross-links, etc.). Le RN1 effectue le calcul représentant le comportement de la MCM et fournit au RN2 les propriétés apparentes du MCM. Le RN2 traite les informations du RN1 et effectue un calcul représentant le comportement de la FCM. À son tour, le RN2 fournit des résultats (propriétés apparentes de la FCM) au RN 3. Ce dernier calcule les propriétés apparentes de la FECM. Le temps de calcul est de l'ordre d'une seconde.

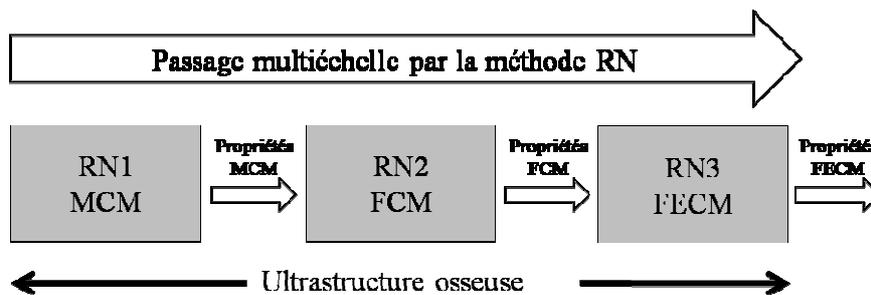


Figure 2. 13. Diagramme de passage multiéchelle par RN.

### 5.2.1. Apprentissage des blocs réseaux de neurones

#### 5.2.1.1. Microfibrille de collagène minéralisée

À ce niveau d'échelle, les résultats de la simulation numérique par la méthode des éléments finis ont été utilisés pour l'apprentissage de RN1 qui représente la MCM. La figure 2.14 montre les résultats de prédiction de RN comparés aux résultats de la modélisation par EF. Ces résultats montrent un bon accord entre les résultats EF/RN avec une très faible valeur d'erreur.

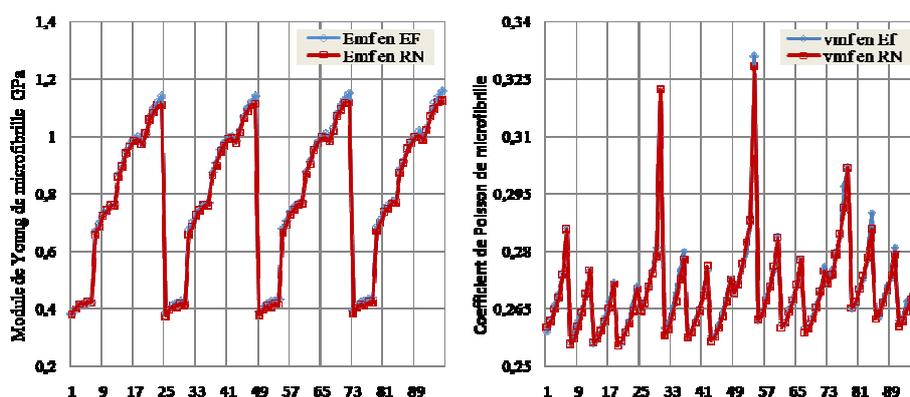


Figure 2. 14. Validation de la prédiction RN1 de la MCM.

#### 5.2.1.2. Fibrille de collagène minéralisée

De la même manière que pour les MCMs, les résultats de la modélisation 3D par éléments finis du VER 3D de la FCM ont été utilisés pour faire l'apprentissage du deuxième bloc RN2 qui modélise les FCMs. Les résultats de prédiction sont montrés sur la figure 2.15.

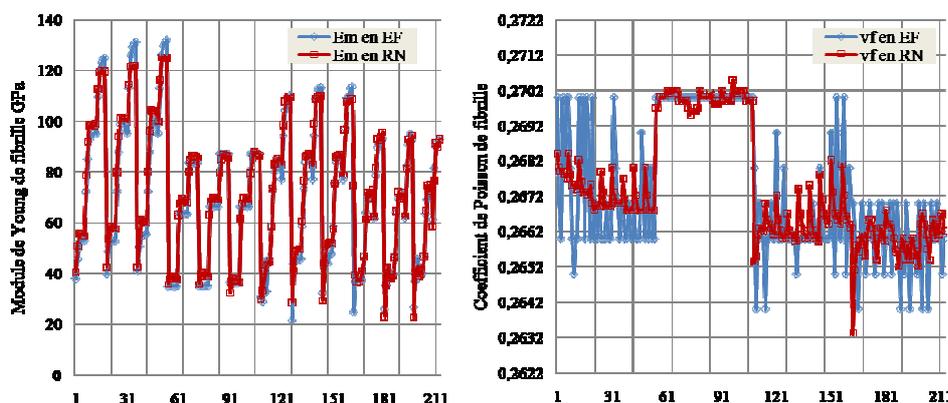


Figure 2. 15. Validation de la prédiction RN2 de FCM.

La figure 2.15 montre que les résultats de prédiction concernant le module de Young sont en accord avec les résultats de la modélisation EF, en revanche, ils sont relativement différents pour le coefficient de Poisson. Puisqu'on travaille à l'échelle nanoscopique, le coefficient de Poisson n'a pas une grande influence sur le comportement mécanique de FCM. Par conséquent, on peut considérer que les résultats de prédiction de RN2 sont acceptables.

### 5.2.1.3. Fibre de collagène minéralisée

La FECM est le troisième niveau d'échelle de l'ultrastructure de l'os. Cette échelle a été modélisée par un VER 3D comme pour la FCM. En suivant la même procédure comme pour la MCM et la FCM, les résultats de la simulation numérique 3D EF de la FECM ont été utilisés pour l'apprentissage du troisième bloc RN3. La figure 2.16 illustre la comparaison entre les résultats de la simulation numérique et la prédiction par RN3 de fibre. Les modules de Young prédits par le RN sont en accord avec ceux prédits par EF.

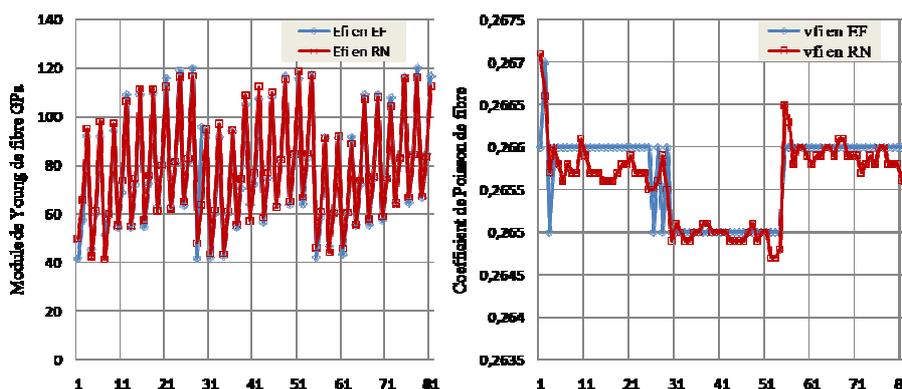


Figure 2. 16. Validation de la prédiction RN3 de FECM.

La modélisation multiéchelle de l'ultrastructure osseuse par la méthode RN sera couplée à des équations d'homogénéisation pour effectuer une modélisation multiéchelle complète de l'os cortical dans le chapitre 4.

## 6. Résultats de modélisation

### 6.1. Résultats de la modélisation par éléments finis

#### 6.1.1. Microfibrille de collagène minéralisée

Dans un premier temps, nous allons présenter les résultats de modélisation de la MCM pour étudier son comportement mécanique sous chargement de traction/compression. Il a été

rapporté que l'eau dans la phase collagène peut avoir une influence significative sur le comportement et les propriétés mécaniques de MCM [GAUTIERI et al, 2011]. Dans notre modèle l'effet de l'eau est modélisé par l'état d'hydratation des molécules de collagène [HAMBLI et BARKAOUI, 2012]. Le diamètre de la molécule de collagène à l'état hydraté est égal à 1.5 nm et celui à l'état déshydraté est égale à 1.09 nm) [FRATZL et al. 1993]. Pour chaque cas, trois simulations ont été effectuées représentant trois stades de minéralisation différents (pas, partiellement, et complètement minéralisés). Enfin, une étude paramétrique a été réalisée sur le modèle ME, afin d'étudier l'influence des propriétés mécaniques des constituants élémentaires sur les propriétés mécaniques apparentes de la MCM.

#### 6.1.1.1. Comportement mécanique en traction

Dans cette section du chapitre, on présente les résultats de simulation de la microfibrille sous chargement de traction en six différents cas : hydratée (TC, MG, ME), déshydratée (TC, MG, ME). Ces résultats ont été publiés partiellement [BARKAOUI et al, 2011, HAMBLI et BARKAOUI, 2012].

La figure 2.17 montre la répartition des contraintes principales au sein des MCMs correspondant aux six configurations. L'observation des différents contours montre une variation de la distribution des contraintes selon le degré de minéralisation et la nature de molécules TC (hydratée ou déshydratée). Ces résultats montrent que l'évolution du degré de minéralisation dans les microfibrilles de collagène mène à l'augmentation des contraintes équivalentes, causée par l'augmentation de la rigidité des microfibrilles.

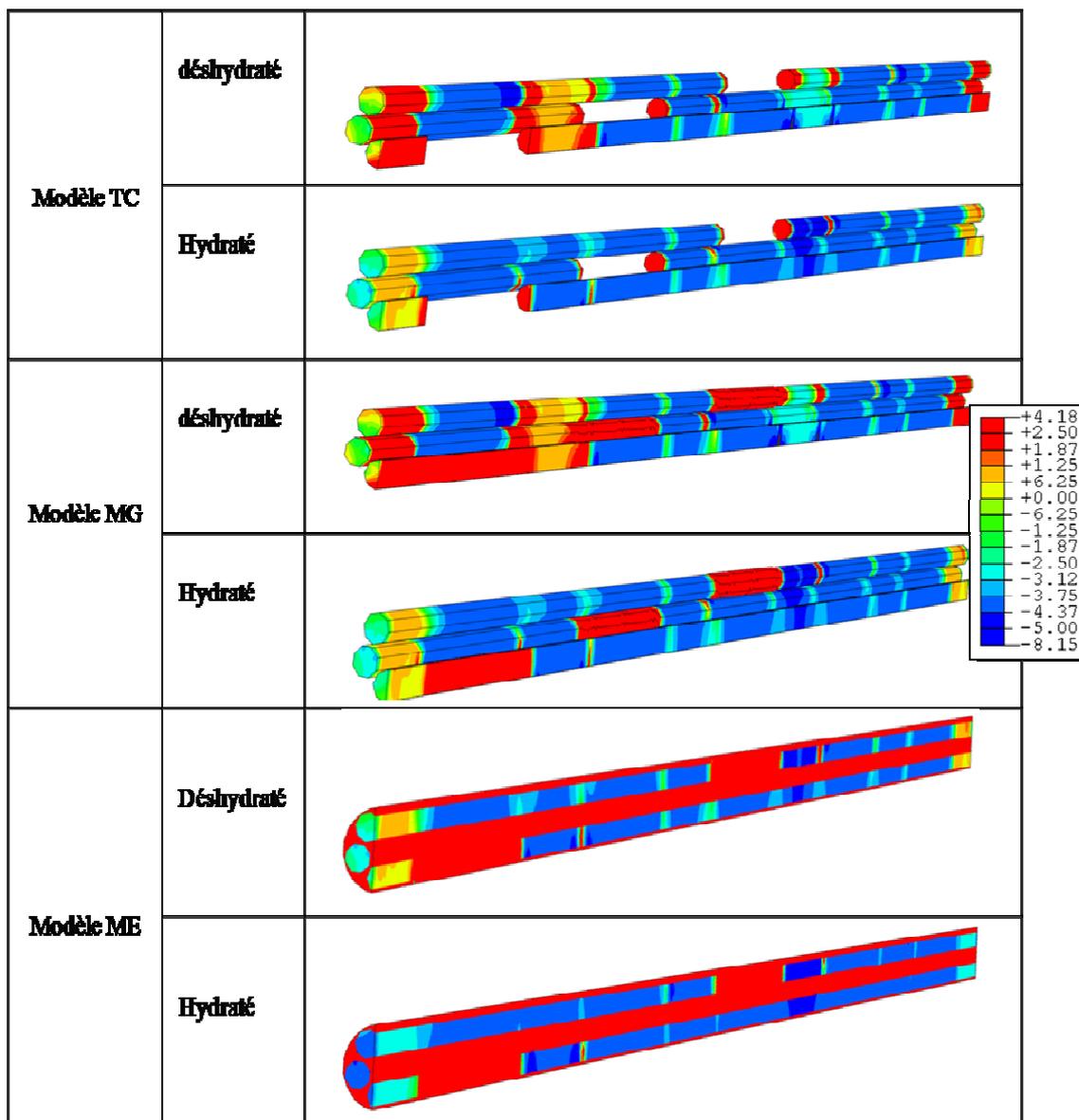


Figure 2. 17. Contours de contrainte principale (MPa) pour les trois différents modèles avec des molécules TC hydratées et déshydratées. Pour  $E_m = 114 \text{ GPa}$ , un coefficient de Poisson du minéral  $\nu_m = 0.27$ ,  $E_c = 2.7 \text{ GPa}$  et un coefficient de Poisson du collagène  $\nu_c = 0.35$ .

Les courbes contrainte-déformation prédites par les six simulations sont présentées sur la figure 2.18. Des comparaisons entre les différentes simulations TC, MG et EM (hydratée, déshydratée), montrent que les microfibrilles déshydratés sont plus rigides. Une deuxième comparaison entre les différents modèles selon le degré de minéralisation montre que l'augmentation de quantité du minéral dans la microfibrille (TC  $\rightarrow$  MG  $\rightarrow$  EM) conduit à une augmentation significative de sa rigidité.

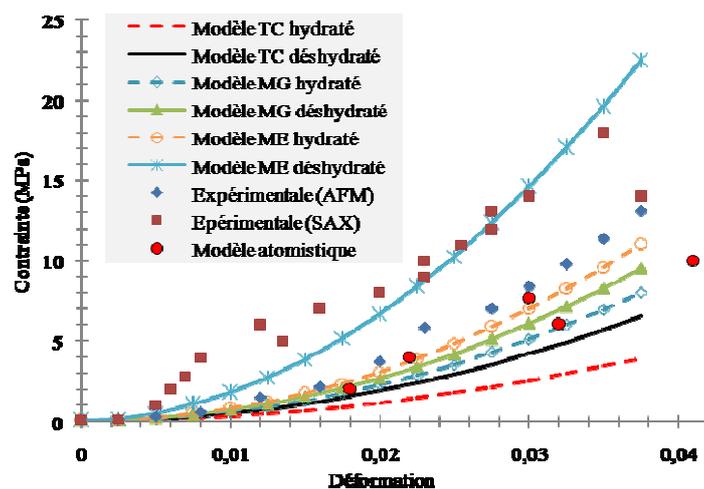


Figure 2. 18. Réponses élastiques contrainte-déformation des microfibrilles (hydraté et déshydraté) pour les différents modèles (TC, MG, ME).

Ces observations confirment les résultats de Burstein et al. [BURSTEIN et al, 1975] qui ont montré dans une étude sur l'os cortical bovin que le module de Young augmente avec le degré de minéralisation. Les résultats de Bowman et al. [BOWMAN et al, 1996] qui ont étudié le comportement de l'os cortical bovin complètement déminéralisée en traction, montrent que le module de Young en traction était beaucoup plus faible par rapport à celui de l'os cortical minéralisée.

Sur la même figure, on a tracé des courbes expérimentales (contraintes-déformations) des études réalisées sur des MCMs par d'autres méthodes : diffraction des rayons X (SAX) [SASAKI et ODJAMA, 1996], par microscopie à force atomique (MFA) [VAN DER RIJT et al. 2006, ALADIN et al, 2010] et par simulation dynamique moléculaire (DM) [GAUTIERI et al, 2011]. Une comparaison entre ces résultats montre un bon accord : Une comparaison par exemple de nos résultats de la simulation EF du modèle ME déshydratée de la MCM aux résultats expérimentaux de Sasaki et Odjama [SASAKI et ODJAMA, 1996] montre la même évolution et la même tendance de la courbe contrainte-déformation de la MCM. En revanche, une analyse générale de ces résultats, relève une grande dispersion qui peut être expliquée par la nature vivante des MCMs ou de l'os en général. Le comportement mécanique d'un tel matériau dépend de plusieurs paramètres biologiques et mécaniques (âge, activités physiques, sexe, médicament, nourriture, alcool, etc.). Il est impossible de refaire une expérience deux fois dans les mêmes conditions. La plupart des travaux sur l'os cherchent à expliquer qualitativement l'augmentation ou la baisse des propriétés mécaniques ou à identifier le rôle de quelques paramètres sur le comportement de l'os. Dans le présent travail, nous avons considéré les différents constituants élémentaires, la géométrie 3D de la microfibrille,

l'arrangement spécial et la nature des molécules TC, et les étapes de minéralisation osseuse dans le but de se rapprocher le plus possible de la réalité.

#### 6.1.1.2. Module de Young apparent en traction

La figure 2.19 montre la variation du module d'élasticité de la microfibrille selon la nature de collagène hydraté ou déshydraté et le degré de minéralisation.

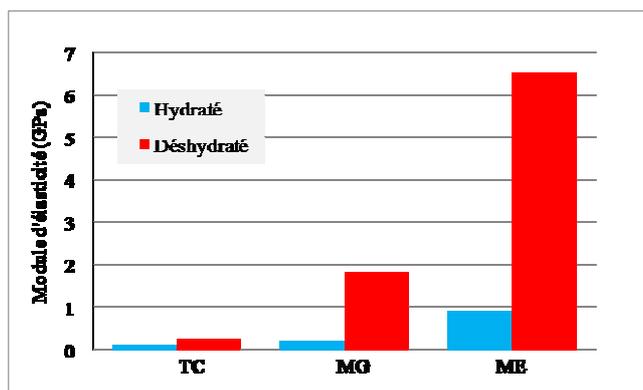


Figure 2. 19. Modules de Young apparents de la microfibrille (hydratée et déshydratée) pour les modèles (TC, MG, ME).

Cet histogramme montre que le module de Young dépend largement de l'état des molécules TC et de la teneur en minéral de la microfibrille. L'augmentation de la quantité du minéral au cours de la minéralisation mène à une augmentation du module de Young apparent de la microfibrille. Les résultats obtenus (Figure 2.19) montrent que le module de Young de la microfibrille de collagène (modèle TC) est de l'ordre de 0.25 GPa dans le cas de TC déshydraté et d'environ 0.1 GPa dans le cas de TC hydraté. Dans le cas du modèle MG, le module de Young de la microfibrille déshydratée est de 1,9 GPa. On remarque un facteur d'environ 7.3 par rapport au modèle MG hydraté (0,26 GPa). Ce rapport est presque le même dans le cas du modèle ME (6.5/0.9). Un rapport similaire de l'ordre de 6 a été observé par Gautieri et al. [GAUTIERI et al, 2011] lors de leur étude qui porte sur les propriétés nanomécaniques de la microfibrille hydratée et déshydratée par la méthode DM. Un rapport de 8.75 a été identifié expérimentalement par Van der Rijt al. [VAN DER RIJT al, 2006].

La figure 2.20 montre une comparaison entre les modules de Young de la MCM (modèle ME) dans les deux états du collagène, hydraté et déshydraté, obtenu par différentes méthodes d'analyse.

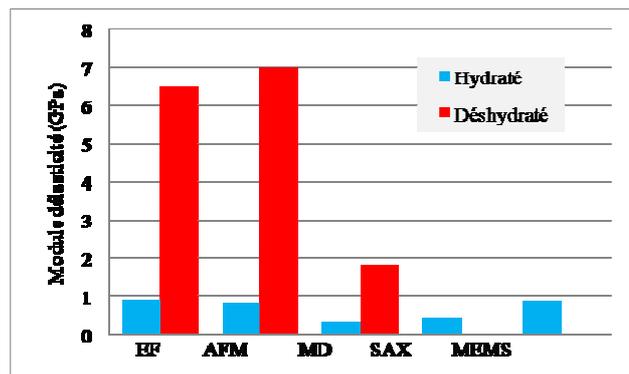


Figure 2. 20. Modules de Young de microfibrille (hydratée et déshydratée) par les méthodes des éléments finis (EF) [HAMBLI et BARKAOUI, 2012], microscopie à force atomique (AFM), dynamique moléculaire (DM), diffraction de rayons X (SAX) et MEMS (Microelectromechanical systems).

Les différentes études expérimentales et numériques montrent que la MCM en état déshydraté est plus rigide qu'en état hydraté.

### 6.1.1.3. Comportement mécanique en compression

La figure 2.21 est un exemple de réponse élastique de la MCM (modèle ME) hydratée sous chargement de compression et traction.

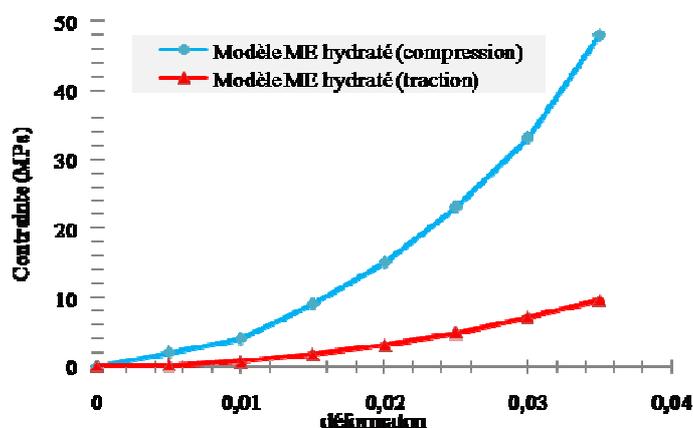


Figure 2. 21. Réponses contrainte-déformation en régime de petite déformation du modèle EM de microfibrille hydratée en traction et compression.

Il est connu que l'os est plus résistant en compression qu'en traction. Les résultats présentés (Figure 2.21) montrent que l'os à l'échelle de la MCM est plus résistant en compression qu'en traction. Pour une déformation de 0.035, la contrainte est de 9.8 MPa en traction et 48 MPa en compression.

La Figure 2.22 illustre les modules de Young de la MCM hydraté et déshydraté dans les deux cas MG et ME.

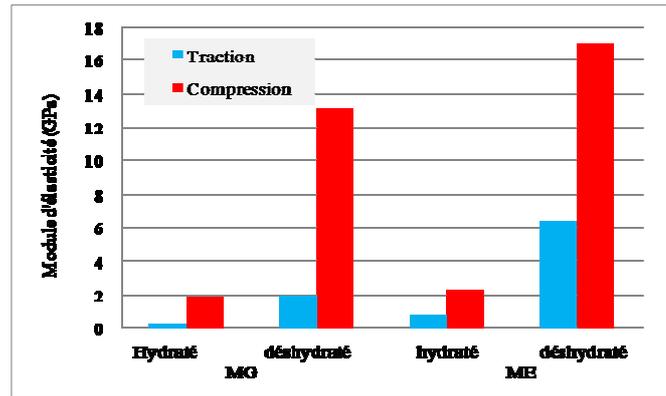


Figure 2. 22. Modules de Young en traction et en compression de microfibrille hydratée et déshydratée pour les modèles MG et ME.

L'histogramme ci-dessus montre que le module de Young de la MCM augmente en fonction de la teneur en minéral et de l'état de collagène (hydratée ou déshydratée). Il montre aussi que la microfibrille est 3 à 7 fois plus rigide en compression qu'en traction (Figure 2.22). Ces résultats confirment bien les résultats obtenus par [BUEHLER et al, 2008] qui ont étudié le comportement mécanique des FCMs. En raison du manque de données expérimentales concernant le comportement mécanique de la microfibrille en compression, la validation complète de nos modèles EF reste difficile.

#### 6.1.1.4. Effets des propriétés mécaniques des constituants élémentaires

Une étude paramétrique a été réalisée afin d'étudier l'influence des propriétés mécaniques ( $E_c$ ,  $E_m$ ), la fraction volumique de minéral et le nombre de cross-links sur le comportement mécanique et les propriétés des MCMs (modèle ME) à l'état hydraté en traction. Les conditions aux limites, les paramètres géométriques et mécaniques de modèle éléments finis proposé ont été donnés au début du chapitre.

La figure 2.23 montre l'influence des propriétés élastiques du collagène et du minéral sur le coefficient de Poisson de la MCM.

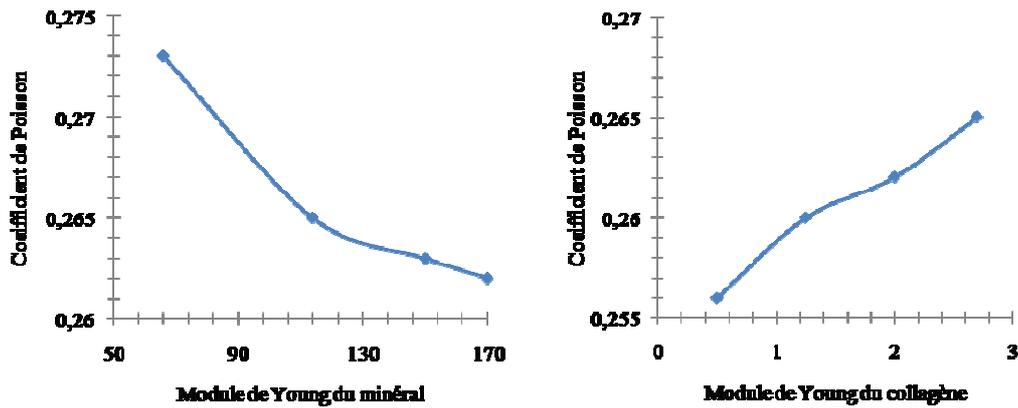


Figure 2. 23. Effets des modules élastiques de collagène et de minéral sur le coefficient de Poisson de la microfibrille de collagène minéralisée hydraté ME.

Les résultats obtenus montrent que l'augmentation du module de Young du minéral conduit à une diminution de coefficient de Poisson apparent. Cette observation peut être expliquée par le fait que le minéral est le responsable de la résistance de la MCM et de l'os en général. Par contre, l'augmentation de module de Young de collagène mène à une augmentation de coefficient de Poisson apparent, ce qui paraît logique, car le collagène confère à l'os sa ductilité. Ces résultats sont cohérents avec les résultats de la première section qui montrent que la rigidité de l'os dépend de propriétés mécaniques et de teneur du minéral.

Les figures 2.24 et 2.25 illustrent respectivement l'effet des propriétés élastiques des constituants (collagène et minéral) sur le module élastique et la contrainte à la rupture de la MCM.

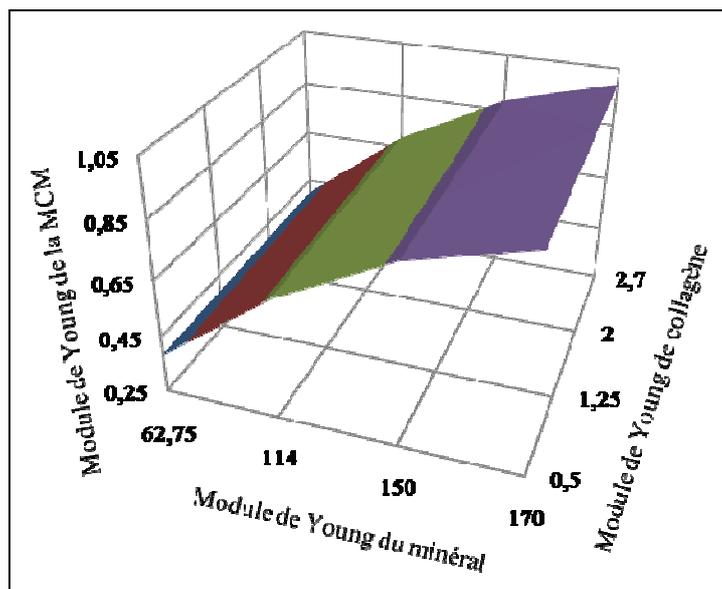


Figure 2. 24. Effet des modules élastiques des constituants (minéral et collagène) sur le module de Young de la microfibrille de collagène hydraté ME, pour un nombre du cross-links  $N=1$ .

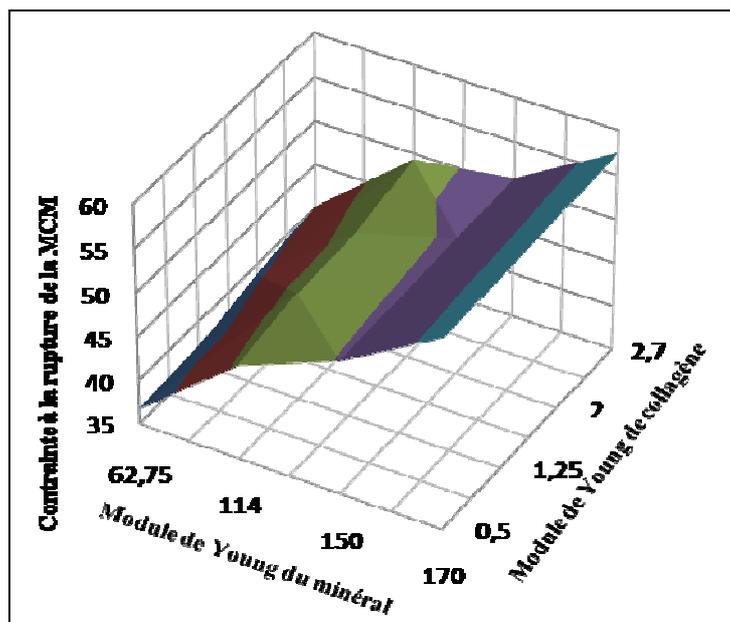


Figure 2. 25. Effet des modules élastiques des constituants (minéral et collagène) sur la résistance à la rupture de la microfibrille de collagène hydraté ME, pour un nombre du cross-links  $N=1$ .

La figure 2.24 montre qu'une augmentation d'environ 540 % du module de Young de collagène produit une augmentation d'environ 2 % de module de Young apparent de MCM. Par contre, on remarque que la rigidité de la MCM est plus influencée par les propriétés élastiques du minéral. Ces observations indiquent que le collagène a peu d'influence sur la rigidité de l'os à l'échelle de la MCM. Sur la figure 2.25, on observe que la résistance à la rupture de la microfibrille dépend des propriétés des deux constituants, minéral et collagène. Mais l'influence du minéral reste plus importante que celle du collagène. Les résultats obtenus confirment les résultats de Wang et al. [WANG et al. 2001] qui suggèrent que le collagène joue un rôle important dans la résistance de l'os, mais a peu d'effet sur sa rigidité. Ils confirment aussi les résultats de Currey et al. [CUREY et al, 2003] qui montrent que le collagène dégrade la résistance et la ténacité de l'os mais pas la rigidité. Dans le reste de l'étude, le module de Young du collagène est fixé à 2.7 GPa.

La figure 2.26 illustre la variation des propriétés élastiques de la MCM. Cette figure montre que les propriétés élastiques apparentes s'accroissent avec l'augmentation du nombre de cross-links et que le coefficient de Poisson de la MCM est inversement dépendant du module de Young du minéral.

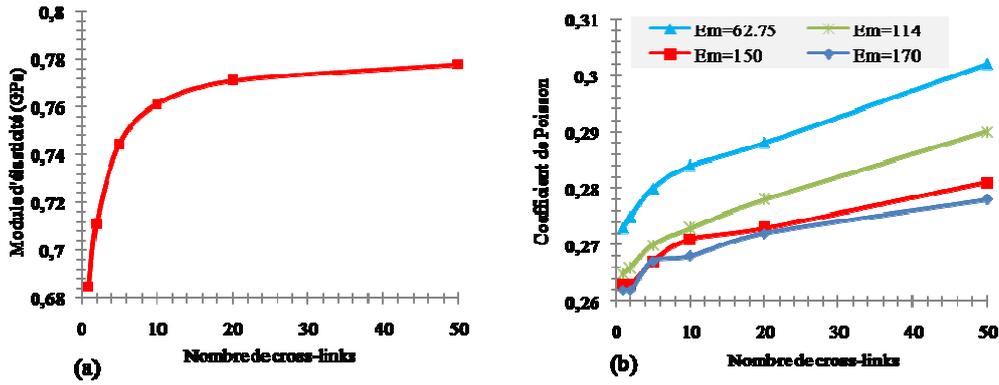


Figure 2. 26.Variations des propriétés mécaniques élastiques de la MCM hydratée en fonction de module de Young du minéral et du nombre de cross-links : (a) Module d'élasticité apparent de la MCM, (b) Coefficient de Poisson apparent de la MCM.

Les figures ci-dessous illustrent l'évolution des propriétés mécaniques à la rupture de la MCM en fonction de variation du module de Young du minéral et le nombre de cross-links N.

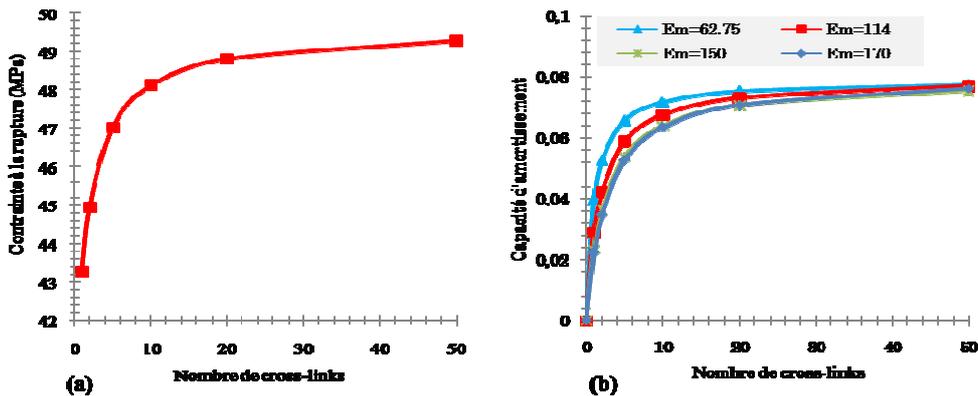


Figure 2. 27.Variations des propriétés mécaniques à la rupture de la MCM hydratée en fonction du module de Young du minéral et du nombre de cross-links : (a) Contrainte à la rupture apparente de la MCM, (b) Capacité d'amortissement de la MCM.

On observe (Figure 2.27 (a)) que la contrainte à la rupture de la MCM s'accroît avec l'augmentation du nombre du cross-links. La figure 2.27 (b) montre que la capacité d'amortissement augmente avec le nombre de cross-links et diminue avec l'augmentation du module d'élasticité du minéral.

Dans un second temps, on a réalisé des simulations pour étudier la variation de propriétés mécaniques de la MCM (modèle ME) en fonction de la variation de fraction volumique du minéral et le nombre de cross-links.

Les figures 2.28 et 2.29 montrent que la fraction volumique du minéral a un effet important sur les propriétés mécaniques de la MCM. Une augmentation de la fraction volumique du minéral conduit à l'augmentation de la rigidité (module de Young) et de la résistance (contrainte à la rupture) de la microfibrille et à une diminution de sa capacité d'absorption d'énergie (capacité d'amortissement) et de son coefficient de Poisson.

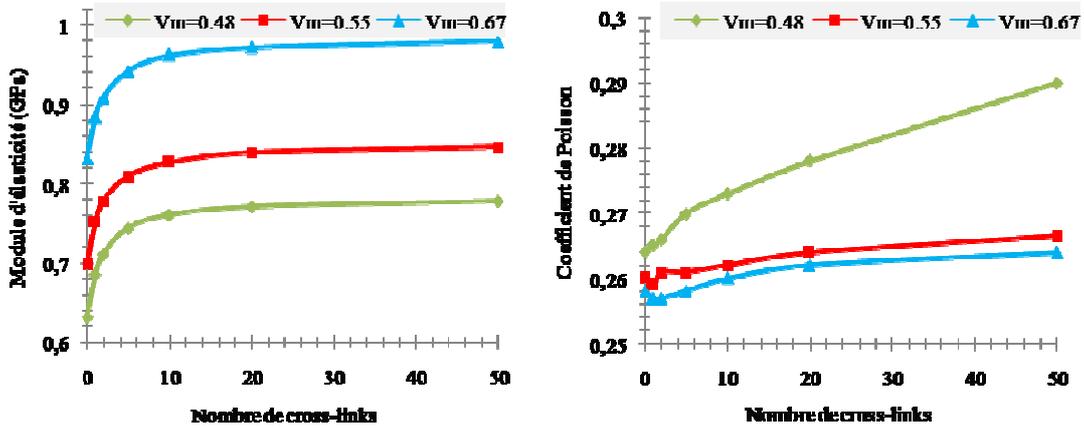


Figure 2. 28. Variations des propriétés élastiques de la MCM sous variation de fraction volumique du minéral et du nombre de cross-links.  $E_p = 2.7 \text{ GPa}$  et  $E_m = 114 \text{ GPa}$ .

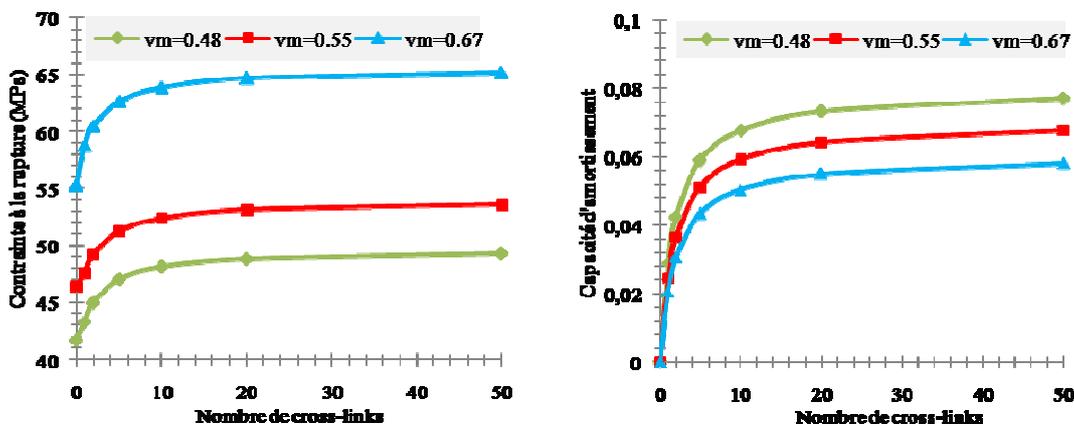


Figure 2. 29. Variation des propriétés à la rupture de la MCM sous variation de fraction volumique du minéral et du nombre de cross-links  $E_p = 2.7 \text{ GPa}$  et  $E_m = 114 \text{ GPa}$ .

Toutes les figures montrent que le nombre de cross-links a une influence remarquable. Augmenter le nombre de cross-links conduit à une importante augmentation non-linéaire de toutes les propriétés mécaniques de la MCM (module de Young, coefficient de Poisson, contrainte à la rupture et capacité d'amortissement). Cependant, on remarque sur toutes les courbes sauf celle du coefficient de Poisson, que lorsque  $N > 20$ , les propriétés mécaniques de la MCM ne dépendent plus du nombre de cross-links et qu'ils restent à une valeur

constante. Le même phénomène a également été observé par Buehler [BUEHLER, 2008] dans son étude de comportement de FCM sous variation de la densité des cross-links par la méthode de calcul (DM). Dans son étude Buehler [BUEHLER, 2008] a trouvé que la limite d'élasticité et la résistance à la rupture de la FCM dépendent de la densité  $\beta$  de cross-links uniquement lorsque  $\beta < 25$ . Buehler [BUEHLER, 2008] suggère que cette observation peut être expliquée par un changement dans le mécanisme de déformation moléculaire, la prédominance du cisaillement pour  $\beta < 25$  et d'une rupture moléculaire pour  $\beta > 25$ . A la réponse macroscopique de l'os, on observe que le nombre de cross-links est lié à l'amélioration des propriétés mécaniques [BANSE et al, 2002] et le contrôle de l'absorption d'énergie par la formation de micro-endommagements ; il peut accélérer la rupture fragile [TANG et al, 2007, NYMAN et al, 2004]. Des études in vitro [WU et al, 2003, VIGUET-CARRIN et al, 2006] et in vivo [ALLEN et al, 2007] ont rapporté que l'augmentation de nombre des cross-links est associée à l'amélioration de certaines propriétés mécaniques (résistance et rigidité). Les cross-links jouent donc un rôle capital dans le comportement des MCM, FCM, FECM [GUPTA et al. 2010, FRATZL et al. 2007, WANG et al, 2004, KANOTT et al, 1998]. Nos résultats obtenus à l'échelle de la microfibrille sont en bon accord avec ces différents résultats de la littérature.

### 6.1.2. Fibrille de collagène minéralisée

Dans cette étude, on prend en compte la présence des MCMs dans les FCMs et on considère que la MCF est un matériau composite composé d'une matrice de minéral renforcée par des MCMs de forme cylindrique liées entre elles par des cross-links. Comme mentionné précédemment dans ce chapitre, un modèle 3D a été proposé pour l'étude de la FCM.

On présente ici les résultats de la simulation du modèle 3D de la FCM en traction. Dans un premier temps, on commence par étudier la réponse contrainte-déformation de la FCM en traction, puis on représente les résultats d'une étude paramétrique réalisée avec ce modèle qui montre l'influence de quelques paramètres mécaniques et géométriques des constituants sur les propriétés mécaniques apparentes de la FCM.

La figure 2.30 illustre la courbe contrainte –déformation avec différentes valeurs du module de Young du minéral.

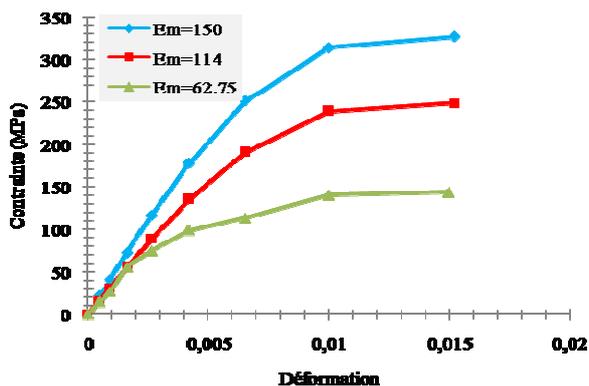


Figure 2. 30. Réponse contrainte-déformation de la FCM en fonction du module de Young du minéral.  $E_{mf} = 1$  GPa, la déformation à la rupture du minéral  $\epsilon_{rm} = 0.01$  et  $N = 5$ .

La figure 2.30 montre que la rigidité et la résistance de la FCM dépendent de module de Young de minéral.

Une étude paramétrique a été menée pour étudier la variation des propriétés mécaniques de la FCM en fonction de la variation des propriétés des constituants de base (MCM, minéral, cross-links) et des autres paramètres liés à ces constituants.

La figure 2.31 représente l'effet de fraction volumique du minéral sur les propriétés élastiques et sur la rupture de la FCM, avec  $E_m = 114$  GPa et un module de Young de MCM  $E_{mf} = 1$  GPa, et avec  $E_m = 114$  GPa et une déformation à la rupture du minéral  $\epsilon_{rm} = 0.01$ .

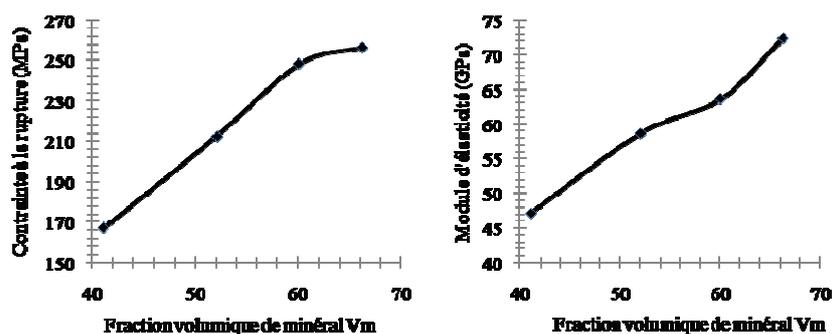


Figure 2. 31.Évolution des propriétés mécaniques de la FCM en fonction de la fraction volumique du minéral.

Cette figure montre que la fraction volumique du minéral joue un rôle important dans le comportement mécanique de la FCM. Une augmentation de la teneur en minéral engendre une augmentation de la rigidité et la résistance de la FCM.

Il est important d'étudier l'influence du nombre de cross-links sur la rigidité de la MCF. La figure 2.32 illustre l'évolution de l'élasticité de la FCM en fonction du nombre de cross-links à différents modules de Young et différentes fractions volumiques du minéral.

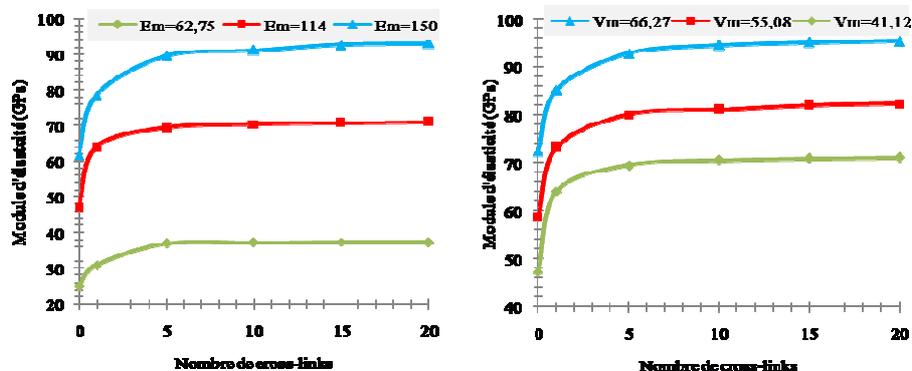


Figure 2. 32. Effet de nombre de cross-links de collagène sur la rigidité de la FCM.

Les courbes de la figure 2.32 montrent que la rigidité de la FCM dépend, comme démontré précédemment, de la teneur et la rigidité du minéral. Nos résultats sont en accord avec les résultats de Buehler [BUEHLER, 2008] qui suggère que la présence du minéral sous forme de cristaux HA, fournit une résistance supplémentaire à la déformation plastique, augmente le module de Young et la résistance à la rupture. La rigidité dépend aussi du nombre de cross-links. On remarque qu'à partir de  $N = 5$ , la rigidité de la FCM devient constante. Même observation que pour la MCM telle que sa rigidité qui dépend du nombre de cross-links lorsque  $N \leq 20$ . On constate que l'effet du nombre de cross-links diminue avec la grandeur d'échelle et il a été montré dans d'autres études que son effet est nul à l'échelle macroscopique.

Le modèle 3D de la FCM a aussi été simulé en traction à différentes valeurs de la déformation à la rupture du minéral, avec et sans cross-links. Les courbes de la figure ci-dessous illustrent la variation de la contrainte à la rupture et le module de Young de la FCM sous variation de déformation à la rupture, avec et sans cross-links.

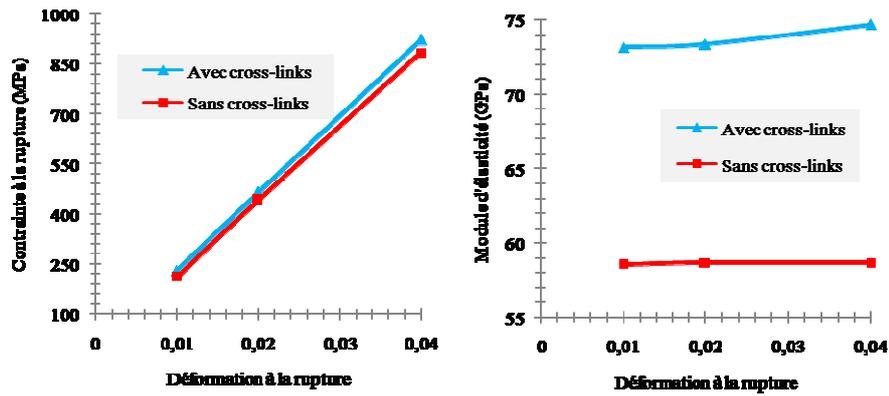


Figure 2. 33. Évolution des propriétés mécaniques de la FCM sous variation de la valeur de la déformation à la rupture du minéral, sans et avec cross-links.

Les résultats de la figure 2.33 relèvent que la valeur de la déformation à la rupture du minéral influe fortement sur la contrainte à la rupture de la FCM mais pas sur sa rigidité. Au contraire, on constate que les cross-links jouent un rôle important dans la rigidité, mais pas dans la résistance de la FCM.

La figure 2.34 montre que l'augmentation de la déformation à la rupture du minéral rend le comportement de la FCM plus souple et augmente sa ductilité.

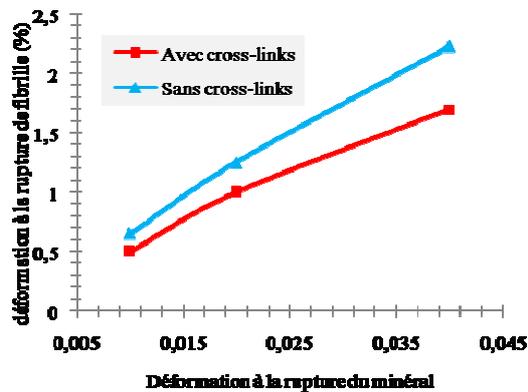


Figure 2. 34. Déformation à la rupture de la FCM en fonction de la déformation à la rupture du minéral

### 6.1.3. Fibre de collagène minéralisée

La FECM est la troisième échelle de l'ultrastructure osseuse. Elle est considérée dans ce travail comme étant un matériau composite constitué d'une matrice du minéral renforcée par des FCMs précédemment étudiés. Comme pour la FCM, on va représenter ici les résultats de la simulation du modèle proposé pour la FECM en traction et on va étudier l'influence de quelques paramètres mécaniques sur son comportement et ses propriétés mécaniques apparentes.

La figure 2.35 illustre la variation du module de Young de la FCM en fonction des modules de Young des constituants (MCMs et minéral) et en fonction de la déformation à la rupture du minéral.

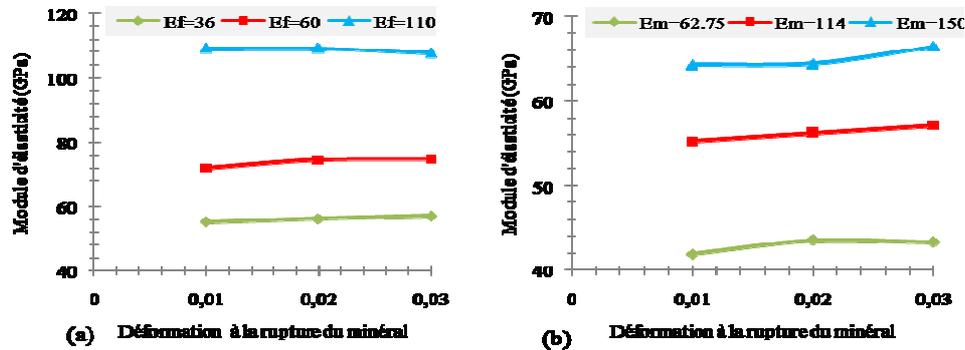


Figure 2. 35. Module d'élasticité de la fibre en fonction de la déformation à la rupture du minéral : (a) avec variation du module Young de la FCM, (b) avec variation de module du Young du minéral.

Les résultats obtenus (Figure 2.36 (a) et (b)) montrent clairement que la valeur de déformation du minéral n'a pas d'influence sur les propriétés élastiques de la FCM. En revanche, on remarque que les propriétés élastiques des constituants jouent un rôle important. Une augmentation du module de Young de l'un des constituants de la FECM conduit à une augmentation significative de la rigidité de la FCM. Pour une valeur de déformation à la rupture du minéral de 1%, la rigidité de la FECM est multipliée par deux pour une augmentation de 100 % du module de Young de FCM ou du minéral.

Sur la figure 2.36, on représente l'effet des propriétés élastiques des constituants élémentaires sur la contrainte à la rupture de la FECM.

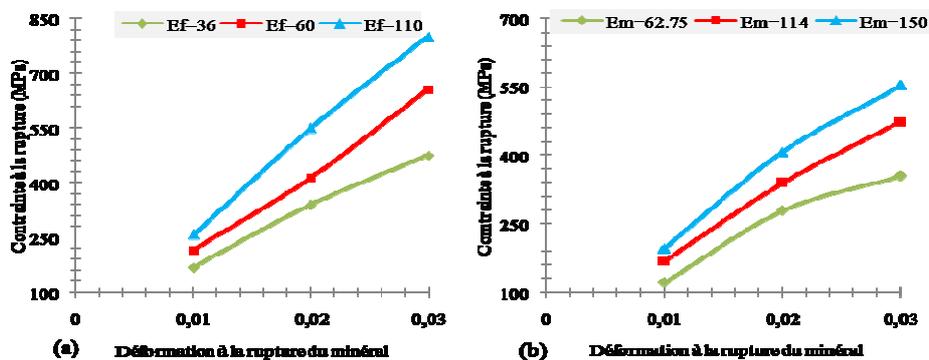


Figure 2. 36. Contrainte à la rupture de la FECM en fonction de la déformation à la rupture du minéral : (a) avec variation du module Young de la FCM, (b) avec variation de module du Young du minéral.

Les deux figures 2.36 (a) et 2.36 (b) montrent que la contrainte à la rupture de la FECM dépend de la déformation à la rupture du minéral, du module de Young du minéral et aussi du module de Young de la FCM. L'augmentation de l'une de ces propriétés conduit à l'augmentation de la résistance de la FECM.

La figure 2.37 illustre la variation de la déformation à la rupture de FECM en fonction de celle du minéral.

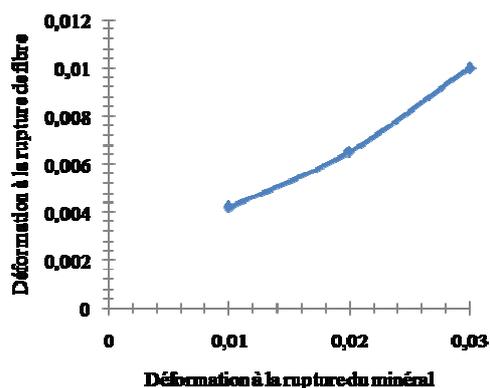


Figure 2. 37. Déformation à la rupture de la FECM en fonction de la déformation à la rupture du minéral.

La courbe de la figure 2.37 montre que la déformation à la rupture de la FECM dépend fortement de celle du minéral.

Au contraire, les deux figures ci-dessous montrent que la déformation à la rupture de la FECM ne dépend pas des propriétés élastiques de ses constituants de base (minéral, FCMs).

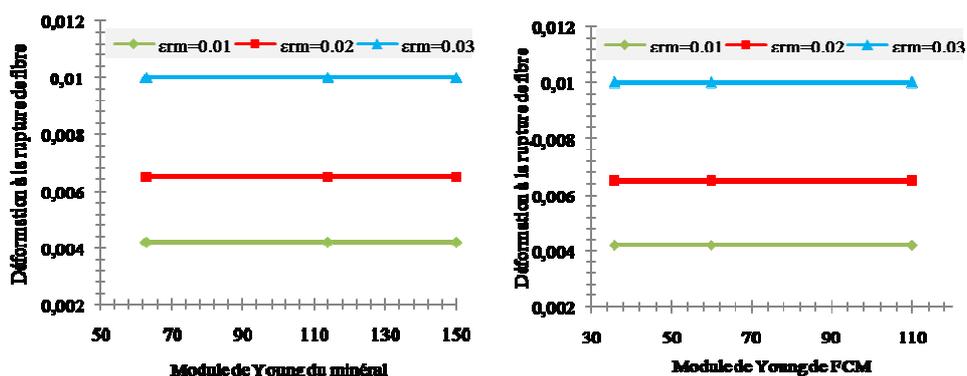


Figure 2. 38. Variation de déformation à la rupture de la FECM en fonction des modules de Young du minéral et de la FCM.

Dans cette première partie, on a exposé les résultats de la modélisation EF des trois échelles de l'ultrastructure de l'os (MCM, FCM et FECM). On a étudié leurs comportements et la variation de leurs propriétés mécaniques élastiques et à la rupture en fonction de

différents paramètres mécaniques. Ces résultats ont été utilisés dans la modélisation multiéchelle par réseaux de neurones pour effectuer la phase d'apprentissage des blocs RNs.

## 6.2. Résultats de la modélisation multiéchelle

Le tableau 2.6 montre un exemple de résultats de modélisation multiéchelle de l'ultrastructure osseuse par la méthode RN. Les entrées utilisées pour alimenter le RN sont : module de collagène TC  $E_c = 2.5 \text{ GPa}$ , module de Young de minéral  $E_m = 120 \text{ GPa}$ , fraction volumique du minéral  $V_m = 50 \%$ , déformation à la rupture du minéral  $\epsilon_{r,m} = 0.02$  et nombre de cross-links  $N = 50$

	Module de Young (GPa)	Coefficient de Poisson
MCM	0.755	0.264
FCM	8.52	0.271
FECM	28.53	0.267

Tableau 2. 6. Propriétés élastiques des MCM, FCM et FECM.

Les modules d'élasticités des MCM, FCM et FECM trouvés dans la littérature sont regroupés dans le tableau 2.7.

	Référence	Module de Young (GPa)
Microfibrille	Présent travail	0.755
	[VAN DER RIJT et al. 2006]	0.2-0.8
	[SHEN et al. 2008]	0.86
	[GAUTIERI et al. 2011]	1.2
	Présent travail	8.52
Fibrille	[YOON et COWIN,2008]	7.7
	[YANG et al, 2012]	0.6 ± 0.2
	[YUAN et al, 2011]	43.7
	[HANG et BARBER, 2011]	2.1-5.1
	[ALMER et STOCK, 2007]	40.9
	[EPELL et al, 2006]	12
	[BUEHLER, 2008]	38
Fibre	Présent travail	28.53
	[YOON et COWIN, 2008]	16.9

Tableau 2. 7. Modules d'élasticité des MCM, FCM et FECM.

Pour la MCM, le module de Young obtenu par la méthode RN est très proche de ceux trouvés dans la littérature. Par contre, il y a une différence remarquable entre les résultats des

différentes études de la littérature qui portent sur les FCMs (Tableau 2.7). Cette variation peut être expliquée par les différentes méthodes utilisées, la taille et la nature (hydratée ou déshydratée) de la FCM testée et les hypothèses prises en compte dans l'étude.

Dans cette étude par exemple, on néglige les PNCs et on considère une matrice du minéral homogénéisée. De plus, l'eau dans le minéral n'a pas été prise en compte, ce qui explique éventuellement la grande différence entre les valeurs du module de Young de cette étude (d'environ 8.5 GPa) et celle de Yang et al [YANG et al, 2012] de  $0.6 \pm 0.2$  GPa ou de celle de Yuan et al qui est à 40.9 GPa. A l'échelle de la FECM, il y a peu de travaux portés sur le comportement mécanique de l'os. On trouve à titre d'exemple l'étude multiéchelle de l'os par la méthode d'homogénéisation de Yoon et Cowin [YOON et COWIN, 2008a]. Dans cette étude, les auteurs trouvent que le module de Young de la FECM est de l'ordre de 16,9 GPa. Cette valeur correspond à un module de Young du minéral  $E_m = 120$  GPa, ce qui explique la différence avec la valeur obtenue par RN dans la présente étude.

La figure 2.39 est un exemple de scénario qui illustre l'effet de module de Young du minéral sur les modules de Young apparents de MCMs et FCMs.

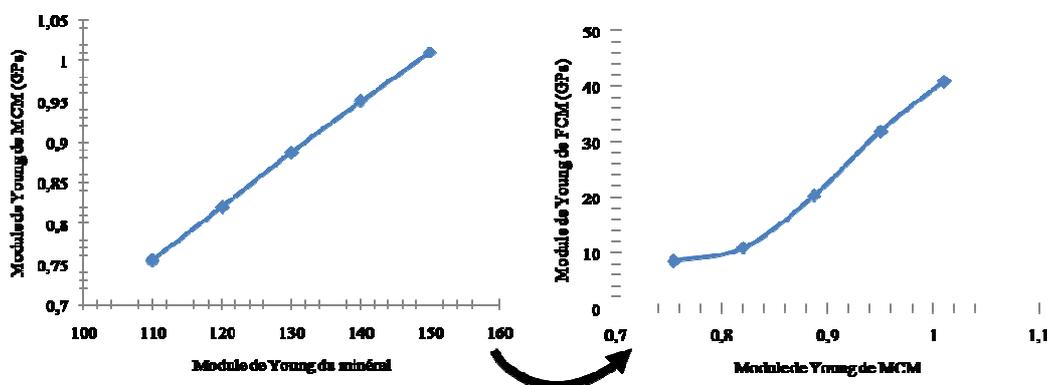


Figure 2. 39. Évolutions des modules d'élasticités de la MCM et la FCM en fonction du module de Young du minéral et passage entre la MCM et la FCM.

La figure montre que le module de Young du minéral influe fortement les modules de Young apparents des MCM et FCMs.

Les sorties au niveau de l'échelle FECM de cette modélisation multiéchelle de l'ultrastructure serviront d'entrées pour des équations d'homogénéisations, afin de compléter la modélisation multiéchelle de l'os cortical, ce qui fait l'objet du chapitre 4.

## Conclusion

Dans le présent chapitre, on s'est proposé de développer une modélisation 3D EF pour chaque structure nanoscopique (MCM, FCM et FECM). Les différentes simulations ont permis d'identifier un comportement apparent pour chaque structure (globale homogénéisée) et d'identifier les propriétés mécaniques apparentes correspondantes. Les modèles géométriques 3D proposés ont été utilisés pour effectuer des études paramétriques qui permettent de voir l'influence des propriétés géométriques et mécaniques des constituants élémentaires (cristaux HA, molécules TC et cross-links) sur les propriétés apparentes. Dans un second temps, une approche multiéchelle par réseaux de neurones a été proposée. Cette approche utilise les résultats de la modélisation par éléments finis pour la phase d'apprentissage. Elle permet de généraliser les résultats obtenus par éléments finis et d'assurer le passage entre les différentes échelles de l'ultrastructure. Cette approche sera par la suite couplée (Chapitre 4) à des équations d'homogénéisation pour accomplir une modélisation multiéchelle complète de l'os cortical. Les approches multiéchelle et les équations d'homogénéisation utilisées font l'objet du chapitre suivant.

## Chapitre 3 : Modélisation multiéchelle du tissu osseux

---

### Introduction

Dans le chapitre précédent, la description et la modélisation de l'ultrastructure osseuse composée des trois échelles nanoscopiques (microfibrille (MCM), fibrille (FCM) et fibre (FECM)) ont été abordées. Afin de développer un modèle multiéchelle de l'os cortical par la méthode des réseaux de neurones (RN) (échelles nanoscopiques) et la technique d'homogénéisation (échelles micro à macroscopiques), on propose dans ce chapitre de décrire la structure multiéchelle de l'os cortical et d'adopter une approche multiéchelle pour modéliser les échelles micro et macroscopiques. Cette approche sera par la suite couplée à l'algorithme RN présenté dans le chapitre 2. L'implémentation de l'approche multiéchelle complète en Fortran 90 sera plus amplement discutée dans le chapitre 4.

### 1. Étude bibliographique sur les approches multiéchelles

#### 1.1. Structure multiéchelle de l'os

Dans le but d'analyser les propriétés mécaniques de la matière osseuse, il est important d'étudier les propriétés mécaniques des phases qui le composent, et les relations structurelles entre elles, aux différents niveaux d'organisation structurales hiérarchiques [MEHTA, 1995, LANDIS, 1995, WEINER et TRAUB, 1992]. Les structures hiérarchiques des biocomposites, tels que le tissu osseux, ont de nombreux niveaux d'échelles avec des interactions spécifiques et une architecture très complexe, afin d'accomplir leurs fonctions biologiques et mécaniques [SERGEY, 2010]. La complexité et l'hétérogénéité du tissu osseux nécessitent une modélisation multiéchelle pour étudier son comportement mécanique et son mécanisme de remodelage [BARKAOUI et HAMBLLI, 2011].

Katz et al. [KATZ et al, 1984] distinguent cinq niveaux d'organisation hiérarchique de l'os: (i) macrostructural ou niveau os entier (quelques millimètres à plusieurs centimètres), constitué de deux types d'os, cortical et trabéculaire; (ii) mésostructural, à cette échelle on

observe des unités cylindriques appelées ostéons forment l'os cortical; (iii) microstructural (quelques millimètres), c'est l'échelle des travées trabéculaires et les ostéons; (iv) ultrastructural où deux domaines sont différenciés (centaines de nanomètres): une matrice organique riche en collagène et une matrice inorganique riche en minéral; (v) nanométrique (quelques nanomètres), à cette échelle on identifie les composants élémentaires du tissu osseux (hydroxyapatite, collagène) du tissu minéralisé.

Rho et al. [RHO et al, 1997] décrivent la structure multiéchelle de l'os de la manière suivante (Figure 3.1): (1) la macrostructure : l'os spongieux et cortical; (2) la microstructure (10 à 500  $\mu\text{m}$ ): systèmes de Havers, ostéons et travées trabéculaires; (3) la sous-microstructure (1-10  $\mu\text{m}$ ): lamelles; (4) la nanostructure (quelques centaines de nanomètres à 1  $\mu\text{m}$ ): collagène fibrillaire et minéral, et (5) la sous-nanostructure (quelques nanomètres): la structure moléculaire d'éléments élémentaires, tels que le minéral, le collagène et les protéines non collagéniques (PNCs).

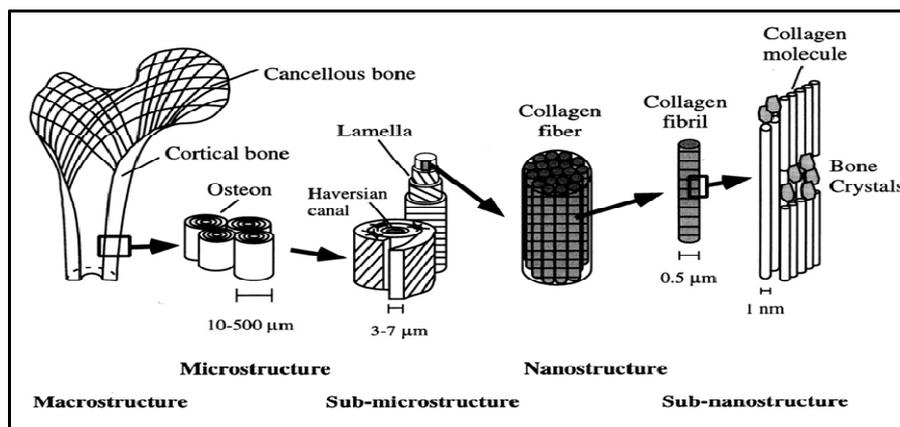


Figure 3. 1. La structure hiérarchique de l'os: (a) l'os trabéculaire et cortical; (b) les ostéons et les canaux de Havers; (c) les lamelles; (d) la fibre de collagène minéralisée formée par des fibrilles de collagène minéralisées (e) les cristaux du minéral, molécules de collagène et les protéines non collagéniques [RHO et al, 1997].

Feng et al. [FENG et al, 2010] distinguent aussi cinq niveaux (Figure 3.2): (i) un niveau nanostructural (de quelques nanomètres à plusieurs centaines de nanomètres). L'os à ce niveau peut être considéré comme un matériau nanocomposite multi-phase constitué d'une phase organique (volume osseux 32-44%), d'une phase minérale (volume osseux 33-43%), et d'eau (15-25% d'os volume), (ii) un niveau sous-microstructural, également appelé l'échelle d'une lamelle (de 1 à quelques microns), (iii) un niveau microstructural (de quelques dizaines de microns à quelques centaines de microns), c'est l'échelle de l'ostéon et des lamelles interstitielles; (iv) un niveau mésostructural (plusieurs centaines de microns à quelques

millimètres) ou niveau de l'os cortical et (v) un niveau macrostructural (quelques millimètres à plusieurs centimètres), c'est le niveau de l'os entier.

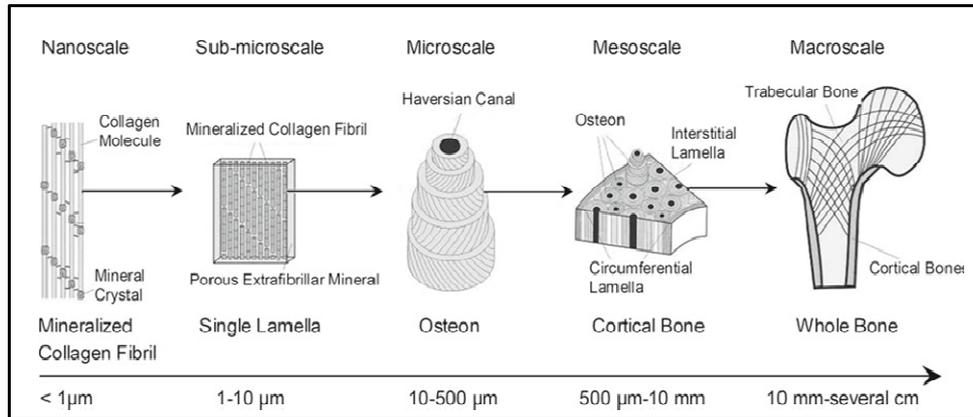


Figure 3. 2. Structure multiéchelle de l'os cortical [FENG et al, 2010].

Barkaoui et al. et Hambli et Barkaoui, [BARKAOUI et al 2011, HAMBLI et BARKAOUI, 2012] fournissent une description plus détaillée de la structure multiéchelle de l'os (Figure 3.3). Sans compter l'échelle sous-nanostructural des constituants élémentaires de base (minéral, collagène et PNCs), Ils suggèrent que la structure de l'os cortical se compose de six niveaux d'échelle structurels, à savoir, l'os cortical, les ostéons, les lamelles, les FECMs, les FCMs et les MCMs. En fait, l'os cortical est formé par des ostéons juxtaposés les uns aux autres et noyés dans une matrice du minéral. L'ostéon est un ensemble de lamelles cylindriques emboîtées les unes dans les autres. Chaque lamelle est composée d'un réseau de FECMs avec une orientation hélicoïdale dans une matrice du minéral. Chaque FECM est formée par un ensemble de FCMs. La FCM est à son tour composée de MCMs. Enfin, chaque MCM est un agencement hélicoïdal de cinq molécules TC [RHAO et al 1998] dans une matrice du minéral.

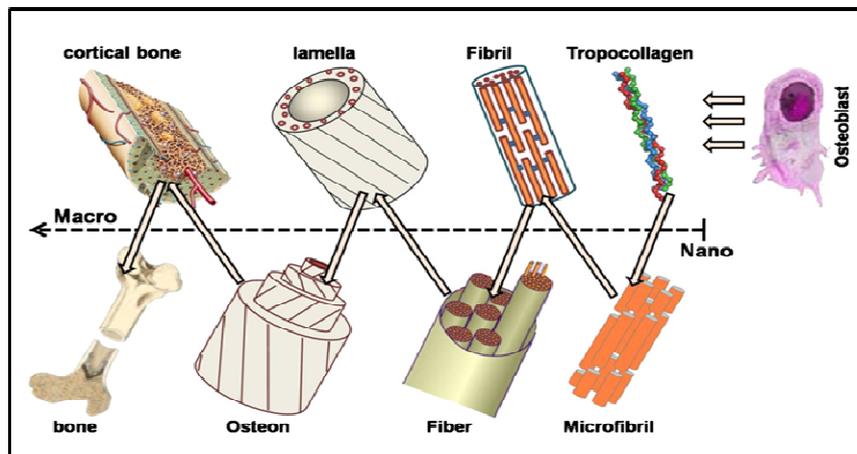


Figure 3. 3. Structure multiéchelle de l'os cortical [BARKAOUI et HAMBLI 2011].

Récemment, Hambli et Barkaoui [HAMBALI et BARKAOU, 2012] ont proposé un nouveau modèle décrivant la structure et le comportement de la MCM.

## 1.2. Approches multiéchelles

De nombreux chercheurs ont abordé ce problème en développant des modèles analytiques ou numériques du comportement mécanique de l'os décrivant le comportement multiéchelle [MARTINEZ et al, 2011, HAMED et al, 2010, FRITSCH ET HELLMICH, 2007, NIKOLOV et RAABE, 2008, YOON et COWIN, 2008 a, YOON et COWIN, 2008 b, HELLMICH et al, 2004]. Ces modèles utilisent la technique d'homogénéisation et/ou la méthode des éléments finis pour décrire le comportement mécanique de l'os à certains niveaux d'échelles, mais aucun d'eux ne donne une description complète de l'organisation hiérarchique de l'os. D'autres se concentrent uniquement sur un seul niveau de l'échelle: MCMs [BARKAOU et HAMBALI, 2011, GAUTIERI et al, 2011], FCMs [YUAN et al, 2011, GHANBARI et NAGHDABADI, 2009, SIEGMUND et al, 2008, SANSALONE et al, 2007], lamelle [YOON et COWIN, 2008a], ostéons [YOON et COWIN, 2008b]. Cependant, l'organisation multiéchelle a été abordée par Martinez et al, Hamed et al. [MARTINEZ et al, 2011, HAMED et al, 2010] pour estimer les propriétés élastiques de l'os et par Fritsch et Hellmich [FRITSCH et HELLMICH, 2010] pour évaluer les propriétés à la rupture.

Dans ce chapitre, on se limitera essentiellement aux études multiéchelles qui modélisent la structure hiérarchique de l'os et qui utilisent différents modèles micromécaniques basés sur la technique d'homogénéisation

Hellmich et al. [HELLMICH et al, 2004] suggèrent trois représentations différentes pour modéliser l'interaction minéral/collagène (figure 3.4). La troisième représentation combine les deux premières. Ces modèles utilisent des méthodes micromécaniques pour l'estimation des propriétés élastiques effectives de l'os à l'échelle nanométrique (modèle composé de trois étapes d'homogénéisation).

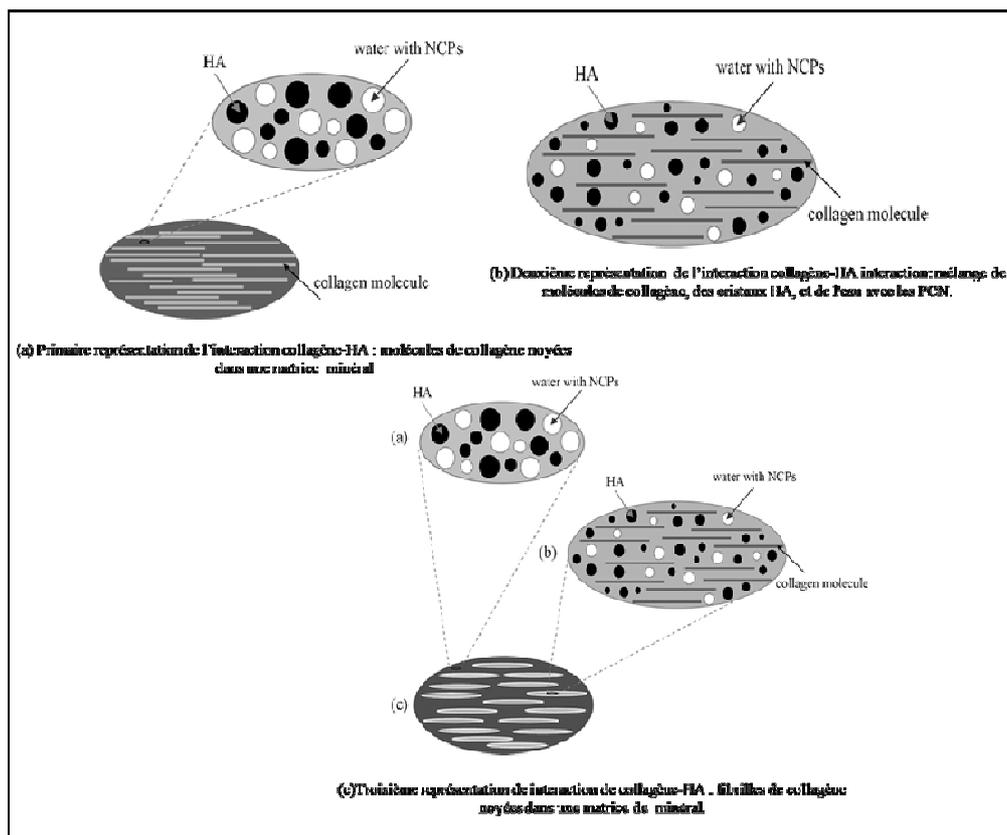


Figure 3. 4. Les différentes représentations de l'interaction collagène-minéral à l'échelle nanoscopique [HELLMICH et al, 2004].

Fritsch et Hellmich [FRITSCH et HELLMICH, 2007] ont proposé un modèle qui tient compte de la structure hiérarchique de l'os en utilisant la technique d'homogénéisation en plusieurs étapes, comme illustré sur la Figure 3.5. Ils ont prédit les propriétés élastiques de l'os à l'échelle nanoscopique et sous-microscopique en utilisant quatre étapes de calcul d'homogénéisation qui sont décrites dans le tableau 3.1.

Étapes	méthode
(1) Collagène hydraté	Mori-Tanaka
(2) Fibrille de collagène minéralisée	Méthode d'homogénéisation auto-cohérente
(3) Matrice d'hydroxyapatite	Méthode d'homogénéisation auto-cohérente
(4) Matrice osseuse extracellulaire	Mori-Tanaka

Tableau 3. 1. Les étapes du modèle hiérarchique du tissu osseux du nano au sous-micro [FRITSCH et HELLMICH, 2007].

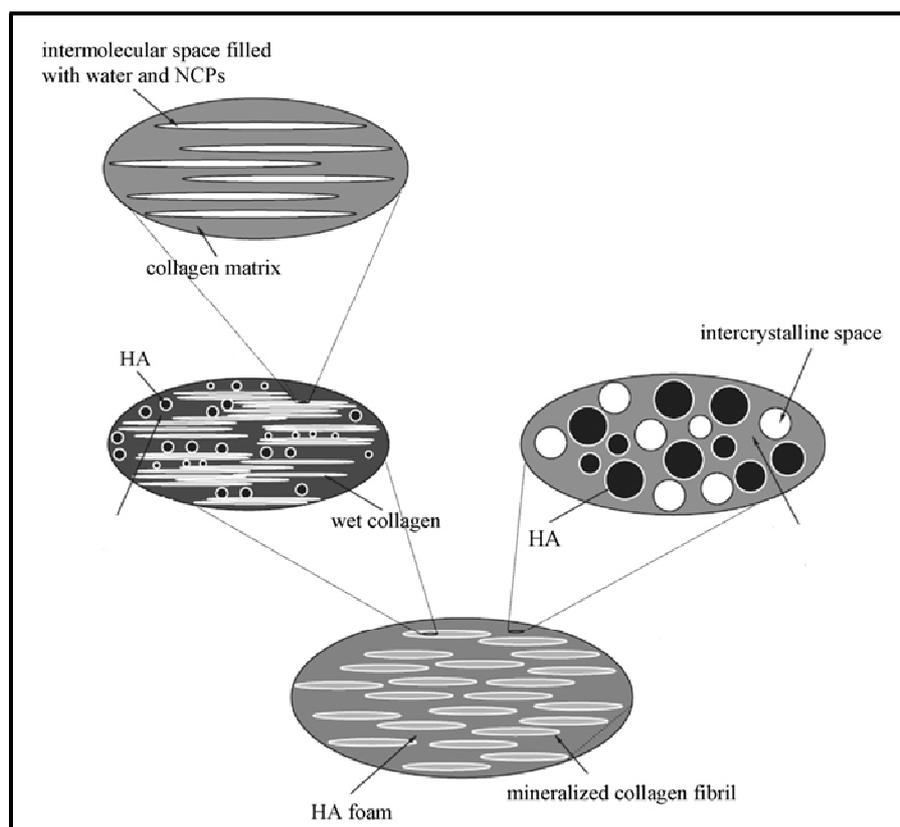


Figure 3. 5. Représentation micromécanique du tissu osseux à l'échelle nanométrique, procédure d'homogénéisation à quatre étapes [FRITSCH et HELLMICH, 2007].

Fritsch et al. [FRITSCH et al, 2010] ont étendu leur modèle micromécanique multiéchelle élastique à une analyse élastoplastique pour prédire la résistance à la fracture de l'os cortical. Ils ont montré que la rupture de la matière osseuse commence à l'échelle nanométrique par un glissement très ductile de cristaux HA, suivi par la rupture des cross-links de collagène.

Le modèle proposé par Yoon et Cowin [YOON et COWIN, 2008a] prédit les constantes élastiques de l'os à trois niveaux d'échelles : la FCM, la FECM et la lamelle minéralisée. Le modèle intègre le quatrième niveau d'échelle, l'ostéon formé par le regroupement des lamelles minéralisées. Ces modèles utilisent essentiellement la méthode des « bornes Voigt et Reuss ».

Hamed et al. [HAMED et al, 2010] ont proposé un modèle multiéchelle pour prédire les propriétés élastiques de l'os cortical composé de quatre niveaux d'échelles hiérarchiques (Figure 3.6): une FCM (échelle nanométrique), une lamelle (sous-microscopique), un ostéon et une lamelle interstitielle (micrométrique), et l'os cortical (mésométrique). Dans cette modélisation par la méthode d'homogénéisation multiétapes, la forme 3D et l'orientation des

constituants ont été prises en compte. Le modèle est basé sur la méthode de Mori-Tanaka et la méthode Auto-cohérentes.

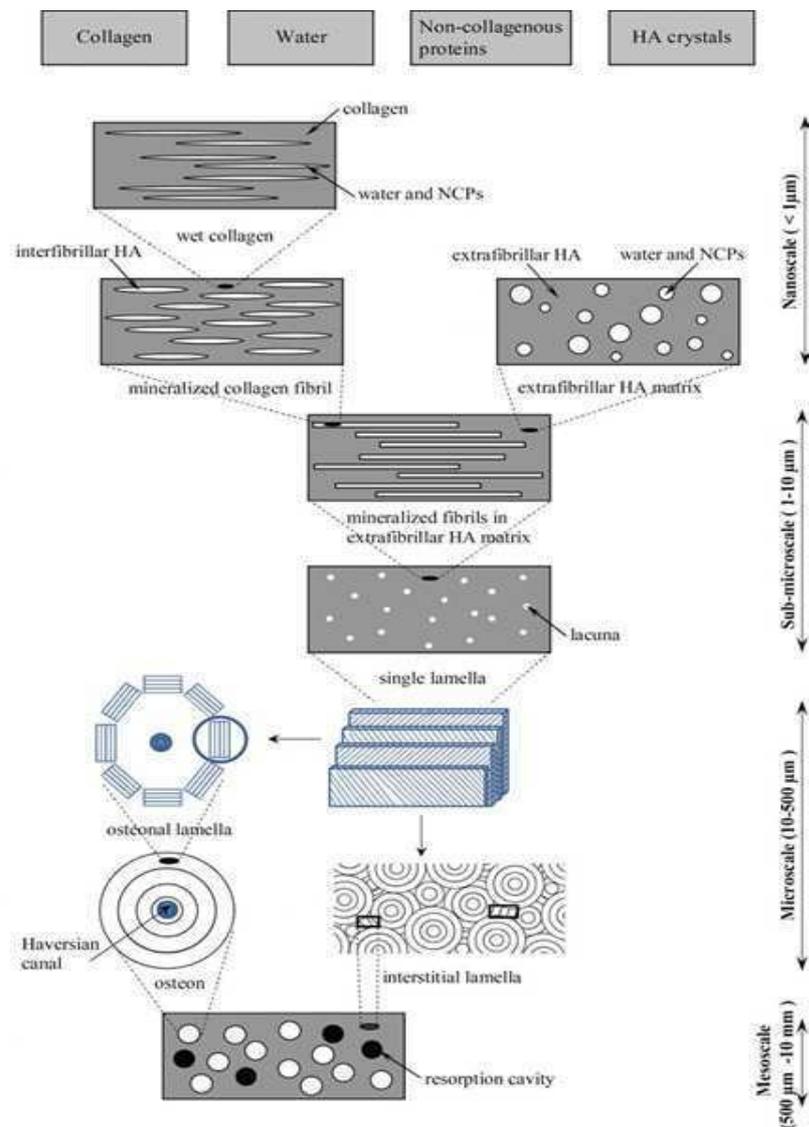


Figure 3. 6. Illustration des étapes de modélisation multiéchelle de l'os cortical [HAMED et al, 2010].

Martinez et al. [MARTINEZ et al, 2011] ont étendu le modèle de Yoon et Cowin [YOON et COWIN, 2008a, 2008b] pour réaliser une étude multiéchelle complète du nano au macroscopique de l'os cortical (Figure 3.7). Martinez et al. [MARTINEZ et al, 2011] modélisent l'os en dix étapes : à l'étape (1) ils utilisent la méthode des bornes inférieures et supérieures de Voigt et Reuss pour modéliser les constituants élémentaires (minéral, collagène et eau). Pour les étapes (2), (3) et (4), ils utilisent la technique de Nemat-Nasser et Hori [NEMAT-NASSER et HORI, 1999] concernant les composites avec des inclusions périodiquement réparties, pour calculer le tenseur de rigidité des FCMs et FECMs et les lamelles (des fibres noyées dans du minéral et de l'eau). Dans les étapes suivantes, l'effet des

porosités est inclus dans le modèle. D'abord les canalicules, à l'étape (5), en utilisant de nouveau la méthode de Nemat-Nasser et Hori [NEMAT-NASSER et HORI, 1999]. Les canalicules ont été représentées comme des tubes droits, qui sont orientés dans trois directions: Longitudinale, Radiales, et Circonférentielle (lamelles LRC). Puis, à l'étape (6), le tenseur de rigidité d'un matériau comprenant les trois types de canalicules (LRC) a été obtenu par la méthode du mélange développée par Chou et al. [CHOU et al, 1972]. À l'étape (7), la porosité lacunaire est introduite dans le modèle de la même manière que la porosité canaliculaire à l'étape (5). Vu la forme approximativement cylindrique de l'ostéon, une technique de symétrie est utilisée à l'étape (8) afin d'évaluer les constantes élastiques effectives, transversalement isotropes, d'un ostéon. À l'étape (9), le tenseur élastique du composite (superposition des ostéons) a été estimé en utilisant la méthode auto-cohérente. Enfin, à l'étape (10), la porosité vasculaire (les canaux de Havers) est incluse dans le modèle en utilisant la méthode de Mori-Tanaka, afin d'évaluer les constantes élastiques du tissu.

### 1.3. Choix d'une approche multiéchelle

Dans le présent travail, on se propose de développer une approche multiéchelle de l'os cortical tenant compte de l'échelle de MCM. Pour ce faire, la méthode des réseaux de neurones précédemment décrite dans le chapitre 2 a été appliquée pour modéliser l'ultrastructure osseuse. Pour modéliser les échelles microscopiques et macroscopiques, les équations d'homogénéisation développées par Martinez et al [MARTINEZ et al, 2011] ont été utilisées et couplées à l'algorithme de réseaux de neurones.

L'approche multiéchelle proposée par Martinez et al. [MARTINEZ et al, 2011] est présentée ci-dessous.

#### 1.3.1. Niveau 1 : constituants élémentaires

Les formes tensorielles des bornes inférieures et supérieures classiques de Voigt (V) et Reuss (R) pour les composites collagène/eau et minéral/eau sont estimées par les équations suivantes [YOON et COWIN, 2008a]:

$$\mathbf{C}_{cw}^V = (1 - \phi_{wc})\mathbf{C}_c + \phi_{wc}\mathbf{C}_w \quad (3.1)$$

$$\mathbf{C}_{hw}^V = (1 - \phi_{wh})\mathbf{C}_h + \phi_{wh}\mathbf{C}_w \quad (3.2)$$

$$\mathbf{C}_{hw}^R = (1 - \phi'_{wh})\mathbf{C}_h + \phi'_{wh}\mathbf{C}_w \quad (3.3)$$

$$E_{cw}^R = (1 - \phi_{wc})E_c + \phi_{wc}E_w \quad (3.4)$$

$$E_{hw}^R = (1 - \phi_{wh})E_h + \phi_{wh}E_w \quad (3.5)$$

avec  $C_{cw}$  et  $C_{hw}$  désignant respectivement les tenseurs de rigidité des composites collagène/eau et minéral/eau,  $E_{cw}$  et  $E_{hw}$  sont les tenseurs de souplesse collagène/eau et minéral/eau,  $\phi_{wc}$  et  $\phi_{wh}$  sont les fractions volumiques d'eau dans les composites de collagène/eau et minéral/eau et  $C_{hw}$  et  $\phi_{wh}$  désignant respectivement les tenseurs de rigidité et la fraction volumique de l'eau dans le composite extrafibrillaire minéral/eau [MARTINEZ et al, 2011].

Le module de cisaillement  $\mu$  et le module de compressibilité  $K$  du collagène/eau ( $cw$ ) et du minéral/eau ( $hw$ ) sont déterminés avec la méthode des bornes de Voigt (V) et Reuss (R), par les équations (3.6) et (3.7):

$$\text{Collagène/eau} \begin{cases} \mu_{cw} = \frac{\mu_{cw}^V + \mu_{cw}^R}{2} \\ K_{cw} = \frac{K_{cw}^V + K_{cw}^R}{2} \end{cases} \quad (3.6)$$

$$\text{Minéral/eau} \begin{cases} \mu_{hw} = \frac{\mu_{hw}^V + \mu_{hw}^R}{2} \\ K_{hw} = \frac{K_{hw}^V + K_{hw}^R}{2} \end{cases} \quad (3.7)$$

### 1.3.2. Niveau 2 : Fibrille de collagène minéralisée

Dans cette étape, la FCM est considérée comme un composite dans lequel les molécules TC (matrice) sont renforcées par des plaquettes en forme de cristaux (inclusion). Les cristaux sont supposés être périodiquement répartis le long des grands axes des molécules TC. Nemat et al., [NEMAT-NASSER et HORI, 1999] ont proposé une méthode pour calculer le tenseur de rigidité effective du composite, avec des inclusions régulièrement réparties comme suit :

$$C_f = C_{cw} \left\{ \mathbf{1} - \phi_{hp} [(C_{cw} - C_{hw})^{-1} C_{cw} - P_{p,cw}]^{-1} \right\} \quad (3.8)$$

où  $C_f$  est le tenseur de rigidité effective de la FCM,  $C_{hw}$  et  $C_{cw}$  sont respectivement les tenseurs de rigidité des composites, minéral-eau et collagène-eau obtenus dans l'étape (1).  $\mathbf{1}$  est le tenseur identité,  $\phi_{hp}$  la fraction volumique des cristaux HA dans la FCM,  $P_{p,cw}$  défini à un opérateur périodique pour des inclusions de cristaux HA dans une matrice du collagène.

### 1.3.3. Niveau 3 : Fibre de collagène minéralisée

La FECM est considérée comme un composite avec des FCMs de forme cylindrique uniformément répartis dans une matrice du minéral et d'eau. Le tenseur de rigidité effective de la fibre  $\mathbf{C}_F$  est décrit par l'équation (3.9) de la même manière que pour la FCM :

$$\mathbf{C}_F = \mathbf{C}'_{hw} \left\{ \mathbf{1} - \Phi_f [(\mathbf{C}'_{hw} - \mathbf{C}_f)^{-1} \mathbf{C}'_{hw} - \mathbf{P}_{c,hw}]^{-1} \right\} \quad (3.9)$$

$\Phi_f$  est la fraction volumique des FCMs dans la FECM,  $\mathbf{P}_{c,hw}$  est l'opérateur périodique correspondant à des cylindres (FCMs) de longueur infinie dans une matrice du minéral avec un tenseur de rigidité  $\mathbf{C}'_{hw}$ .

### 1.3.4. Niveau 4 : lamelle

Le tenseur de rigidité de la lamelle  $\mathbf{C}_l$  est décrit par l'équation (3.10): la lamelle est supposée un matériau composite à matrice extrafibrillaire de minéral et d'eau combinée avec des inclusions cylindriques (FECM) périodiquement réparties [NEMAT-NASSER et HORI, 1999]:

$$\mathbf{C}_l = \mathbf{C}'_{hw} \left\{ \mathbf{1} - \Phi_F [(\mathbf{C}'_{hw} - \mathbf{C}_F)^{-1} \mathbf{C}'_{hw} - \mathbf{P}_{c,hw}]^{-1} \right\} \quad (3.10)$$

$\Phi_F$  est la fraction volumétrique de fibres.

### 1.3.5. Niveau 5 : lamelle avec canalicules

Afin de modéliser la porosité dans les lamelles, des pores sous forme de canalicules ont été introduits. Les canalicules (vides) sont des formes cylindriques périodiquement réparties avec une rigidité nulle [MARTINEZ et al, 2011]. Le tenseur de rigidité des lamelles avec canalicules  $\mathbf{C}_{can}$  peut-être exprimé par l'équation suivante [NEMAT-NASSER et HORI, 1999]:

$$\mathbf{C}_{can} = \mathbf{C}_l \left\{ \mathbf{1} - \mathbf{P}_{can} [\mathbf{1} - \mathbf{P}_{c,l}]^{-1} \right\} \quad (3.11)$$

$\mathbf{P}_{can}$  est la porosité canaliculaire,  $\mathbf{P}_{c,l}$  est l'opérateur périodique des inclusions cylindriques de longueur infinie dans la matrice de tissu lamellaire.

### 1.3.6. Niveau 6 : lamelles LRC

Le tenseur de rigidité  $\mathbf{C}_{LRC}$  d'un regroupement des lamelles composé de trois couches orientées différemment dans trois directions LRC des canalicules, longitudinale (L), radiale (R) et circonférentielle (C), est calculé en utilisant les équations suivantes [CHOU et al, 1972]: l'équation (3.22) est appliquée lorsque  $i$  et  $j$  sont 1, 2, 3 ou 6.

$$(\mathbf{C}_{LRC})_{ij} = \sum_{k=1}^3 V^k \left[ (\mathbf{C}_{can}^k)_{ij} - \frac{(\mathbf{C}_{can}^k)_{i3}(\mathbf{C}_{can}^k)_{j3}}{(\mathbf{C}_{can}^k)_{33}} + \frac{(\mathbf{C}_{can}^k)_{i3} \sum_{\alpha=1}^3 \frac{v^\alpha (\mathbf{C}_{can}^\alpha)_{j3}}{(\mathbf{C}_{can}^\alpha)_{33}}}{(\mathbf{C}_{can}^\alpha)_{33} \sum_{\alpha=1}^3 \frac{v^\alpha}{(\mathbf{C}_{can}^\alpha)_{33}}} \right] \quad (3.13)$$

où  $V^k$  est la fraction volumique de couches, l'indice  $k = 1, 2, 3$  correspondant respectivement à L, R et C.

dans le cas où  $i = 1, 2, 3$  ou 6 et  $j = 4$  ou 5,  $(\mathbf{C}_{LRC})_{ij} = (\mathbf{C}_{LRC})_{ji} = 0$ .

Dans le cas où  $i$  et  $j$  sont 4 ou 5, les composants seront estimés en utilisant les équations (3.14) et (3.15):

$$(\mathbf{C}_{LRC})_{ij} = \frac{\sum_{k=1}^3 \frac{v^k}{\Delta_k} (\mathbf{C}_{can}^k)_{ij}}{\sum_{k=1}^3 \sum_{\alpha=2}^3 \frac{v^k v^\alpha}{\Delta_k \Delta_\alpha} \Gamma_{k\alpha}} \quad (3.14)$$

avec :

$$\begin{cases} \Delta_k = (\mathbf{C}_{can}^k)_{44} (\mathbf{C}_{can}^k)_{55} - (\mathbf{C}_{can}^k)_{45} (\mathbf{C}_{can}^k)_{54} \\ \Gamma_{k\alpha} = (\mathbf{C}_{can}^k)_{44} (\mathbf{C}_{can}^\alpha)_{55} - (\mathbf{C}_{can}^k)_{45} (\mathbf{C}_{can}^\alpha)_{54} \end{cases} \quad (3.15)$$

### 1.3.7. Niveau 7 : lamelles avec lacunes

À ce niveau d'échelle, la porosité lacunaire est ajoutée dans les lamelles avec la même hypothèse de niveau 5 proposée par [MARTINEZ et al, 2011]: les lacunes sont des formes ellipsoïdales périodiquement réparties dans la matrice des lamelles. Le tenseur de rigidité des lamelles avec les lacunes  $\mathbf{C}_{lac}$  est estimé par l'équation (3. 26):

$$\mathbf{C}_{lac} = \mathbf{C}_{LRC} \left\{ \mathbf{1} - \mathbf{P}_{lac} [\mathbf{1} - \mathbf{P}_{e,LRC}]^{-1} \right\} \quad (3.16)$$

$\mathbf{P}_{lac}$  est la porosité lacunaire et  $\mathbf{P}_{e,LRC}$  est l'opérateur périodique des inclusions ellipsoïdales.

### 1.3.8. Niveau 8 : ostéons

Yoon et Cowin [YOON et COWIN 2008b] considèrent que le tissu lamellaire est orthotrope. Cependant, l'agencement du tissu forme des ostéons de forme à peu près cylindrique, ce qui donne une symétrie transversalement isotrope. Cela permet de donner une valeur moyenne des bornes supérieure et inférieure de la tissue lamelle comme estimation des constants élastiques isotropes de tenseur de rigidité de l'ostéon  $\mathbf{C}_{\text{Tri}}$ .

### 1.3.9. Niveau 9 : superposition des ostéons

L'équation de Martínez et al. [MARTINEZ et al, 2011] est utilisée pour estimer le tenseur de rigidité  $\mathbf{C}_{\text{SCS}}$  :

$$\mathbf{C}_{\text{SCS}} = \left\{ \phi_a \mathbf{C}_{\text{Tri}}^n [1 + \mathbb{P}_{\text{cyl}}(\mathbf{C}_{\text{Tri}}^n - \mathbf{C}_{\text{SCS}})]^{-1} + (1 - \phi_a) \mathbf{C}_{\text{Tri}}^o [1 + \mathbb{P}_{\text{cyl}}(\mathbf{C}_{\text{Tri}}^o - \mathbf{C}_{\text{SCS}})]^{-1} \right\} \cdot \left\{ \phi_a [1 + \mathbb{P}_{\text{cyl}}(\mathbf{C}_{\text{Tri}}^n - \mathbf{C}_{\text{SCS}})]^{-1} + (1 - \phi_a) [1 + \mathbb{P}_{\text{cyl}}(\mathbf{C}_{\text{Tri}}^o - \mathbf{C}_{\text{SCS}})]^{-1} \right\}^{-1} \quad (3.17)$$

où  $\mathbf{C}_{\text{Tri}}^n$  et  $\mathbf{C}_{\text{Tri}}^o$  sont respectivement les tenseurs de rigidité des nouveaux ostéons formés et des anciens ostéons,  $\phi_a$  est la fraction volumique d'ostéons nouvellement formés.  $\mathbb{P}_{\text{cyl}}$  est le tenseur de polarisation pour des inclusions cylindriques liées au tenseur d'Eshelby  $\mathbf{S}_{\text{cyl}}$  ; le tenseur de rigidité de la matrice est obtenu en utilisant l'équation suivante [SOUVOROV et DVORAK, 2002]:

$$\mathbf{S}_{\text{cyl}} = \mathbb{P}_{\text{cyl}} \mathbf{C}_{\text{Tri}}^n \quad (3.18)$$

$\mathbf{C}_{\text{SCS}}$  est résolu itérativement avec une valeur initiale de  $\mathbf{C}_{\text{SCS}} = \mathbf{C}_{\text{Tri}}^o$

### 1.3.10. Niveau 10 : l'os cortical

L'interprétation de Benveniste de l'approche de Mori-Tanaka pour les inclusions vides est adoptée dans cette étude pour calculer le tenseur de rigidité du tissu cortical  $\mathbf{C}_d$  [BENVENISTE, 1987].

$$\mathbf{C}_d = \mathbf{C}_{\text{Tri}} \left[ \mathbf{1} + \frac{\mathbf{P}_{\text{vas}}}{1 - \mathbf{P}_{\text{vas}}} (\mathbf{1} - \mathbf{S}_{\text{cyl}})^{-1} \right]^{-1} \quad (3.19)$$

où  $\mathbf{P}_{\text{vas}}$  est la porosité vasculaire.

## Conclusion

Dans ce chapitre nous avons donné une vision claire sur la structure hiérarchique multiéchelle de l'os : les constituants de l'os à chaque niveau d'échelle, du nano au macro, les travaux multiéchelle réalisés sur ce problème et les différentes méthodes utilisées. Cette étude bibliographique nous a permis d'adopter les équations développées par Martinez et al. [MARTINEZ et al, 2011] pour modéliser le comportement des échelles micro à macro. Cette approche proposée par Martinez et al ne prend pas en compte l'échelle MCM et ne modélise pas les cross-links. Pour pallier cette insuffisance, on propose une modélisation multiéchelle hybride complète de l'os cortical, couvrant la description de tous les niveaux hiérarchiques: constituants élémentaires (collagène, minéral, cross-links)-ultrastructure (MCM, FCM, FECM)-micro-méso-macro. La description et l'implémentation de cette approche est présentée dans le chapitre 4.

---

## Chapitre 4 : Modélisation multiéchelle hybride réseaux de neurones/homogénéisation

---

### Introduction

Ce chapitre a pour objectif de présenter une approche de modélisation multiéchelle hybride par réseaux de neurones et homogénéisation de la structure de l'os cortical. Cette approche se décompose en trois grandes phases couplées. La phase 1 décrit les constituants élémentaires de l'os. Le choix des lois de comportement de ces constituants et l'identification des propriétés mécaniques correspondantes sont basés sur des travaux expérimentaux publiés dans la littérature. La phase 1 alimente la phase 2, modélisation multiéchelle par réseau de neurones (RN) de l'ultrastructure osseuse, par les propriétés élastiques des constituants élémentaires (collagène, cross-links, minéral et eau) ; enfin, la phase 3 s'appuie sur la phase 2 : les sorties de la phase 2 (propriétés élastiques de la fibre) sont les entrées de la phase 3. Dans cette phase, on présente une description multiéchelle par la méthode d'homogénéisation du tissu osseux macroscopique (du micro au macro).

### 1. Description du modèle multiéchelle

Dans le chapitre 2, on a réalisé des modélisations par éléments finis des différents niveaux d'échelle de l'ultrastructure osseuse. Ces modélisations ont abouties à des résultats qui ont été utilisés pour effectuer une modélisation multiéchelle de l'ultrastructure osseuse (modélisation ultra) par la méthode des réseaux de neurones. Les sorties (propriétés mécaniques apparentes de la fibre de collagène minéralisée (FECM)) de cette modélisation ultra sont les entrées de la modélisation multiéchelle par homogénéisation du tissu macroscopique (modélisation macro).

Dans le but de réaliser une étude multiéchelle complète de l'os cortical (modélisation globale), on a fait recours aux deux modélisations : la modélisation ultra par réseaux de neurones et la modélisation macro par homogénéisation ont été couplées et implémentées. La

particularité de cette approche globale proposée ici est de prendre en compte l'échelle microfibrille de collagène minéralisée (MCM) et les cross-links. Comme annoncé dans l'introduction, cette modélisation globale hybride est implémentée en trois phases (Figure 4.1), une phase 1 pour modéliser les constituants élémentaires de l'os (minéral, collagène, eau) en utilisant les lois de mélange [MARTINEZ et al, 2011], une phase 2 qui s'appuie sur la première sert à modéliser les niveaux d'échelle de l'ultrastructure ; pour ce faire, la méthode des réseaux de neurones, qui a subi un apprentissage par les résultats de la modélisation par éléments finis a été appliquée pour prédire les propriétés élastiques de la FECM. Enfin, les propriétés de la FECM prédites par réseaux de neurones ont été intégrées dans une équation d'homogénéisation [MARTINEZ et al, 2011] pour modéliser la lamelle, premier niveau d'échelle de la phase 3.

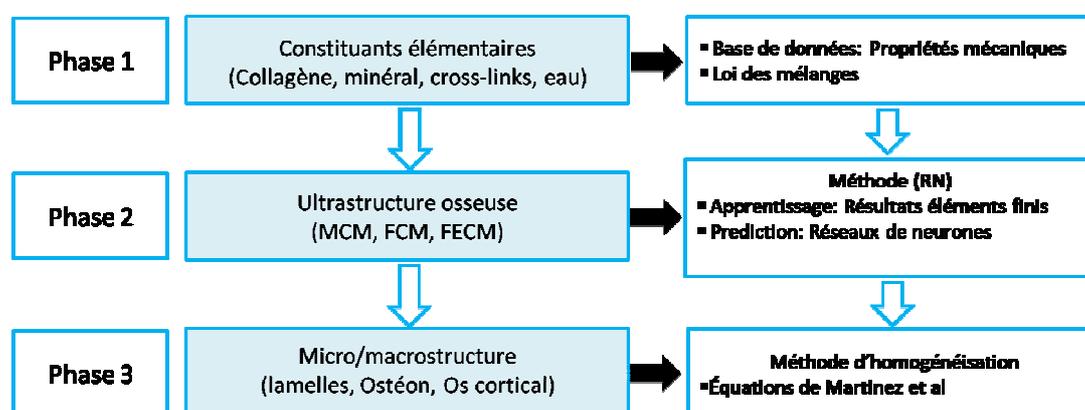


Figure 4. 1. Schéma des phases de l'approche multiéchelle proposée et des méthodes utilisées.

En résumé, les principales nouveautés de l'approche proposée par rapport aux modèles existants sont les suivants : (i) la prise en compte de la plus petite échelle de la structure osseuse, microfibrille de collagène minéralisée (MCM), (ii) l'utilisation de la méthode des réseaux de neurones pour modéliser l'ultrastructure osseuse en tenant compte des cross-links.

Cette approche multiéchelle de l'os cortical basée sur les trois méthodes, éléments finis (apprentissage des réseaux de neurones), réseaux de neurones pour les échelles nanoscopiques et homogénéisation pour les échelles micro et macroscopique, permet d'étudier des relations structure-propriété dans l'os et d'analyser la variation des propriétés apparentes à l'échelle macro (os cortical) en fonction du changement des caractéristiques mécaniques et géométriques des constituants à l'échelle nano.

## 2. Implémentation du modèle multiéchelle

Dans cette étude, un algorithme composé de dix niveaux (Figure 4.2) a été développé et implémenté en Fortran 90. Cet algorithme permet d'estimer les propriétés élastiques de différentes échelles de l'os, du nano (MCM) au macro (os cortical).

- **Niveau 1** : c'est le niveau d'échelle des constituants élémentaires de l'os (collagène, minéral et eau). Le choix des lois de comportement de ces constituants et l'identification des propriétés mécaniques correspondantes est basé sur des travaux expérimentaux publiés dans la littérature. La méthode des bornes inférieure et supérieure de Voigt et Reuss a été utilisée pour déterminer les constantes élastiques des composites collagène/eau et minéral/eau.
- **Niveau 2** : c'est la microfibrille de collagène minéralisée formée par le regroupement de cinq molécules de collagène connectées entre elles par des cross-links dans une matrice du minéral. Les propriétés élastiques de cette structure sont déterminées par une modélisation par éléments finis et généralisées par la méthode RN.
- **Niveau 3** : c'est la fibrille de collagène minéralisée considérée comme matériau composite composé d'une matrice du minéral renforcée par des microfibrilles de collagène minéralisées (niveau 2) liées les unes aux autres par des cross - links. Les propriétés élastiques ont été déterminées par une modélisation 3D par éléments finis et généralisées par la méthode RN.
- **Niveau 4** : c'est la fibre de collagène minéralisée considérée comme matériau composite composé d'une matrice de minéral renforcée par des fibrilles de collagène minéralisées (niveau 3). Les propriétés élastiques ont été déterminées par une modélisation 3D par éléments finis et généralisées par la méthode RN.
- **Niveau 5** : la lamelle de collagène minéralisée est considérée comme un composite d'une matrice minérale avec des inclusions de forme cylindrique (fibre de collagène minéralisée) périodiquement réparties. La méthode de Nemat-Nasser et Hori [NEMAT-NASSER et HORI, 1999] a été appliquée pour estimer son tenseur d'élasticité.
- **Niveau 6** : la porosité sous forme de canalicules a été prise en compte, et le tenseur de rigidité de la lamelle avec canalicules a été calculé en utilisant de nouveau la méthode de Nemat-Nasser et Hori [NEMAT-NASSER et HORI, 1999].
- **Niveau 7** : les canalicules sont considérés comme des tubes rectilignes, orientés dans trois directions à l'intérieur de l'ostéon : longitudinale, radiale et circonférentielle. Le tenseur de rigidité de l'ensemble de trois lamelles (niveau 6) avec trois orientations différentes de

canalicules a été déterminé par une loi de mélange développée par Chou et al. [CHOU et al, 1972].

- **Niveau 8** : la porosité lacunaire est introduite dans le modèle de la même manière que pour les canalicules au niveau (6).

- **Niveau 9** : il représente un regroupement d'ostéons dans une matrice du minéral. Le tenseur de ce composite a été estimé en utilisant la méthode d'auto-cohérente, afin de prendre en compte la superposition des ostéons dans le tissu cortical.

- **Niveau 10** : la porosité vasculaire a été incluse dans le modèle par la méthode de Mori-Tanaka avec des inclusions représentant les canaux de Havers.

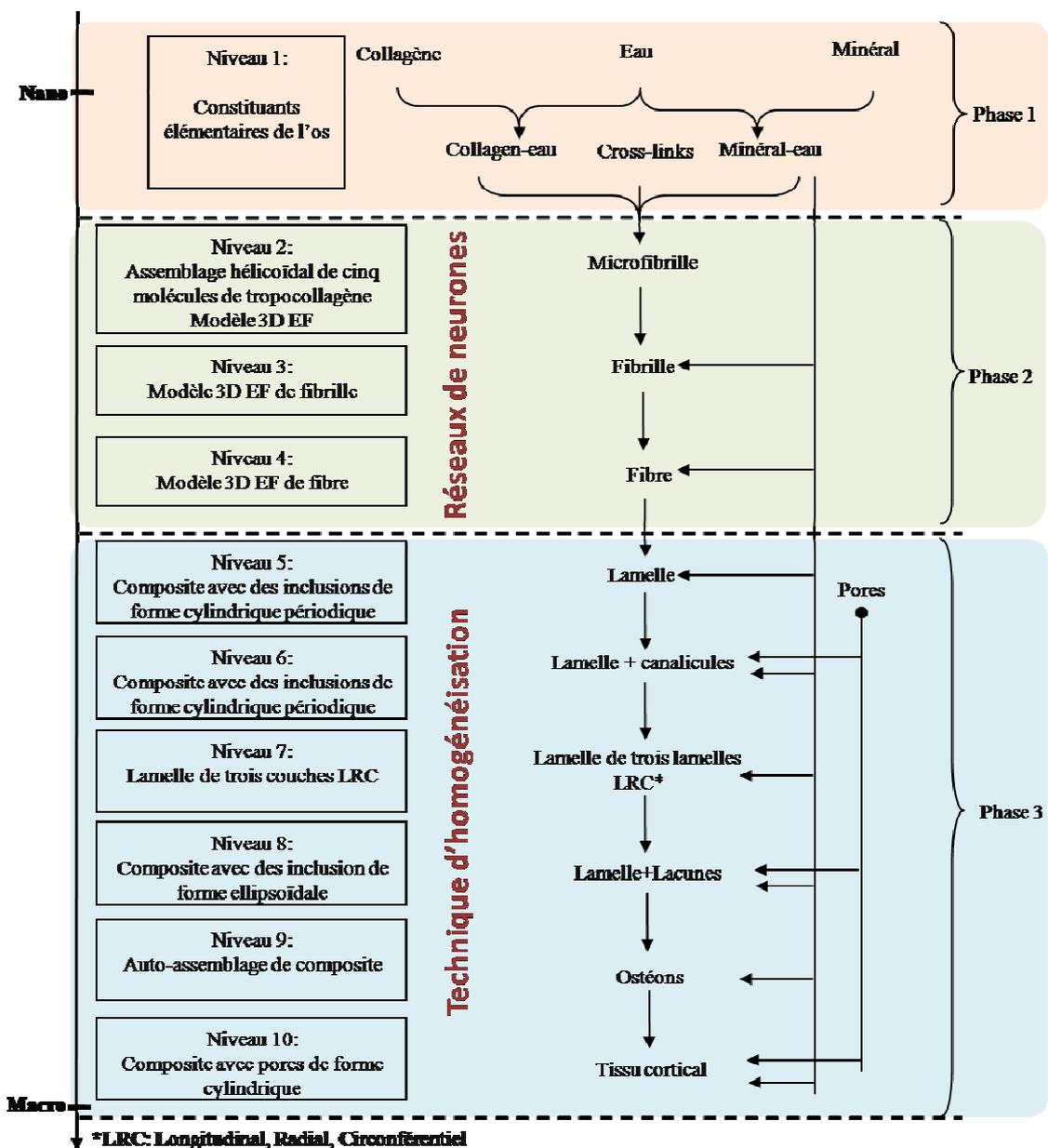


Figure 4. 2. Algorithme utilisé pour l'estimation des propriétés élastiques de tissu cortical.

### 3. Paramètres du modèle

Comme dans tout autre matériau composite, les propriétés mécaniques et la fraction volumique des composants de l'os jouent un rôle important dans son comportement mécanique équivalent. Plusieurs valeurs des propriétés mécaniques des constituants élémentaires de l'os ont été rapportées dans la littérature (cf. chapitre 1). La fraction volumique du minéral comme toutes les autres propriétés varie d'un os à un autre. Diverses études ont utilisé différentes valeurs de la fraction volumique des cristaux de minéral variant de 32 à 52 %. Les fractions volumiques du minéral, rapportées dans la littérature sont listées dans le tableau 4.1.

Références	Fractions volumiques de minéral f (%)
[CURREY, 1969]	50
[LEES, 1987]	45
[SASAKI et al. 1991]	50
[WAGNER et WEINER, 1992]	35
[JAGER et FRATZL, 2000]	43
[KOTHA et GUZELSO, 2000]	50
[JI et GAO, 2000]	45
[NIKOLOV et RAABE, 2008]	52

Tableau 4. 1. Fractions volumiques du minéral dans l'os rapportées dans la littérature.

Les propriétés mécaniques des constituants élémentaires (collagène, minéral, eau) de l'os et les fractions volumiques de toutes les phases aux différents niveaux d'échelles utilisées dans cette étude sont regroupées dans le tableau (4.2) et (4.3).

Matériau	Module élastique (GPa)	Coefficient de Poisson
Collagène	2.5	0.28
Minéral	120	0.23
Eau	0.138	0.49

Tableau 4. 2. Propriétés élastiques des constituants élémentaires de l'os sélectionnés [HAMED et al, 2010].

Fraction volumique	Valeur
Fraction volumique de minéral $V_m$	0.50
Eau dans le composite minéral/eau $\phi_{wh}$	0.123
Eau dans le minéral/eau $\phi_{wh}^I$	0.42
Minéral dans la microfibrille $\phi_{fp}$	0.238
Fibres dans la lamelle $\phi_F$	0.866
Nouveaux ostéons formés $\phi_a$	0.66
Porosité des Canaliculaire $P_{can}$	0.0418
Porosité lacunaire $P_{lac}$	0.0082
Porosité vasculaire $P_{vas}$	0.04

Tableau 4. 3. Les différentes fractions volumiques sélectionnées dans cette étude [HAMED et al, 2010].

## 4. Résultats de modélisation multiéchelle

Dans cette section, on va représenter les résultats de la modélisation multiéchelle globale de l'os cortical. Les résultats vont être présentés dans trois grands ensembles d'échelles : les niveaux d'échelle de l'ultrastructure de l'os (MCM, FCM et FECM), l'échelle microscopique (différents types de lamelles, ostéon) et l'échelle mésoscopique c'est-à-dire l'échelle de l'ensemble des ostéons et de l'os cortical (Figure 4.3).

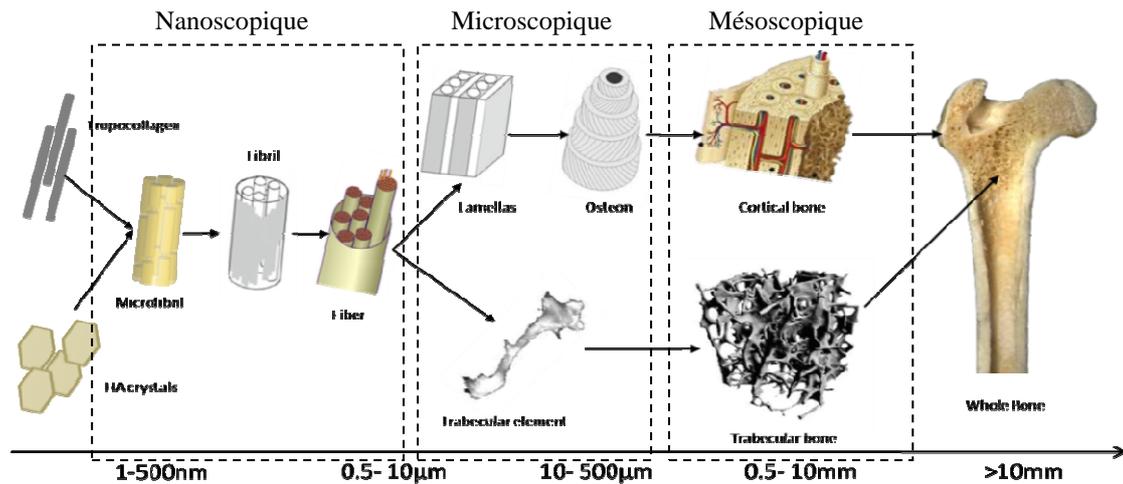


Figure 4. 3. Structure multiéchelle de l'os du nanoscopique au macroscopique.

### 4.1. Niveaux d'échelles nanoscopiques

Les résultats de la modélisation multiéchelle par réseaux de neurones ont été déjà présentés et discutés dans le chapitre 2. Les sorties de cette modélisation sont les propriétés élastiques de FECM (module de Young de FECM, coefficient de Poisson et module de cisaillement). Pour effectuer le couplage réseaux de neurones/équations d'homogénéisation, le tenseur de rigidité de la FECM a été déterminé par l'intermédiaire de la mécanique des milieux continus à travers la loi de Hooke. Cette loi donne la forme de la matrice d'élasticité orthotrope  $[S]$  appelée « matrice de souplesse », reliant la déformation  $\varepsilon$  à la contrainte  $\sigma$  tel que  $\varepsilon = S\sigma$ .

$$[S] = \begin{pmatrix} 1/E_1 & -\nu_{21}/E_2 & -\nu_{31}/E_3 & 0 & 0 & 0 \\ -\nu_{12}/E_1 & 1/E_2 & -\nu_{32}/E_3 & 0 & 0 & 0 \\ -\nu_{13}/E_1 & -\nu_{23}/E_2 & 1/E_3 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1/G_{23} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1/G_{31} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1/G_{12} \end{pmatrix} \quad (4.1)$$

Avec  $E$  module de Young,  $\nu$  coefficient de Poisson et  $G$  le module de cisaillement qui peut être exprimé en fonction de  $E$  et  $\nu$  par la relation  $G = E/2 (1 + \nu)$ .

La matrice de rigidité est la matrice  $[C]$  reliant la déformation  $\varepsilon$  à la contrainte  $\sigma$ , telle que  $\sigma = C\varepsilon$  est donné par l'équation suivante :

$$[C]=[S]^{-1} \quad (4.2)$$

La matrice d'élasticité de la fibre prédite par la modélisation ultra par RN est donnée dans le tableau 4.4

Niveau d'échelle	Tenseur d'élasticité (GPa)
FECM	$\begin{pmatrix} 34.11 & 12.39 & 12.39 & 0 & 0 & 0 \\ 12.39 & 34.11 & 12.39 & 0 & 0 & 0 \\ 12.39 & 12.39 & 34.11 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 21.72 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 21.72 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 21.72 \end{pmatrix}$

Tableau 4. 4. Tenseur d'élasticité de la FECM prédit par le calcul multiéchelle.

## 4.2. Niveaux d'échelles microscopiques

Pour étudier les échelles lamelles, les différents types de porosités (canalicules et lacunes) sont pris en considération dans les trois orientations (LRC). Ces porosités ont été considérées comme des trous de dimensions ellipsoïdales  $25*10*5 \mu\text{m}$  [YOON et COWIN, 2008, HAMED et al, 2010]. L'ostéon est supposé être un cylindre de diamètre  $250 \mu\text{m}$  et  $1 \text{ cm}$  de longueur. Le canal de Havers a un diamètre de  $50 \mu\text{m}$ , ce qui donne une porosité vasculaire  $P_{v.a.s}$  d'environ  $4 \%$  du canal [HAMED et al, 2010]. Les tenseurs d'élasticité des lamelles aux différents niveaux et de l'ostéon ont été calculés et sont présentés dans le tableau 4.5.

Niveau d'échelle	Tenseur d'élasticité (GPa)
Lamelle	$\begin{pmatrix} 16.12 & 6.22 & 6.23 & 0 & 0 & 0 \\ 6.22 & 16.12 & 6.23 & 0 & 0 & 0 \\ 6.23 & 6.23 & 16.09 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 9.94 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 9.94 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 9.92 \end{pmatrix}$
Lamelle avec canalicule	$\begin{pmatrix} 16.22 & 6.25 & 6.26 & 0 & 0 & 0 \\ 6.25 & 16.22 & 6.26 & 0 & 0 & 0 \\ 6.26 & 6.26 & 16.16 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 10.06 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 10.06 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 10.01 \end{pmatrix}$
LRC Lamelles	$\begin{pmatrix} 18.02 & 6.94 & 6.95 & 0 & 0 & 0 \\ 6.94 & 18.02 & 6.95 & 0 & 0 & 0 \\ 6.95 & 6.95 & 17.95 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 11.18 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 11.18 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 11.13 \end{pmatrix}$
Lamelle avec lacune	$\begin{pmatrix} 19.44 & 7.77 & 9.24 & 0 & 0 & 0 \\ 7.77 & 20.34 & 9.07 & 0 & 0 & 0 \\ 9.24 & 9.07 & 42.20 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 14.05 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 12.33 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 12.54 \end{pmatrix}$
Ostéon	$\begin{pmatrix} 19.44 & 7.77 & 9.24 & 0 & 0 & 0 \\ 7.77 & 20.34 & 9.07 & 0 & 0 & 0 \\ 9.24 & 9.07 & 42.20 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 14.05 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 12.33 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 12.54 \end{pmatrix}$

Tableau 4. 5. Tenseurs de rigidité des niveaux d'échelles microscopiques prédites par le calcul multiéchelle.

Le tableau 4.6 regroupe les valeurs du module de Young de la lamelle trouvées dans la littérature.

Référence	E <sub>1</sub> (GPa)	E <sub>2</sub> (GPa)	E <sub>3</sub> (GPa)
<b>Présent travail</b>	<b>15.60</b>	<b>16.47</b>	<b>36.15</b>
[MARTÍNEZ et al 2011]	17.2	19.7	22.0
[YOON et COWIN 2008]	16.4	18.7	22.8
[YOON et COWIN 2008]	16.9	19.0	22.3
[RHO et al. 2002]	NA	NA	21.8 ± 2.1
[FAN et al. 2002]	16.6 ± 1.5	17.0 ± 2.2	25.1 ± 2.1
[ZYSSET et al. 1999]	19.1 ± 5.4	-	-
[HAMED et al 2010]	17.91	11.88	NA
[HOFFLER et al. 2000]	15.11 ± 2.2	-	-
[WAGNER et WEINER 1998]	33,6	24.3	NA

Tableau 4. 6. Modules de Young de la lamelle.

Référence	$E_1$ (GPa)	$E_2$ (GPa)	$E_3$ (GPa)
<b>Présent travail</b>	<b>17.15</b>	<b>18.12</b>	<b>39.7</b>
[YOON et COWIN 2008]	15.9	15.9	20.3
[ASCENZI et BONUCCI 1967]	-	-	21.1 ± 6.2

Tableau 4. 7. Modules de Young de l'ostéon.

### 4.3. Niveaux d'échelles macroscopiques

Dans cette simulation, une fraction volumique de 66 % d'ostéon [COWIN, 2001] et une porosité vasculaire  $P_{vas}$  de 4 % [MARTINEZ-REINA et al, 2011] ont été choisis. Le tenseur de rigidité de l'os cortical est donné dans le tableau 4.8. Ce tableau montre aussi une comparaison entre les résultats obtenus et des résultats expérimentaux par Ultrason.

Présent travail	Ultrason [Van Buskirk et Ashman, 1981]
$\begin{pmatrix} 21.96 & 8.41 & 10.19 & 0 & 0 & 0 \\ 8.41 & 23.00 & 10.04 & 0 & 0 & 0 \\ 10.19 & 10.04 & 26.04 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 6.89 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 6.12 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 6.45 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 20.0 & 10.91 & 11.53 & 0 & 0 & 0 \\ 10.91 & 21.7 & 11.45 & 0 & 0 & 0 \\ 11.53 & 11.45 & 30.0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 6.56 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 5.58 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 4.74 \end{pmatrix}$

Tableau 4. 8. Tenseurs élastiques de l'ostéon et de l'os cortical prédits par le calcul multiéchelle.

Référence	$E_1$ (GPa)	$E_2$ (GPa)	$E_3$ (GPa)
<b>Présent travail</b>	<b>16.91</b>	<b>18.0</b>	<b>19.40</b>
[MARTÍNEZ et al. 2011]	14.7	14.7	19.5
[HAMED et al. 2010]	11.84	11.84	18.69
[YOON et KATZ 1976] (Ultrason)	18.8±1.01	18.8±1.01	27.4±0.98
[TERNEUR et al. 1999] (Nanoindentation)	16.58±0.32	16.58±0.32	23.45±0.21
[DONG et GUO 2004] (Essai de traction)	9.55±1.36	9.55±1.36	16.61±1.8
[THO et al. 2005] (Ultrason)	-	-	20±5

Tableau 4. 9. Modules de Young de l'os cortical.

Les tableaux 4.6, 4.7 et 4.9 montrent, respectivement, les modules élastiques longitudinaux et transversaux de la lamelle, de l'ostéon et de l'os cortical obtenus. Ces tableaux regroupent également des données numériques et expérimentales disponibles dans la littérature. D'une manière générale, les résultats obtenus dans cette étude sont comparables avec ceux obtenus à travers les autres études numériques et expérimentales sachant que par nature, la dispersion des propriétés mécaniques et physiques des tissus biologiques tels que l'os est très grande.

Le modèle multiéchelle permet aussi d'étudier la variation des propriétés mécaniques de l'os cortical en fonction du changement des propriétés mécaniques des constituants à l'échelle nanoscopique : la figure 4.4 illustre la variation du module de Young de l'os cortical en fonction de la variation des modules de Young de collagène et du minéral et en fonction du nombre de cross-links.

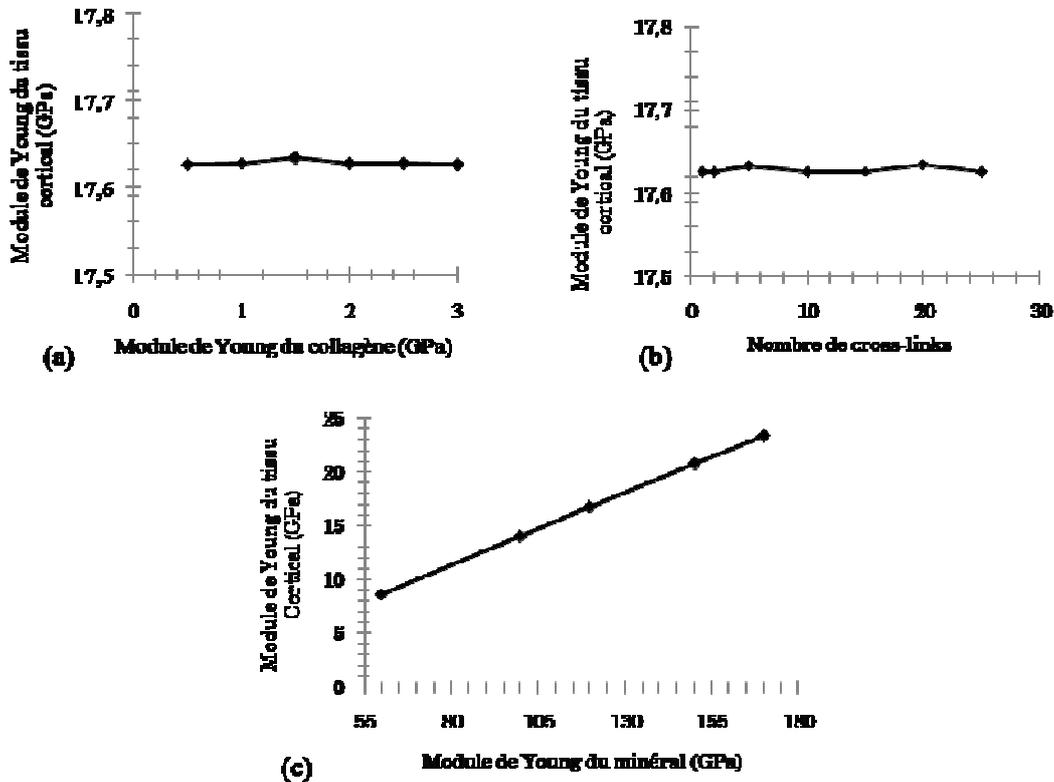


Figure 4. 4. Effets des constituants élémentaires (collagène, minéral et cross-links) sur le module de Young du tissu cortical.

Les résultats montrent que le module de Young du collagène ainsi que le nombre de cross-links (Figure 4.4 (a) et (b)) n'ont pas d'influence importante sur la rigidité de l'os à l'échelle macroscopique. La rigidité du tissu cortical dépend sensiblement de la rigidité du minéral comme on le remarque sur la figure 4.4 (c) : celui-ci augmente linéairement avec le module de Young du minéral.

L'approche proposée est inspirée de la méthode de Martínez et al. [MARTINEZ et al, 2011]. À partir de l'échelle microscopique, on a utilisé les mêmes équations et les mêmes hypothèses de simplification ainsi que les différentes étapes de la modélisation. Cependant, à l'échelle nanoscopique on a utilisé la méthode de RN et on a proposé d'ajouter un autre niveau d'échelle (MCM) afin d'étudier l'effet de ce niveau inséré sur le comportement mécanique de l'os cortical à l'échelle macroscopique. Notre définition des niveaux d'échelles basée sur l'approche de Martínez et al. [MARTINEZ et al, 2011] n'est pas la seule possible.

La transition entre les différentes hiérarchies de l'échelle nanométrique aux grandes échelles macroscopiques est continue plutôt que discrète dans l'os *in vivo*. Bien qu'il existe un consensus général concernant le classement des principales échelles, on accepte une certaine souplesse concernant les niveaux intermédiaires. Par exemple, Hamed et al. [HAMED et al, 2010] réduisent le nombre d'échelles, ils ne considèrent pas le niveau FECM, entre l'échelle nanométrique (FCM) et le niveau sous-microscopique (lamelle), dans leur enquête. En revanche, Yang et al. [Yang et al, 2012] considèrent l'existence de la MCM. Les valeurs des propriétés mécaniques de l'os aux différentes échelles sont très dispersées. Une comparaison ou validation des résultats reste très difficile vu le nombre important de paramètres qui influencent sur le comportement et les propriétés mécaniques de l'os. Par conséquent, l'effet de l'existence des MCMs n'est pas clair.

Un os trabéculaire est formé par l'ensemble des travées (échelle microscopique). Ces travées sont formées par des lamelles disposées en couches stratifiées [RHO et al, 1997]. Le tissu trabéculaire est représenté par ces travées formé par les lamelles. Les tableaux 4.6 et 4.8 montrent que les modules élastiques des lamelles et de l'os cortical sont proches ce qui permet de considérer que le module d'élasticité du tissu trabéculaire est égale au module d'élasticité de l'os cortical. Cette observation confirme les constats de Taylor et al. [TAYLOR et al. 2002] qui ont montré que sous un chargement statique, les propriétés mécaniques de tissu osseux et de l'os cortical sont similaires. Ces résultats confirment aussi les travaux de Choi et Goldstien [CHOI et GOLDSTEIN, 1992] qui suggèrent que les courbe contrainte-nombre de cycles de vie de l'os cortical et l'os spongieux ont les mêmes pentes. De nombreux travaux numériques traitant la fatigue de l'os trabéculaire ont considérés que les propriétés de tissu trabéculaire et de l'os cortical sont les mêmes [GUO et al, 1994, MAKIYAMA et al, 2002, HAMBLI et al, 2009].

Les propriétés évaluées par le calcul multiéchelle alimenteront dans un premier temps la loi de comportement développée et implémentée au code de calcul Abaqus par les propriétés élastiques du tissu trabéculaire pour simuler le comportement des échantillons trabéculaire et dans un second temps le modèle de remodelage osseux par les propriétés élastique de l'os cortical.

#### 4.4. Exploitation

Les propriétés prédites par l'approche multiéchelle ont été utilisées pour effectuer des scénarios sur des échantillons trabéculaires dans le but d'étudier l'effet des propriétés

mécaniques des constituants (minéral, collagène et cross-links) de l'échelle nanoscopique sur le comportement et les propriétés mécaniques de l'os à l'échelle macroscopique. Pour cela, 6 échantillons trabéculaires avec différentes densités d'os (*Bone volume/Total volume* **BV/BT**) préparées et maillées, ont été utilisés. la simulation EF est réalisée sur Abaqus et utilise une routine (UMAT) décrivant une loi de comportement couplée à un endommagement quasi-fragile proposé par Hambli et al. [HAMBLLI et al, 2011].

La figure 4.5 montre un exemple d'échantillon trabéculaire maillé de diamètre D, de hauteur H et de **BV/BT = 56.35 %**.

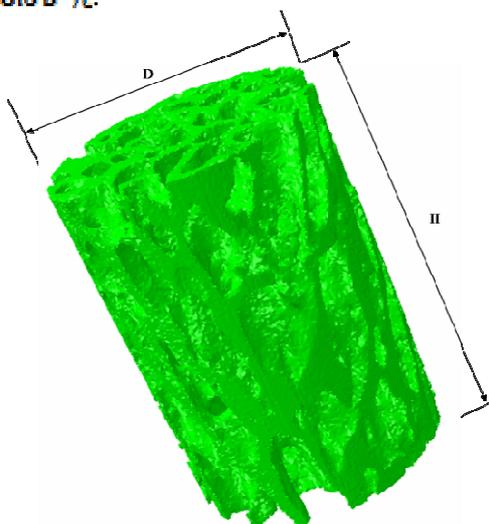


Figure 4. 5. Échantillon trabéculaire de diamètre D et de hauteur H.

Le tableau ci-dessous présente les différentes caractéristiques des six échantillons simulés par élément finis dans cette étude pour évaluer les propriétés mécaniques de l'os trabéculaire en fonction des propriétés prédites par le calcul multiéchelle.

Échantillons	BV/BT(%)	H (mm)	D (mm)
1	12.61	7.07	6.7
2	17.42	7	6.9
3	23.68	7.03	6.84
4	27.26	5.36	6.85
5	34.48	9.86	6.7
6	56.35	5.4	6.88

Tableau 4. 10. Caractéristiques des échantillons trabéculaires testés par éléments finis.

La figure ci-dessous illustre les contours de von Mises, pour différents modules de Young du minéral. La figure montre que la rigidité et la résistance de l'os trabéculaire

dépendent du module de Young du minéral ; l'augmentation du module de Young du minéral conduit à l'augmentation de la rigidité et la résistance de l'os trabéculaire.

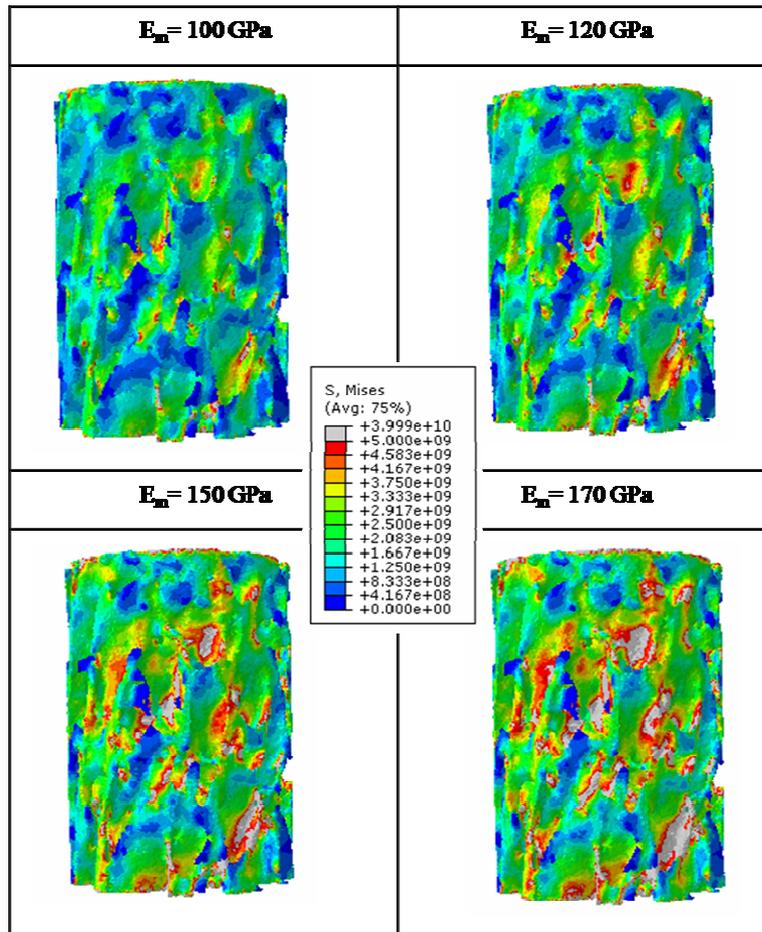


Figure 4. 6. Contours de von Mises pour un échantillon trabéculaire de  $BV/TV = 34.48\%$  à différents modules de Young du minéral.

La figure 4.7 représente la variation du module de Young de l'os trabéculaire en fonction de la variation du module de Young du tissu osseux et du rapport ( $BV/TV$ ).

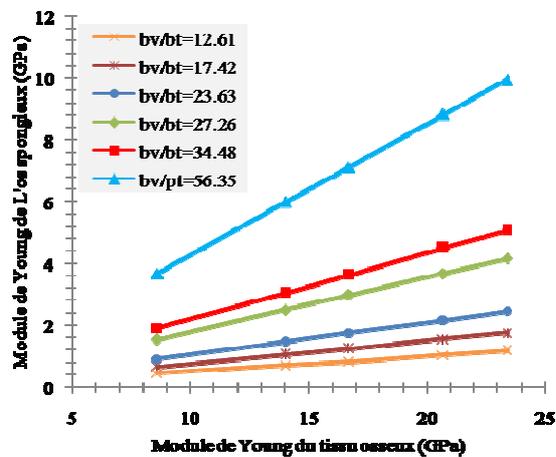


Figure 4. 7. Variation du module de Young de l'os trabéculaire en fonction du module de Young du tissu osseux et  $BV/TV$ .

La figure 4.7 montre qu'une augmentation du module de Young du tissu osseux et de BV/BT mène à une augmentation de la rigidité apparente de l'os trabéculaire.

La figure 4.8 montre la variation du module de Young apparent de l'os trabéculaire en fonction du nombre de cross-links.

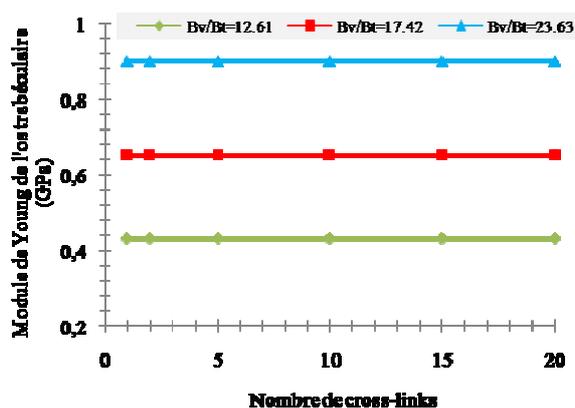


Figure 4. 8. Effet du nombre de cross-links sur le module de Young de l'os trabéculaire.

Les résultats montrent que l'effet des cross-links est négligeable à l'échelle macroscopique et que le module de Young de l'os spongieux ne varie pas en fonction du nombre de cross-links (Figure 4.8). Nos résultats confirment les propos de Follet et al. [FOLLET et al, 2010] qui ont montré que la résistance de l'os trabéculaire ne dépend pas du nombre de cross-links, mais dépend fortement de la quantité osseuse traduite par la teneur en minéral ; les résultats expérimentaux de Willems et al. [WILLEMS et al, 2011] ont montré qu'une variation du nombre de cross-links a une faible influence sur la rigidité de l'os.

La figure 4.9 illustre la variation du module d'élasticité de l'os trabéculaire en fonction de BV/BT pour un module de Young du minéral égal à 60 GPa comparé à des résultats expérimentaux de Rebbers et al. [REBDERS et al, 2008].

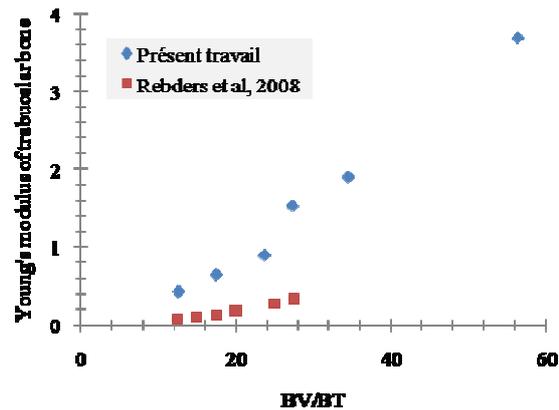


Figure 4. 9. Module de Young de l'os trabéculaire en fonction de BV/TV.

L'histogramme ci-dessous montre une comparaison entre le module de Young obtenu par nos calculs et ceux obtenus par les essais de [FOLLET et al, 2010, REBDERS et al, 2008].

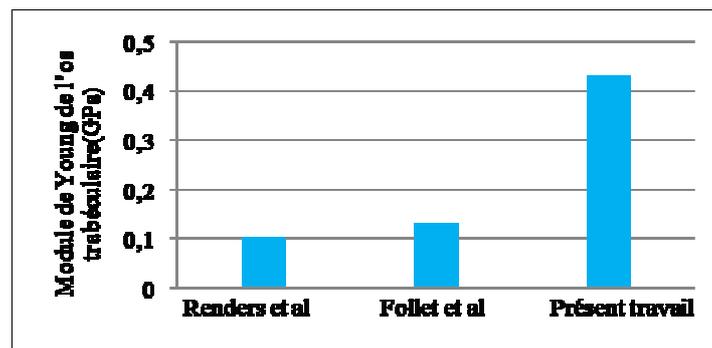


Figure 4. 10. Module de Young de l'os trabéculaire pour BV/TV $\approx$ 12,6%.

On remarque une différence relativement importante entre les valeurs expérimentales et numériques du module de Young de l'os trabéculaire. La comparaison est qualitative, car on ne connaît pas les propriétés de l'os testé par Follet et al et Rebders et al. [FOLLET et al, 2010, REBDERS et al, 2008], donc cette différence est attribuée essentiellement à la différence entre les propriétés locales testées (inconnues) et les propriétés utilisées dans nos calculs.

## Conclusion

Dans cette étude, nous avons modélisé l'os cortical en tant que matériau composite composé d'une structure hiérarchique multiéchelle pour déterminer ses propriétés élastiques à différentes échelles. La contribution de ce travail est le développement d'une méthode de modélisation pour prédire les propriétés élastiques. La méthode proposée repose sur une description hybride basée sur la méthode des réseaux de neurones pour décrire le comportement de l'ultrastructure et la technique d'homogénéisation pour décrire les échelles micro et macro. Les résultats des calculs obtenus ont montré que les propriétés élastiques de l'os à l'échelle macro dépendent fortement du module de Young du minéral. En revanche, il a été remarqué que les propriétés du collagène et le nombre de cross-links n'ont pas d'influence sur les propriétés apparentes de l'os cortical.

---

## Chapitre 5 : Modélisation de remodelage osseux

---

### Introduction

Les chapitres précédents ont permis de comprendre la structure hiérarchique multiéchelle et le comportement mécanique de l'os. Il faut savoir que cette architecture complexe de l'os, ses propriétés mécaniques et biologiques évoluent tout au long de la vie. Cette évolution que l'on nomme « remodelage » ou « adaptation osseuse » permet principalement à l'os d'accomplir ses fonctions biomécaniques. Le remodelage osseux permet au corps de s'adapter à l'augmentation des contraintes mécaniques appliquées. En outre l'architecture de l'os évolue en fonction des sollicitations mécaniques. Néanmoins, cette capacité d'adaptation dépend largement de l'âge. Par conséquent le remodelage osseux est un processus transitoire en fonction du temps d'application de la contrainte mécanique et de l'évolution physiologique du corps humain au cours du temps. La compréhension des mécanismes cellulaires d'adaptation osseuse a permis le développement de plusieurs modèles mathématiques. L'objectif de ce chapitre est d'adapter un modèle mécano-biologique de remodelage osseux pour qu'il tienne compte des effets mécaniques (contrainte, fatigue) et biologiques (âge, sexe). Les propriétés multiéchelles du chapitre 4 ont été intégrées dans ce modèle pour étudier l'influence des propriétés mécaniques des constituants élémentaires de l'os sur son mécanisme de remodelage.

### 1. Etude bibliographique sur le remodelage osseux

#### 1.1. Principe du remodelage osseux

Le remodelage osseux est un processus permettant à l'os de s'adapter à son environnement mécanique et biochimique. Le tissu osseux non seulement doit permettre la formation adaptée du squelette durant la croissance, la conservation de ses propriétés mécaniques et leur adaptation aux contraintes, mais aussi la réparation des fractures et la mise

à disposition du calcium qu'il stocke. Pour assurer ces propriétés, l'os est en perpétuel renouvellement (le remodelage osseux). Au cours du remodelage osseux, l'os ancien est détruit ou résorbé par les ostéoclastes et remplacé par le nouvel os grâce aux ostéoblastes [PARFITT et al, 1994]. Les processus de formation et de résorption d'os sont couplés et synchronisés par l'intermédiaire de paquets d'ostéoblastes et d'ostéoclastes appelés « unités de remodelage ». Chez un sujet en bonne santé, l'ensemble des taux de résorption et de formation reste constant, permettant la conservation de la masse osseuse au cours du processus de remaniement qui n'est pas uniforme. Chaque année, un homme adulte renouvelle 25 % de son os trabéculaire et 4 % de son os cortical [BAÏOTTO, 2004]. Ce phénomène physiologique peut être schématisé de la façon suivante [TORTORA et al, 2001]: les ostéoblastes apposent de l'os aux endroits réclamant plus de renfort, pendant que les ostéoclastes assurent la résorption de la matière là où l'os devient inutile dans ses fonctions mécaniques. La destruction ostéoclastique et la reconstruction ostéoblastique s'enchaînent dans le temps et l'espace à l'échelle microscopique [SCHAFFLER et JEPSEN, 2000]. La Figure 5.1 nous montre la représentation schématique d'une unité fonctionnelle de remodelage. La première partie correspond à la phase de résorption réalisée par les ostéoclastes, la deuxième partie montre la phase de formation réalisée par les ostéoblastes. Enfin, la troisième partie correspond à l'os après remodelage (quiescence). Les cellules responsables de ce processus sont les ostéoblastes, ostéoclastes et les ostéocytes (cf. chapitre 1). L'activation de remodelage commence par l'envoi des informations aux cellules. Ce sont principalement les ostéocytes qui se chargent de cette tâche [BONEWALD 2007]. Les ostéocytes disposent d'un certain nombre de mécanismes qui leur permettent de ressentir les informations d'origines mécanique et biochimique. Une fois ces informations obtenues, elles se chargent alors d'envoyer des signaux aux ostéoblastes et aux ostéoclastes afin d'initier le remodelage osseux. Une fois les informations mécaniques et biologiques récoltées, traitées et transformées en signaux, elles doivent alors permettre de réaliser le remodelage osseux. Cette opération est effectuée par des cellules osseuses spécifiques. Le remodelage se déroule de façon cyclique de la manière suivante (Figure 5.1) :

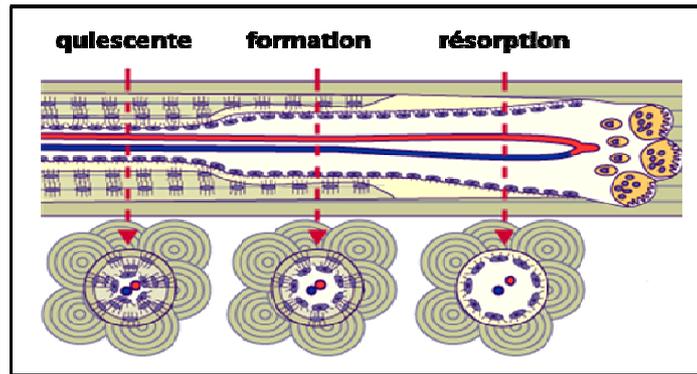


Figure 5. 1. Représentation schématique d'une unité fonctionnelle de remodelage.

**Phase quiescente :** Des cellules bordantes recouvrent la surface osseuse, empêchant l'accès de cette surface aux ostéoclastes. Dans des conditions normales, cette phase peut durer plusieurs années.

**Phase d'activation :** Une phase qui dure deux à trois jours. Tout au long de la surface osseuse inactive, recouverte de cellules bordantes, ou ostéoblastes quiescents, surviennent les précurseurs mononucléés des ostéoclastes.

**Phase de résorption :** Une phase qui se déroule pendant trente à quarante jours. L'os ancien est résorbé par les ostéoclastes. Chaque ostéoblaste, devenu actif, se fixe à la matrice, sur le lieu de résorption. Cette phase s'effectue en deux étapes, tout d'abord la dissolution de la phase minérale, puis la dégradation de la matrice organique.

**Phase d'inversion :** Elle dure environ quatre-vingts jours. Après avoir creusé la lacune, les ostéoclastes meurent par apoptose et se remplacent par des cellules mononucléées macrophages qui lissent le fond de la lacune.

**Phase de reconstruction :** Cette phase s'étale sur plusieurs mois. Les ostéoblastes colonisent la lacune et la combent en apposant une nouvelle matrice osseuse. Durant cette dernière phase, certains ostéoblastes restent enfermés dans la matrice nouvellement formée et deviennent alors des ostéocytes.

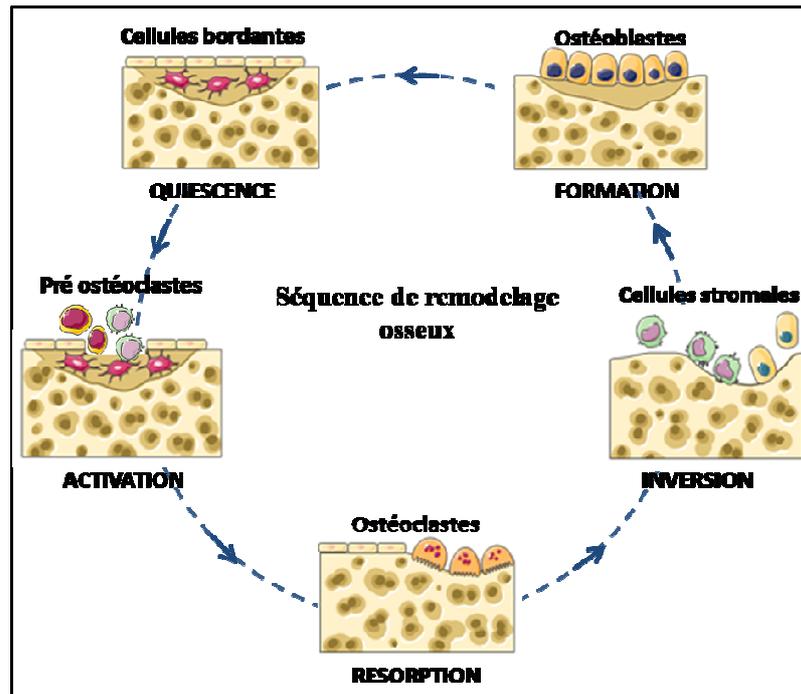


Figure 5. 2. Description du remodelage osseux.

Le cycle de remodelage peut intervenir en même temps, ou de manière différée, en plusieurs endroits de l'architecture osseuse suivant les besoins locaux. Ainsi s'il existe différentes localisations présentant chacune des microfissures, le cycle de remodelage va être initié afin de réparer les zones endommagées [RIEGER, 2011]. Il existe un équilibre dynamique entre les ostéoclastes et les ostéoblastes au cours duquel des minéraux osseux sont constamment rejetés dans le sang et y sont repris. Cet état dynamique permet à l'os de s'adapter à une modification de la demande, comme la création de nouvelles travées et la mise à disposition des minéraux osseux.

## 1.2. Les approches du remodelage osseux

En 1638 Galileo Galilée découvre pour la première fois que la forme de l'os dépend des contraintes mécaniques qui lui sont appliquées et évolue avec elles [GALILEO 1638]. Depuis cette date, de nombreuses recherches sur le concept d'adaptation osseuse ont été réalisées. On peut distinguer cinq approches du remodelage osseux.

### 1.2.1. Approche phénoménologique

Cette approche repose sur la description de l'action d'un stimulus mécanique sur l'adaptation osseuse. Hegedus et Cowin [HEGEDUS et COWIN, 1976] ont proposé la

première théorie de la modélisation d'adaptation osseuse d'un point de vue phénoménologique. Le but est de décrire la réponse de l'os en fonction du niveau de sollicitation qui lui est appliqué. En 1987, Huiskes et al. [HUISKES et al. 1987] utilisent le modèle de Hegedus et Cowin [HEGEDUS et COWIN, 1976] et proposent l'utilisation de la densité d'énergie de déformation afin de simplifier les problèmes d'identification des nombreux paramètres du modèle à l'aide d'une formulation élastique isotrope. En même temps, Frost [FROST, 1987] reprend la loi de Wolff [Wolff, 1892] qui suggère que les contraintes mécaniques seules ne définissent pas la qualité de l'os et propose le concept de « Mechanostat » qui utilise le critère de déformation effective minimale pour définir la réponse de l'adaptation osseuse [RIEGER, 2011].

L'approche phénoménologique classe le remodelage osseux en trois zones:

**Zone de résorption :** Dans un premier temps l'os cherche à résorber des zones sous-sollicitées (Figure 5.3).

**Zone de formation :** dans les zones considérées comme suffisamment sollicitées, le tissu osseux se forme (Figure 5.3).

**Zone équilibre :** c'est la zone qui se trouve entre les autres deux zones (résorption et formation), et donc entre ces deux comportements. C'est une zone inactive résultant d'une sollicitation moyennement faible qui ne peut activer la résorption ni la formation (Figure 5.3).

**Zone de dommage :** cette zone subit un excès de déformation et par conséquent un endommagement caractérisé par une résorption excessive.

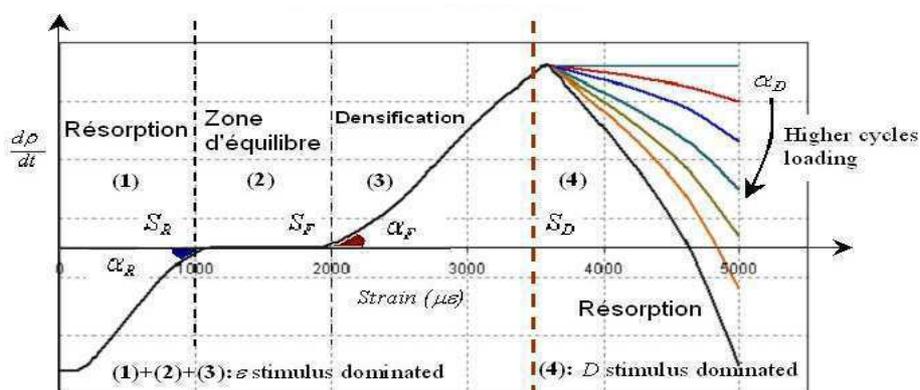


Figure 5.3. Représentation de la vitesse de remodelage osseux en fonction de stimulus.

Le modèle de Huiskes et al. [HUISKES et al. 1987] est repris par Prendergast et Huiskes [PRENDERGAST et HUISKES, 1996] qui modélisent la déformation des lacunes

ostéocytaires et des différents états d'endommagement. En 2002, Doblaré et García [DOBLARE et GARCIA, 2002] développent un modèle anisotrope de remodelage osseux construit sur la théorie de l'endommagement continu (Continuum Damage Mechanics: CDM). Müller [Müller, 2005] fait une extension des travaux de Thomsen et al. [THOMSEN et al, 1994] et de Frost [FROST, 1969] pour développer un modèle appelé SIBA (Simulated Bone Atrophy). McNamara et Prendergast [MCNAMARA et PRENDERGAST, 2007] étudient l'influence du stimulus mécanique sur le remodelage osseux. Leur étude est basée sur la densité d'énergie de la déformation et de l'endommagement par fatigue. Hambli et al. [HAMBLLI et al. 2009] ont développé un modèle basé sur un stimulus mécanique issu d'un potentiel thermodynamique de densité d'énergie de déformation couplé à l'endommagement [LEMAITRE et CHABOCHE 1985]. Récemment Adachi et al. [ADACHI et al, 2010] ont développé un modèle local de remodelage osseux qui considère l'écoulement interstitiel du fluide contenu dans les canalicules comme stimulus mécanique initiant le remodelage osseux.

### 1.2.2. Approche mécanistique

L'approche mécanistique est la plus répandue dans le domaine de la modélisation du remodelage osseux. Cette approche a la particularité d'incorporer une vision plus biologique en liant les actions des agents biologiques (cellules, agents biochimiques) aux stimuli mécaniques. Cette approche vient combler les limitations de l'approche phénoménologique qui ne permet pas de rendre compte de l'action cellulaire dans le processus d'adaptation osseux. Hazelwood et al. [HAZELWOOD et al, 2001] s'inspirent des travaux de Martin [MARTIN, 1984, MARTIN, 1992] qui portaient sur la notion d'activation des cellules grâce à l'accumulation de l'endommagement pour développer les premiers modèles décrivant l'action cellulaire en réponse à un chargement mécanique (Figure 5-4).

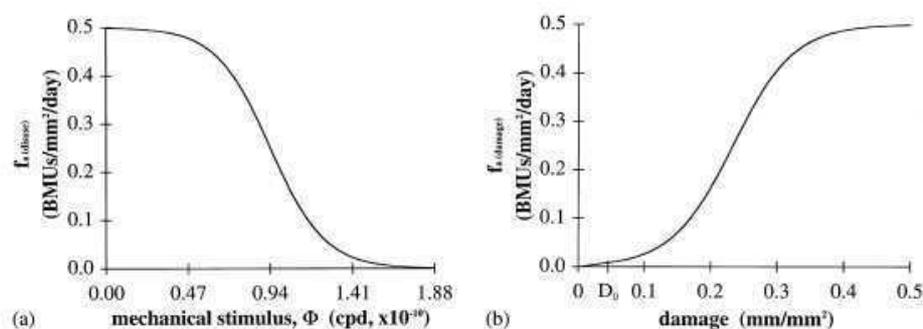


Figure 5. 4. Relations entre la fréquence d'activation et BMUs [HAZELWOOD et al, 2001].

On peut aussi citer les travaux de Hernandez et al. [HERNANDEZ et al, 2003] qui modélisent l'action spatiale des BMUs en définissant la quantité de tissu résorbé et d'ostéoïde déposé par un volume représentatif de BMUs, Nyman et al. [NYMAN et al, 2004] qui développent un modèle de remodelage osseux prenant en compte l'effet des traitements aux bisphosphonates sur le volume et l'endommagement osseux et la modélisation de la fonction d'activation des BMUs, Ruimerman et al. [RUIMERMAN et al 2005] qui proposent une analyse 3D qui intègre la mécano-transduction, García-Aznar et al. [GARCIA-AZNAR et al, 2005] qui développent une formulation de l'évolution temporelle et spatiale des BMUs dans un modèle de remodelage osseux 3D par éléments finis, Magnier et al. [MAGNIER et al, 2007] qui proposent un modèle de remodelage osseux du tissu trabéculaire sous-contraint (ils considèrent une fonction spatiale permettant d'évaluer le signal mécanique reçu par chaque ostéocyte et ses proches voisins) et enfin les travaux de Gerhard et al. [GERHARD et al, 2009] qui utilisent le modèle de Müller [Müller, 2005] pour tester l'hypothèse selon laquelle il est possible de prédire l'évolution de l'architecture osseuse sans connaître la répartition exacte de la densité d'énergie de déformation dans la structure mais uniquement par la connaissance des forces appliquées.

### 1.2.3. Approche optimisation

Cette approche est basée sur des critères d'homogénéisation de la densité d'énergie de déformation (SED) [HOLLISTER et al. 1991]. Cette méthode est peu utilisée dans la modélisation du remodelage osseux [RIEGER, 2011]. Elle comporte trois limitations majeures : (i) elle consiste en un processus global qui n'est relié à aucun mécanisme physique et mesurable, (ii) ensuite elle ne s'appuie sur aucun phénomène physiologique et ne peut donc apporter une meilleure compréhension du processus d'adaptation, (iii) enfin, la notion de temps ne peut pas être prise en compte [RIEGER, 2011]. Parmi les travaux de recherche qui développent cette approche, on trouve les études de Hollister et al. [HOLLISTER et al 1991] et Hollister et Kikuchi [HOLLISTER et KIKUCHI, 1994] qui proposent une méthode d'optimisation de la structure trabéculaire basée sur une technique d'homogénéisation de la densité d'énergie de déformation, celle de Bagge [BAGGE, 2000] qui développe un modèle anisotrope apparent, basé sur la minimisation de la densité d'énergie, celle de Tabor et Rokita [TABOR et ROKITA, 2002] qui utilisent une méthode stochastique basée sur la recherche aléatoire de l'ensemble des solutions du problème et les travaux de Tsubota et al. [TSUBOTA et al, 2002] qui utilisent la contrainte mécanique locale en vue d'initier le remodelage

trabéculaire de manière à uniformiser la répartition des contraintes au niveau local. On peut également citer les travaux d'Adachi et al. [ADACHI et al, 2006], Jang et al. [JANG et al. 2008, 2009, 2010], Coelho et al. [COELHO et al, 2009].

#### 1.2.4. Réaction-diffusion

Une autre approche consiste à visualiser les cellules osseuses comme un fluide diffusant à travers la structure osseuse et réagissant avec celle-ci. Cette approche est connue par les travaux de Matsuura et al. [MATSUURA et al, 2002, 2003] basés sur le concept de réaction-diffusion des BMUs. Ils considèrent un champ électrostatique dû aux propriétés piézoélectriques du collagène ainsi que l'écoulement du fluide interstitiel osseux en tant que stimulus. Tezuka et al. [TEZUKA et al 2005] étendent ce concept à une géométrie 2-D d'une extrémité supérieure de fémur à l'aide d'une simulation par éléments finis. Cela leur permet d'obtenir l'orientation du tissu trabéculaire de l'extrémité supérieure du fémur en fonction de l'orientation de la force appliquée.

#### 1.2.5. Approche multiéchelle

Une approche récente consiste à modéliser l'ensemble des échelles jouant un rôle dans l'adaptation osseuse. Ce type de méthode est de plus en plus utilisé puisqu'il permet de combiner l'ensemble des différentes approches précédemment décrites. On peut citer à titre d'exemple les travaux de Viceconti et al. [VICECONTI et al, 2008] qui proposent un modèle prenant en compte la distribution de la densité du tissu osseux au niveau microscopique ainsi que la densité apparente résultante, sur lequel ils greffent l'action des muscles sur les os et les articulations en vue de reproduire l'effort de la marche, et celle de Hambli et al. [HAMBLI et al. 2010] qui utilisent l'analyse par éléments finis ainsi que les réseaux de neurones afin d'établir une modélisation multiéchelles du remodelage osseux (Figure 5.5).

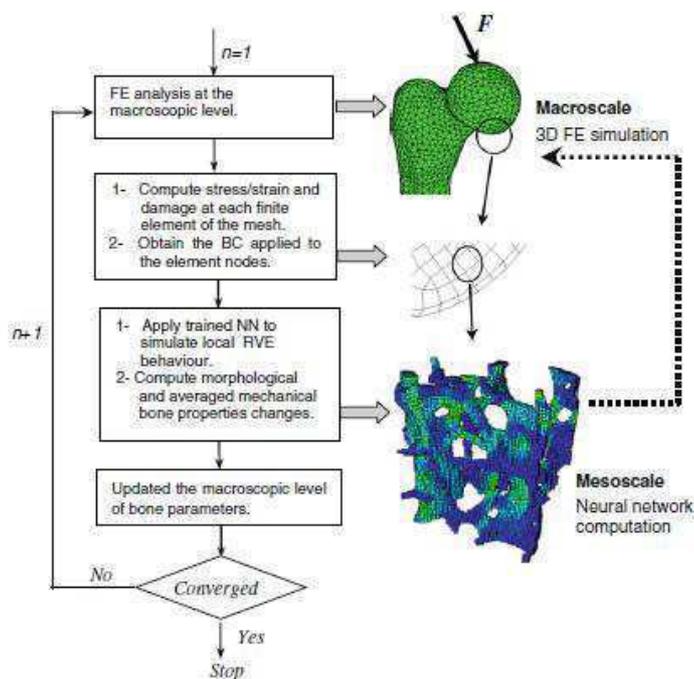


Figure 5. 5. Approche multiéchelles du remodelage apparent de l'extrémité supérieure du fémur à l'aide des réseaux de neurones [HAMBLLI et al. 2010].

### 1.3. Description mathématique du modèle ostéoblaste-ostéoclaste

Il a été montré que le trinôme **RANK, RANKL, OPG** joue un rôle majeur dans la régulation des BMUs. Lemaire et al. [LEMAIRE et al, 2004] sont les premiers qui ont intégré dans un modèle de remodelage les **RANK, RANKL, OPG**. Pivonka et al. [PIVONKA et al, 2008] proposent dans leur modèle quatre cas de figure, en fonction de la disposition des ligands RANKL et OPG répartis sur la lignée des ostéoblastes. Les résultats de l'étude montrent que **RANKL** est fortement exprimé à la surface des cellules ostéoblastes [COLLIN et al. 2001] vient se fixer sur son récepteur **RANK** afin de stimuler la différenciation et l'activation des ostéoblastes [AUBIN and BONNELYE, 2000, HOFBAUER et al. 2000]. Cette stimulation peut être perturbée par l'action de l' **OPG** qui va agir comme un leurre auprès du **RANKL** [GREENFIELD et al. 1999, GÜNTHER and SCHINKE 2000]. La **TGFβ** est également connue pour avoir plusieurs effets sur les ostéoblastes en fonction de leur niveau de différenciation. Basé sur le modèle de Pivonka et al. [PIVONKA et al, 2008], Rieger [RIEGER, 2011] propose le diagramme de la figure 5.6 représentant les communications autocrines et paracrines des ostéoblastes et des ostéoclastes.

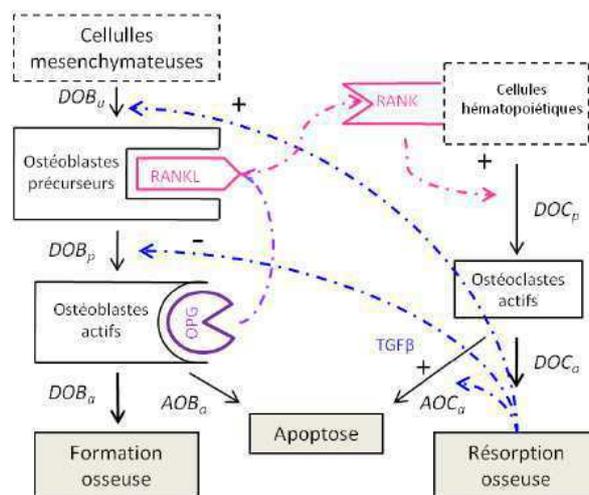


Figure 5. 6. Diagramme d'interactions des communications autocrines et paracrines entre les lignées d'ostéoblastes et d'ostéoclastes, selon le schéma proposé par Pivonka et al. [PIVONKA et al, 2008]. Les signes (+) représentent la stimulation d'un agent biochimique, alors que les signes (-) représentent leur inhibition. Les flèches continues représentent le passage d'un état cellulaire à un autre à travers la différenciation **D** ou l'apoptose **A**. Ainsi, la **TGFβ** peut par exemple venir stimuler ou inhiber la différenciation des ostéoblastes en fonction du site d'action dans la lignée.

#### 1.4. Modélisation des activités cellulaires

La compréhension et la modélisation mathématique des mécanismes cellulaires d'adaptation osseuse nécessitent une bonne connaissance de la biologie osseuse et du fonctionnement du corps humain ainsi qu'une base de données complète plus proche de la réalité. La difficulté de leur formulation est triple. La première et la plus grande est l'étude de certains paramètres *in vivo*, beaucoup de travaux étant cantonnés à l'étude *in vitro*. Or, il peut exister une forte disparité entre les données réelles *in vivo* et celles obtenues lors d'études *in vitro* [RIEGER, 2011]. Kölliker [KÖLLIKER, 1873] découvre pour la première fois ce qu'on appelle les cellules ostéoclastes. Le terme BMU (Bone Multicellular Unit) qui caractérise le couple ostéoblaste/ostéoclaste naît grâce aux travaux de Frost [FROST, 1966]. Alexander et Friedenstien, Ashton et al. [ALEXANDER et FRIEDENSTEIN 1976; ASHTON et al. 1980] réalisent les premiers travaux sur les ostéoblastes pour comprendre les mécanismes cellulaires de la formation osseuse. Ces cellules (ostéoblastes, ostéoclastes) sont les bases du mécanisme de la formation osseuse, ce sont eux qui contrôlent la formation et la résorption osseuse. De nombreux travaux ont été menés sur leur génération et leur fonctionnement [MACKIE, 2003, NAOYUKI TAKAHASHI, 2002, TROEN, 2003]. On trouve dans la littérature plusieurs travaux qui portent sur le mécanisme de régulation des BMUs. Dans un premier temps, les caractéristiques propres des BMUs sont modélisées par

l'intermédiaire d'une variable mathématique permettant de rendre compte de leur vitesse de déplacement, de résorption, de formation, et de leur durée de vie [HERNANDEZ et al, 2000, 2003]. En 2003 Komarova [KOMAROVA et al, 2003] propose une première modélisation mathématique des BMUs. Elle établit un système d'équation différentielle décrivant la dynamique des populations cellulaires de manière locale. Martin et Buckland-Wright [MARTIN et BUCKLAND-WRIGHT, 2004] développent un modèle plus descriptif de l'activité des ostéoclastes mais qui supprime celle des ostéoblastes et intègre de nombreux agents biochimiques. Lemaire et al. [LEMAIRE et al, 2004] établissent un modèle similaire à celui de [MARTIN et BUCKLAND-WRIGHT, 2004], auquel ils ajoutent l'action de la parathormone (PTH). On peut également citer d'autres travaux qui intègrent l'action de PTH dans leurs modèles [KOMAROVA, 2005, MOROZ et al, 2006, MALDONADO et al, 2006, WIMPENNY ET MOROZ, 2007, PIVONKA et al, 2008, RIEGER, 2011].

## 2. Choix et adaptation du modèle du remodelage osseux

Les principaux objectifs de cette étude sont d'adapter et d'utiliser un modèle de remodelage osseux permettant de coupler les deux approches de remodelage, mécanique et biologique, mécanique en intégrant les effet des sollicitations mécaniques et biologique en tenant compte des facteurs biologiques tels que les activités cellulaires, comme la modélisation de l'effet de quelques paramètres qui influent sur l'évolution du processus d'adaptation osseux ( l'âge et le sexe). Par la suite, nous intégrerons les résultats obtenus dans notre étude multiéchelle de l'os, au chapitre précédent. Ainsi, il sera possible de voir l'influence des constituants élémentaires (minéral, collagène et cross-links) sur le mécanisme du remodelage à l'échelle macroscopique afin d'exploiter les résultats obtenus à l'échelle nanoscopique. À cette fin, on a choisi le modèle le plus récent proposée par Bonfoh et al. [BONFOH et al, 2011]. Cette étude sera réalisée par la méthode des éléments finis, sur des fémurs en 2D et 3D.

### 2.1. Description du modèle du remodelage

En 2011, Bonfoh et al. [BONFOH et al, 2011] proposent une modélisation du remodelage osseux à travers l'activité antagoniste des ostéoclastes et des ostéoblastes. Cette étude permet d'aller à l'échelle cellulaire pour appréhender les processus biologiques intervenant dans le remodelage. À l'échelle cellulaire, le remodelage est contrôlé par des

facteurs biologiques exprimés par les ostéoclastes et les ostéoblastes autorégulants. A l'échelle macroscopique, le remodelage est contrôlé par des chargements mécaniques, à l'aide d'un stimulus énergétique. Bonfoh et al., [BONFOH et al, 2011] formulent des lois scalaires reliant ce stimulus mécanique aux facteurs biologiques exprimés à l'échelle cellulaire. Ces stimuli contrôlent la variation de la masse osseuse, de telle sorte qu'un stimulus élevé produit une formation d'os, et inversement un stimulus faible fait exprimer des facteurs biologiques conduisant à la résorption. Ce modèle de remodelage appliqué aux sollicitations simples de traction et de flexion a donné des résultats concordant avec le comportement adaptatif des tissus osseux. Le principe de fonctionnement du modèle de remodelage est illustré sur la figure 5.7.

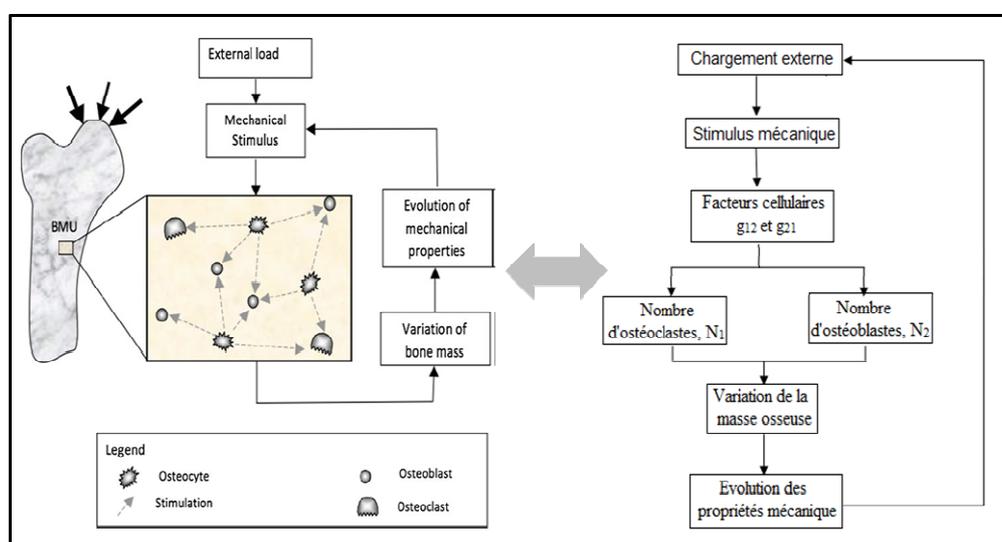


Figure 5. 7. Schématisation de principe de fonctionnement du modèle de remodelage de BONFOH et al. [BONFOH et al, 2011].

### 2.1.1. Modèle d'activité cellulaire

Dans ce travail, le modèle des activités cellulaires adopté est celui de Komarova [KOMAROVA et al, 2003]. Ce modèle permet de modéliser la dynamique de la population cellulaire, il comprend des coefficients représentant l'activité de deux types de cellules, ce qui permet de calculer les taux de production globale de chaque population de cellules et les taux de prélèvement de cellules qui reflètent la mort cellulaire. De plus, le modèle intègre la capacité d'interaction entre les ostéoblastes et les ostéoclastes représentant les régulations élémentaires autocrines (intracellulaires) et paracrines (intercellulaires). Ces interactions entre les cellules ostéoblastiques et ostéoclastiques sont essentielles dans la régulation de remodelage osseux. Les ostéocytes transfèrent les signaux dus aux chargements mécaniques

sous forme d'informations à des pré-ostéoclastes et pré-ostéoblastes, qui à leur tour, le transforment en facteurs biologiques, autocrine et paracrine. Ces facteurs stimulent les ostéoclastes et les ostéoblastes dans une unité BMUs pour varier et adapter la masse osseuse selon les contraintes appliquées. La dynamique des cellules au sein d'une BMU est décrite par un système d'équations différentielles formulé par Komarova et al. [KOMAROVA et al, 2003] :

$$\begin{cases} \frac{dn_1}{dt} = \alpha_1 n_1^{g_{11}} n_2^{g_{21}} - \beta_1 n_1 \\ \frac{dn_2}{dt} = \alpha_2 n_1^{g_{12}} n_2^{g_{22}} - \beta_2 n_2 \end{cases} \quad (5.1)$$

Les ostéoclastes et les ostéoblastes sont désignés par 1 et 2 respectivement. Si on désigne par  $i$  le type de cellule (ostéoclastes ou ostéoblastes),  $n_i$  représente le nombre total de cellules  $i$  ( $n_1(t=0) = 15$  ostéoclastes,  $n_2(t=0) = 0$  ostéoblastes).  $g_{ii}$  décrit l'effet des facteurs autocrines d'une cellule  $i$  et  $g_{ij}$  traduit l'effet des facteurs paracrines destinés à réguler la formation et l'activité de cellule  $j$  ( $j \neq i$ ).  $\alpha_i$  ( $\alpha_1 = 3$  ostéoclastes/jour,  $\alpha_2 = 4$  ostéoblastes/jour) et  $\beta_i$  ( $\beta_1 = 0.2$  ostéoclastes/jour,  $\beta_2 = 0.02$  ostéoblastes/jour) représentent respectivement la vitesse de production et la vitesse de disparition d'une cellule  $i$ .

La variation de la masse osseuse au sein d'une unité BMU est donnée en pourcentage par rapport à la masse initiale par l'équation 5.2 :

$$\frac{dm}{dt} = K_2 N_2 - K_1 N_1 \quad (5.2)$$

$K_1$  (0.24% ostéoclastes/jour) est l'activité normalisée de résorption et  $K_2$  (0.0017% ostéoblastes/jour) est l'activité normalisée de formation.  $N_1$  et  $N_2$  les nombres actives des cellules ostéoblastes et ostéoclastes définies par :

$$N_i = H(n_i - \bar{n}_i) \quad (5.3)$$

$\bar{n}_i$  est le nombre de cellules  $i$  inactive à l'état stable et  $H$  la fonction rampe définie par :

$$H(x - x_0) = \frac{(x - x_0) + a \cdot b \cdot (x - x_0)}{2} \quad (5.4)$$

Les deux équations de modèle (5.1) et (5.2) peuvent être résumées dans la représentation schématique suivante :

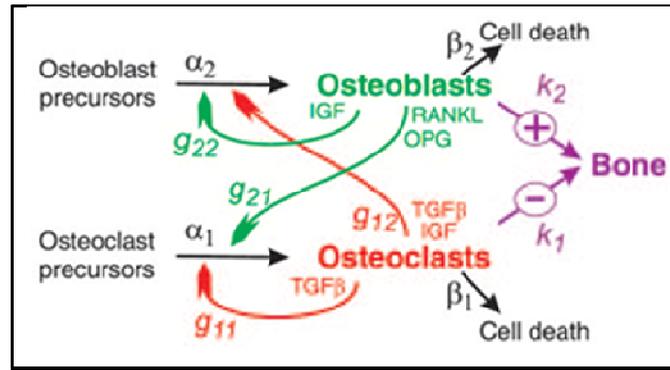


Figure 5. 8. Représentation schématique des interactions cellulaires du modèle.

BONFOH et al. [BONFOH et al, 2011] supposent que chaque cellule osseuse grandit et influence uniquement l'activité des cellules voisines ( $g_{11} = g_{22} = 0$ ). Le nombre de cellules inactives est déterminé par la résolution de système d'équation (5.1)  $\frac{dn_i}{dt} = 0$  et on obtient:

$$\begin{cases} \bar{n}_1 = \left( \frac{\beta_1 \beta_2 g_{21}}{\alpha_1 \alpha_2 g_{21}} \right)^{\frac{1}{g_{12} g_{21} - 1}} \\ \bar{n}_2 = \left( \frac{\beta_2 \beta_1 g_{12}}{\alpha_2 \alpha_1 g_{12}} \right)^{\frac{1}{g_{12} g_{21} - 1}} \end{cases} \quad (5.5)$$

Selon l'équation (5.2), la masse osseuse dépend du nombre de cellules, qui peut être déduit à partir du système d'équations (5.1) et (5.3). Le nombre de cellules varie avec les facteurs biologiques, autocrine et paracrine. Il dépend de stimulus mécanique. C'est pourquoi Bonfoh et al. [BONFOH et al, 2011] ont modélisé la variation de ces facteurs biologiques en réponse à des stimuli mécaniques par des formules mathématiques et ont ainsi proposé un modèle du remodelage osseux basé sur ces derniers. Dans ce travail de thèse, on a adopté le modèle de Komarova et al. [KOMAROVA et al, 2003] relié au stimulus mécanique par l'intermédiaire des formules mathématiques déjà proposées par Bonfoh et al. [BONFOH et al, 2011]. En effet, l'utilisation d'autres modèles nécessite la mise en œuvre d'autres formules mathématiques.

### 2.1.2. Stimulus mécanique

On trouve dans la littérature plusieurs expressions de stimulus mécanique utilisé dans la description du remodelage osseux. Par exemple, Bonfoh et al. [BONFOH et al, 2011] utilisent

la densité d'énergie de déformation pour exprimer le stimulus mécanique dans leur modèle. Dans cette étude, le modèle de remodelage de Bonfoh et al. [BONFOH et al, 2011] est appliqué à l'échelle macroscopique de l'os (des fémurs entiers 2D et 3D). Ainsi, la formulation de stimulus mécanique ne tient compte ni des interactions cellulaires, ni de la sensibilité des ostéocytes et de leur nombre total, ni des dimensions locales des sites BMUs. Dans l'hypothèse d'un comportement élastique isotrope de l'os, le stimulus mécanique peut être donné d'une façon moyennée par l'équation suivante :

$$\Delta\psi(\vec{x}) = w(\vec{x}^{(i)}) - W^* \quad (5.6)$$

avec  $W^*$  est le stimulus d'équilibre ou de référence [RÜBERG, 2003] donné par l'équation de l'accommodation (5.8),  $w(\vec{x}^{(i)})$  la densité d'énergie de déformation. Le signal mécanique  $w$  détecté par un ostéocyte  $i$  à son emplacement  $x(i)$  est :

$$w(\vec{x}^{(i)}) = \frac{1}{2} \sigma(\vec{x}^{(i)}) : \varepsilon(\vec{x}^{(i)}) \quad (5.7)$$

où  $\sigma$  et  $\varepsilon$  sont respectivement les tenseurs de la contrainte et de la déformation.

### 2.1.3. Accommodation

La valeur du stimulus de référence n'est pas constante [RÜBERG, 2003], elle est variable et dépend de l'historique de chargement. En outre, sa valeur initiale est directement liée au nombre initial des BMUs. Rüberg [RÜBERG, 2003] suggère que la notion de stimulus de référence est similaire à la notion d'accommodation cellulaire et il suppose que le stimulus de référence varie avec le stimulus appliqué. Le stimulus de référence est calculé par la formule ci-dessous :

$$W^* = w(\vec{x}^{(i)}) - (w(\vec{x}^{(i)}) - W_0) e^{-\tau t} \quad (5.8)$$

où  $W_0$  désigne la valeur initiale du stimulus de référence et  $\tau$  le paramètre de contrôle de la vitesse de l'adaptation.

### 2.1.4. Calcul des facteurs paracrines

Les informations reçues par les ostéoclastes et les ostéoblastes influencent les productions des facteurs biologiques, autocrine et paracrine, à travers les exposants  $g_{ij}$  de l'équation (5.1). Comme il est dit précédemment, les facteurs autocrines sont supposés nuls. Les exposants qui traduisent l'effet des facteurs paracrines sont reliés directement au stimulus mécanique par les relations suivantes :

$$\begin{cases} g_{12} = A_1 + B_1 e^{-\gamma_1 \Delta\psi} \\ g_{21} = A_2 + B_2 e^{-\gamma_2 |\Delta\psi|} \end{cases} \quad (5.9)$$

$A_1, A_2, B_1, B_2, \gamma_1, \gamma_2$  sont les paramètres du modèle qui contrôlent la production de facteurs paracrines ( $A_1=1.6, A_2=-1.6, B_1=-0.49, B_2=0.6, \gamma_1=16.67 \text{ g/J}, \gamma_2=33.37 \text{ g/J}$ ).

La Figure 5.9 représente les variations de facteurs paracrines  $g_{12}$  et  $g_{21}$  en réponse au signal reçu en BMU.

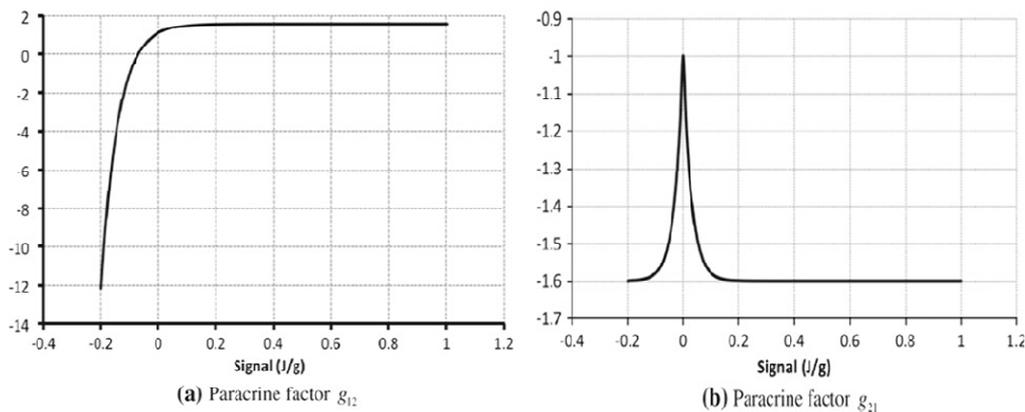


Figure 5. 9. Variation des facteurs paracrines en fonction de signal émis par ostéocytes [BONFOH et al, 2011].

## 2.1.5. Propriétés mécaniques

### 2.1.5.1. Evaluation du module de Young

On trouve dans la littérature plusieurs formulations de l'évolution des propriétés mécaniques apparentes en fonction de différentes variables, comme la porosité ou la densité osseuse apparente, afin de décrire des modèles de remodelage osseux [THOMSEN et al. 1994, DOBLARE et GARCIA 2002, MÜLLER 2005]. Le Tableau 5.1 illustre à titre d'exemple, quelques lois d'évolution des propriétés mécaniques apparentes que l'on peut trouver.

Loi de l'évolution des propriétés mécaniques	Référence
$E_{app} = 5546\rho^{1.33}$	[NYMAN et al. 2004]
$E_{app} = 84370v_b^{2.58}\alpha^{2.74}(1-d)$	[GARCIA et al. 2005]
$E_{app} = 4000(1-d)\rho^{2.5}\alpha^{2.74}$	[HAMBLI et al. 2009]

Tableau 5. 1. Lois d'évolution du Module de Young.

Dans ce chapitre, on considère qu'il existe une relation empirique entre la densité osseuse et le module d'élasticité. On utilise la formulation de BONFOH et al., [BONFOH et al, 2011] inspirée des travaux de Jacobs [JACOBS, 1994] et on ajoute l'effet de l'endommagement par fatigue. Bonfoh et al. [BONFOH et al, 2011] décrivent que l'évolution de module de Young par les relations suivantes :

$$E = E_0(1-d)^2\omega^{\xi(\omega)} \quad (5.10)$$

$$\omega = \rho/\rho_t \quad (5.11)$$

avec  $d$  la variable d'endommagement,  $\omega$  la densité relative et  $\rho_t$  (1.2 g/cm<sup>3</sup>) une valeur particulière qui sépare les deux types de l'os cortical et spongieux ( $\rho < \rho_t$  os spongieux,  $\rho \geq \rho_t$  os cortical) et  $E_0$  module de Young initial.

La fonction  $\xi(\omega)$  est définie par la relation suivante :

$$\xi(\omega) = \xi_s - (\xi_s - \xi_c)S(\omega - 1) \quad (5.12)$$

avec S une fonction définie la formule suivante :

$$S(x - x_0) = \frac{H(x-x_0)}{x-x_0} \quad (5.13)$$

$\xi_s, \xi_c$  ( $\xi_s = 2.5, \xi_c = 3.2$ ) sont des constantes définissant l'évolution de module de Young des os spongieux et cortical.

### 2.1.5.2. Évaluation du coefficient de Poisson

Le coefficient de Poisson est déterminé par la relation suivante :

$$\nu(\omega) = \nu_s - (\nu_s - \nu_c)S(\omega - 1) \quad (5.14)$$

$\nu_s, \nu_c$  ( $\nu_s = 0.2, \nu_c = 0.32$ ) sont les coefficients initiaux de Poisson des os spongieux et cortical.

### 2.1.6. Endommagement par fatigue

Étant donné que l'os subit chaque jour des contraintes, il sera naturellement endommagé. Cet endommagement conduit à une fatigue de l'os, l'os va vieillir et il perdra de ses qualités élastiques au fur et à mesure de l'apparition de microfissures. Une formulation d'endommagement par fatigue peut donc être utilisée afin d'exprimer l'évolution des propriétés mécaniques de l'os au cours de la vie. Il a été montré que l'état d'endommagement dépend directement de l'amplitude des contraintes ou des déformations [MARTIN 1992, ZIOUPOS et CASINOS 1998; NAGARAJA et al. 2005]. Pour modéliser l'endommagement résultant de sollicitations cycliques, Chaboche [CHABOCHE, 1981] suggère la notion de cycles de vie. L'endommagement pouvant atteindre la valeur maximum de 1 qui correspond à la rupture du matériau, il convient de faire intervenir la notion de nombre de cycles,  $N$  définissant le nombre de cycles de sollicitations que le matériau a subi. L'endommagement est décrit pour le nombre de cycles de fin de vie  $N_f$  qui est donné généralement par la formule suivante [PATTIN et al. 1996; MARTIN 2003]:

$$N_f = C \Delta \varepsilon^{-\delta} \quad (5.15)$$

où  $C$  et  $\delta$  sont des constantes définies par lissage avec des données expérimentales.

En parcourant la littérature, on peut rencontrer différentes lois exprimant le cycle de vie  $N_f$  des deux types d'os (cortical ou spongieux) sous différents types de chargement (traction ou compression) [PATTIN et al. 1996; MARTIN 2003; TAYLOR et al. 2002]. L'endommagement à la rupture ( $d = 1$ ) représente une accumulation des endommagements par cycle donné :

$$d^{n+1} = d^n + \delta d \quad (5.16)$$

où  $\delta d$  est l'endommagement incrémental au cycle  $(n + 1)$ .

L'expression  $\delta d = \left(\frac{1}{N_f}\right)^\beta$  est généralement utilisée pour caractériser le cumul non linéaire de l'endommagement. Dans ce travail, on considère une évolution non linéaire simpliste telle que :

$$\delta d = \frac{1}{N_f} \quad (5.17)$$

L'endommagement cumulé sera par suite exprimé par le cumul des cycles de sollicitations:

$$d^{n+1} = d^n + \delta d = \frac{n+1}{N_f} \quad (5.18)$$

Dans le cas d'un matériau orthotrope, l'incrément d'endommagement s'exprime en fonction du cycle de fatigue en compression et/ou traction dans la direction d'orthotropie correspondante. De plus, puisque le matériau peut subir des efforts de compression et/ou de traction, la variable d'endommagement local devra prendre en compte ces deux efforts. C'est pourquoi il est nécessaire d'additionner l'endommagement en traction  $\delta d_{i,t}$  et en compression  $\delta d_{i,c}$  afin d'exprimer l'endommagement total  $\delta d_i$  de notre élément de matière dans chacune des directions comme suit [MARTIN, 1998] :

$$\delta d_{i,c} = \frac{1}{N_{f,c}} = \frac{1}{2.719 \cdot 10^{-10} \Delta \varepsilon_i^{-1.2}} \quad (5.19)$$

$$\delta d_{i,t} = \frac{1}{N_{f,t}} = \frac{1}{3.630 \cdot 10^{-10} \Delta \varepsilon_i^{-1.2}} \quad (5.20)$$

$$\delta d_i = \delta d_{i,t} + \delta d_{i,c} \quad (5.21)$$

Il est nécessaire de développer une formulation orthotrope sur l'état d'endommagement affectant les propriétés des matériaux suivant l'exemple de Baste et al. [BASTE et al. 1989] en multipliant les modules vierges par l'expression  $(1 - d_i)$  et c'est ainsi que les modules élastiques deviennent :

$$E = E_i^0 (1 - d_i)^2 \quad (5.22)$$

Les modules de cisaillement restent inchangés, étant donné que l'endommagement n'est calculé que pour les directions longitudinales et non pour les directions transverses.

### 2.1.7. Loi de comportement mécanique

La combinaison des équations (3. 19) de chapitre 3 et (5. 9) permet d'établir la matrice Jacobienne suivante utilisée pour le calcul de la contrainte :

$$\begin{aligned}
 C_{11} &= G(\gamma + 2)(1 - D)^2 \\
 C_{22} &= C_{33} = C_{11} \\
 C_{12} &= \gamma(1 - D)^2 = C_{21} \\
 C_{13} &= \gamma(1 - D)^2 = C_{21} \\
 C_{23} &= \gamma(1 - D)^2 = C_{23} \\
 \gamma &= E\theta / ((1 + \theta)(1 - 2\theta))
 \end{aligned}
 \tag{5.23}$$

### 2.1.8. Modélisation de l'âge et du sexe

Notre masse osseuse varie avec l'âge. La perte osseuse est un processus normal du vieillissement. Avec l'âge, les mécanismes de destruction osseuse l'emportant sur les mécanismes de construction, l'os devient poreux, son architecture s'altère : c'est l'ostéoporose. La figure 5.10 montre l'évolution de la densité de la masse osseuse (DMO) au cours de la vie chez la femme et chez l'homme. Chez les deux sexes, la valeur maximale de la DMO est atteinte en fin de croissance et correspond au pic de la masse osseuse. La variation de la masse osseuse dépend fortement de la génétique (70 % à 80 %) mais aussi de l'activité physique, de la puberté et des apports calciques.

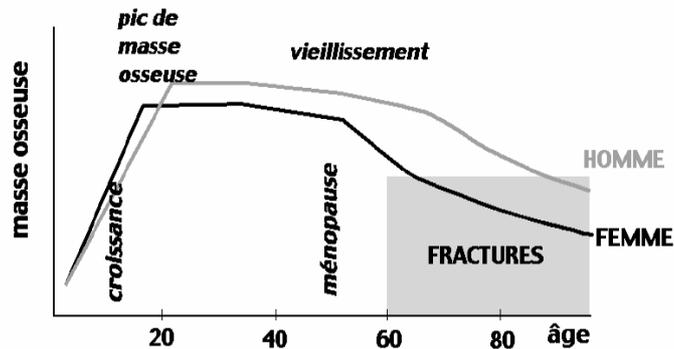


Figure 5. 10. Évolution de la masse osseuse chez l'homme et la femme en fonction de l'âge (<http://www.has-sante.fr>).

La masse osseuse se maintient en général à son maximum à environ 20 ans (Figure 5. 9) chez l'homme, puis diminue de 0,5 à 1 % par an. Chez la femme, la décroissance de la masse

osseuse commence quelques années avant la ménopause et se poursuit au rythme de 1 à 2 % par an durant 8 à 10 ans, puis ralentit jusqu'à ce que son rythme soit le même que chez l'homme. En résumé, la perte osseuse dépend essentiellement de l'âge et du sexe ainsi que d'autres facteurs (l'inactivité physique, l'alcoolisme, la génétique...).

Il est bien connu que l'œstrogène (E) intervient dans la régulation du métabolisme osseux chez les femmes et la testostérone (T) dans la régulation du remodelage osseux chez les hommes [SMITH et al. 1994, MORISHIMA et al, 1995, CARANI et al, 1997, BILEZIKIAN et al, 1998, ALIREZA et al, 2000].

Dans cette section du chapitre, on représente une première tentative de la modélisation de l'effet de l'âge et du sexe dans le mécanisme du remodelage osseux. Cet effet est formulé par la relation suivante  $\zeta_i(t)$  qui relie le sexe à l'âge :

$$\Gamma_i(t) = \zeta_i (e^{x(t)/a_i} - e^{x(t)/b_i}) \quad (5.24)$$

Soit  $t$  est  $f$  ou  $h$  ( $f$  pour femme et  $h$  pour homme) avec  $\Gamma_f(t)$  représentant l'évolution de l'œstrogène chez les femmes et  $\Gamma_h(t)$  l'évolution de la testostérone chez les hommes. Les  $\zeta_i(t)$  sont des constantes qui différencient l'homme de la femme, tel que  $\zeta_h \approx 2\zeta_f$ . La fonction exponentielle définit l'évolution asymptotique des œstrogène et testostérone avec l'âge représenté par la variable  $x(t)$ .  $a_i$  et  $b_i$  ( $t$  est  $f$  ou  $h$ ) deux constantes décrivent la différence des pentes des courbes homme et femme (Figure 5.10).

### 2.1.9. Variation de la densité osseuse

L'évolution de la masse osseuse au niveau du site de remodelage est obtenue à partir de l'équation (5.2) en ajoutant le terme  $\Gamma_i(t)$  pour modéliser l'effet de l'âge et du sexe. En supposant que le processus de remodelage est isochore, cette équation peut être transformée en:

$$\frac{d\rho_i}{dt} = K_2 N_2 / \Gamma_i(t) - K_1 N_1 \Gamma_i(t) \quad (5.25)$$

Les  $K_i$  et  $N_i$  ont les mêmes définitions que dans l'équation (5.2), les  $\rho_i$  définissent la variation de la masse osseuse chez les femmes et les hommes.

## 2.2. Implémentation du modèle du remodelage osseux

Le logiciel d'analyse par éléments finis utilisé est Abaqus® 6.11. L'ensemble des lois et relations précédemment présentées a été implémenté en langage FORTRAN 90 dans une sous-routine utilisateur de type UMAT (User Material). L'usage de cette routine permet de se dispenser du calcul des lois de conservation et d'état d'équilibre, en se concentrant uniquement sur l'écriture des lois de comportement. Ainsi les seuls facteurs à gérer sont les lois de population cellulaire, les propriétés des matériaux, le calcul de la matrice de rigidité et la mise à jour de la contrainte.

Dans cette étude les simulations seront réalisées sur des fémurs 2D et 3D représentés par leurs surfaces auxquelles est associé l'ensemble des propriétés des matériaux isotropes ou orthotropes. Ces fémurs sont scannés et discrétisés à l'hôpital en de multiples éléments unitaires qui constituent le maillage.

Les conditions limites et le chargement permettent de compléter la mise en données du problème et sont définis avec l'ensemble des étapes précédentes dans un fichier de données « *.inp* ». Ainsi, le fichier « *.inp* » comporte les informations relatives à la géométrie, au maillage, aux propriétés des matériaux avec leur orientation, aux sollicitations mécaniques et aux conditions limites.

La sous-routine utilisateur UMAT permet de définir le comportement mécanique et biologique du matériau décrit précédemment de ce chapitre. Ainsi, à la suite des lois de comportement, il est nécessaire de définir :

- le stimulus mécanique (équation 5.6),
- les relations qui expriment l'endommagement (équation 5.21),
- les formules mathématiques qui relient le stimulus mécanique aux facteurs biologiques (équation 5.9),
- les équations des activités cellulaires (équation 5.1),
- la formule qui exprime l'âge et le sexe (équation 5.24),
- la variation de la densité osseuse (équation 5.25),
- l'évolution des propriétés mécaniques (équation 5.10).

La figure 5.11 illustre l'organigramme de l'algorithme du modèle mécanique du remodelage osseux développé dans cette étude. Ce modèle permet la mise à jour des propriétés mécaniques à chaque incrément. Cette variation au niveau des propriétés mécaniques conduit à de nouvelles contraintes appliquées, ce qui fait varier le stimulus

mécanique. Les stimuli mécaniques activent les cellules ostéoblastes et ostéoclastes pour changer la masse osseuse (densité osseuse). Le logiciel Abaqus appelle alors l'UMAT en chaque point d'intégration du maillage et résout les équations classiques de la méthode par éléments finis.

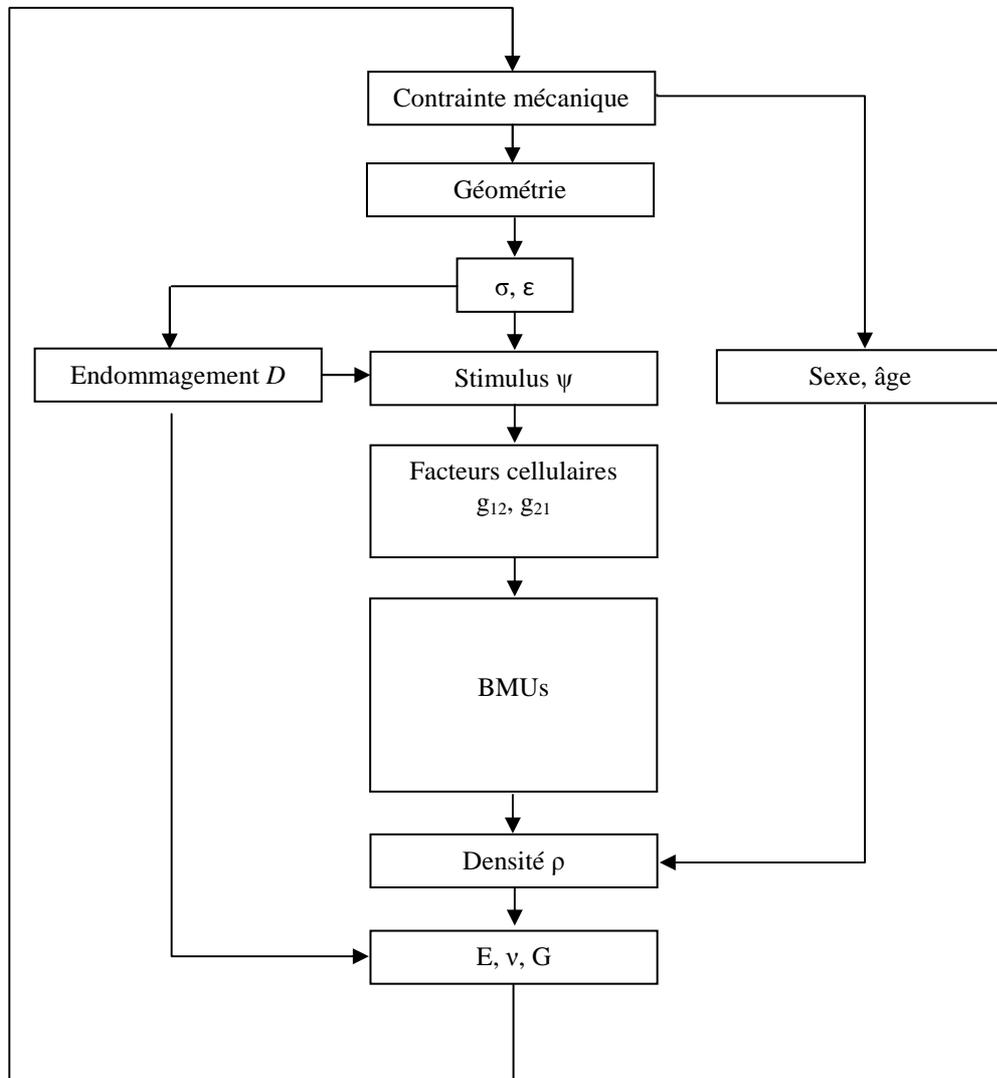


Figure 5. 11. Organigramme de l'algorithme de remodelage osseux implémenté dans une sous-routine utilisateur UMAT du logiciel Abaqus 6.11® EF. Le modèle permet le passage des échelles micro et mésoscopique à l'échelle macroscopique par la modification du stimulus mécanique.

Le tableau en dessous regroupe les paramètres utilisés pour simuler le modèle de remodelage osseux.

Paramètres	Valeur	Paramètres	Valeur
$\alpha_1$	3 ostéoclastes/jour	$\alpha_2$	4 ostéoblastes/jour
$\beta_1$	0.2 ostéoclastes/jour	$\beta_2$	0.02 ostéoblastes/jour
$n_1(t = 0)$	15 ostéoclastes	$n_2(t = 0)$	0 ostéoblastes
$K_1$	0.24% ostéoclastes/jour	$K_2$	0.0017% ostéoblastes/jour
$g_{11}$	0	$g_{22}$	0
$W_0$	0.002 J/g	$\rho_1$	1.2 g/cm <sup>3</sup>
$A_1$	1.6	$A_2$	-1.6
$B_1$	0.49	$B_2$	0.6
$\gamma_1$	16.67 g/J	$\gamma_2$	33.37 g/J
$\xi_s$	2.5	$\xi_c$	3.2
$\nu_s$	0.2	$\nu_c$	0.32
$\zeta_h$	2.2	$\zeta_f$	1.67
$a_h$	38	$a_f$	38
$b_h$	10	$b_f$	6

Tableau 5. 2. Paramètres du modèle de remodelage osseux

## Conclusion

Dans ce chapitre un modèle mécano-biologique du remodelage osseux a été développé. Ce modèle relie un modèle mécanique à un autre modèle d'activités cellulaires (biologique) par l'intermédiaire des formules mathématiques proposées par Komarova et al. [KOMAROVA et al, 2003]. Le modèle permet de déterminer le niveau de densité apparente et les propriétés mécaniques associées, au cours de la vie. Les résultats de la simulation ou l'application de ce modèle à l'échelle macroscopique sur des fémurs 2D et 3D seront présentés dans le chapitre suivant. Ces résultats illustrent l'influence de certains paramètres biologiques et mécaniques (force, propriétés mécanique, âge, sexe...). Ils permettent d'observer l'évolution de l'architecture et les propriétés mécaniques apparentes chez les femmes et les hommes selon différents scénarii de sollicitation mécaniques.

## Chapitre 6 : Résultats de modélisation de remodelage osseux

### Introduction

Dans ce chapitre, on propose de simuler différents scénarios avec le modèle du remodelage proposé dans le chapitre précédent sur deux volumes virtuels macroscopiques de fémur 2D et 3D. Ces scénarios mettent principalement en jeu différents niveaux d'activité physique, la densité initiale, le genre, l'âge, mais également l'effet des propriétés mécaniques des constituants élémentaires de l'os (collagène, minéral, cross-links) sur le remodelage osseux

### 1. Conditions aux limites et paramètres du modèle

Les conditions initiales et aux limites sont représentées sur la figure 6.1. On distingue sur cette figure les différentes parties constituant le fémur, à savoir l'os trabéculaire entouré par l'os cortical et la moelle osseuse pour le modèle 2D.

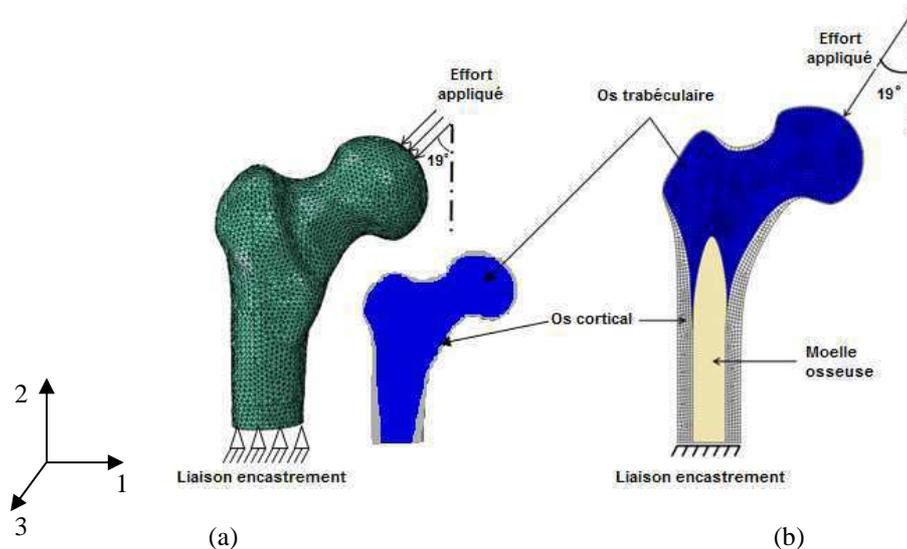


Figure 6. 1. Les conditions aux limites du modèle : (a) Modèle 3D et (b) 2D de fémur.

Afin de simuler la marche, une résultante orientée de 19 degrés par rapport à l'axe central du corps est appliquée, le fémur est encastré au niveau de sa partie inférieure. Cela

permet alors de modéliser l'action de la hanche sur le fémur durant l'activité physique de marche. La modélisation de l'activité physique s'effectue à travers la succession de cycles de charge/décharge : un premier *step* de charge permet de simuler le comportement de l'os subissant un déplacement donc le moment où la jambe s'appuie sur le sol, un deuxième *step* de décharge simulera le comportement de l'os ne subissant pas de déplacement donc le moment où la jambe se relève du sol.

Le chargement est appliqué sous forme de déplacement au niveau de la tête de fémur. Le tableau 6.1 résume les composantes des déplacements appliquées en fonction de l'activité physique:

Activité physique	Module de U	Angle	U1 (mm)	U2 (mm)
Faible	0,79	19°	0,26	0,75
Moyenne	1,58	19°	0,52	1,5
Forte	2,38	19°	0,78	2,25

Tableau 6. 1. Composantes des déplacements appliqués sur la tête du fémur en fonction du type d'activité physique

Les caractéristiques initiales spécifiques affectées aux différentes parties de l'os sont résumées dans le tableau suivant :

Matériau	$\rho_0$ (g.cm <sup>-3</sup> )	$E_0$ (MPa)	$\nu_0$
Os cortical	1,2	17000	0,3
Os trabéculaire	0,8	3767	0,3
Moelle	0,08	17	0,3

Tableau 6. 2. Caractéristiques spécifiques affectées à l'os du fémur.

On présente dans la suite des scénarios du remodelage de l'os trabéculaire sur une période de 20 ans, pour illustrer le comportement de l'os du fémur avec différents paramètres physiologiques (âge, genre), différentes amplitudes de chargement et pour les caractéristiques initiales affecté à l'os trabéculaire. Le tableau 6.3 présente ses différents paramètres :

Genre	Age (ans)	amplitude de chargement	Densité initiale	Module de Young initial	module de Young minéral (GPa)
Homme	20	Faible	$\rho_0 - 20\%$	$E_0 - 20\%$	60
Femme	40	Moyen	$\rho_0$	$E_0$	100
	60	fort	$\rho_0 + 20\%$	$E_0 + 20\%$	120
					150

Tableau 6. 3. Les paramètres des scénarios.

## 2. Résultats de modélisation

### 2.1. Modèle 2D de fémur

#### 2.1.1. Effet des activités physique sur le remodelage osseux

La figure 6.2 illustre une comparaison entre la répartition de la densité d'énergie de déformation et de la densité apparente :

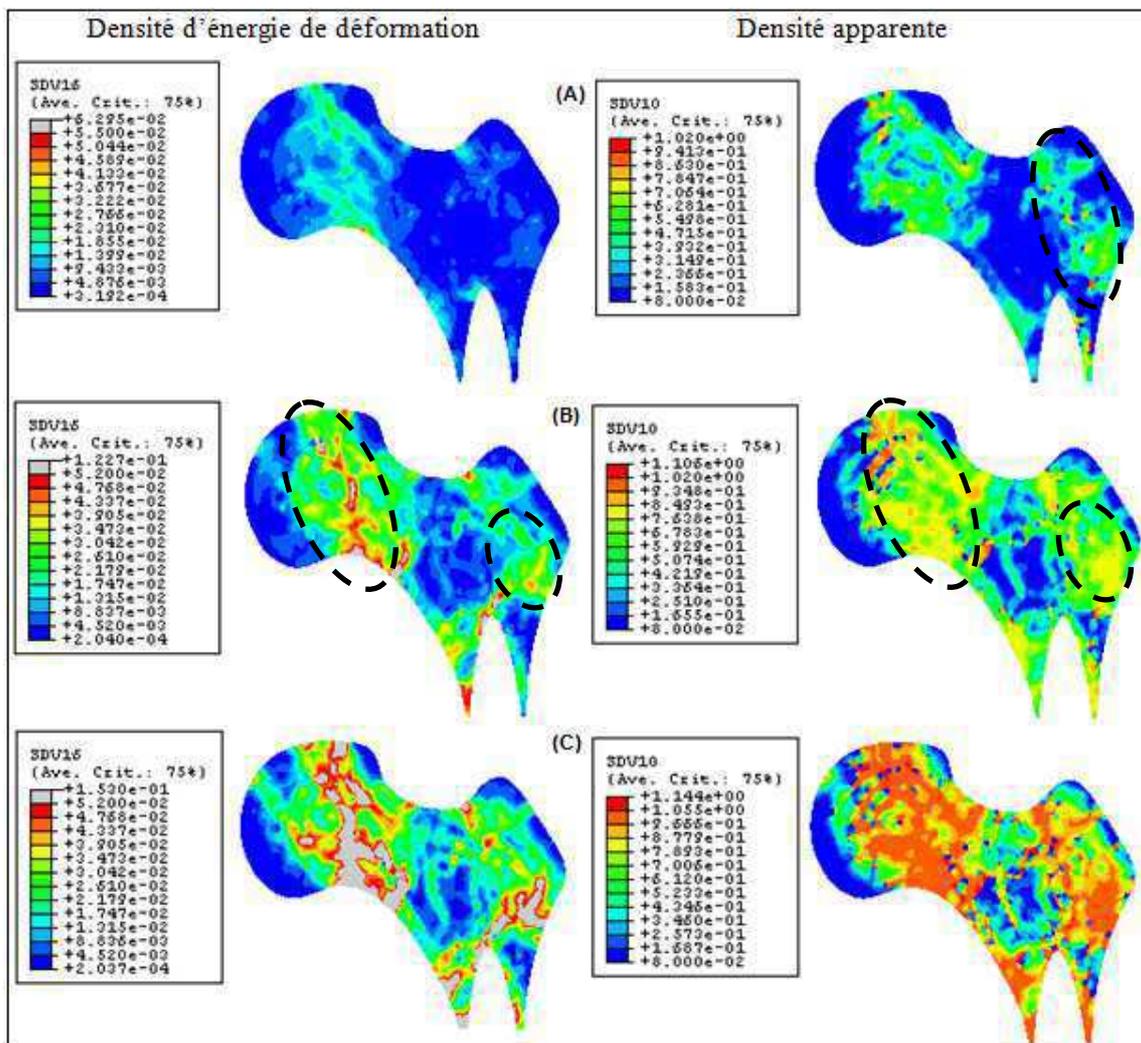


Figure 6. 2. Répartition de la densité d'énergie de déformation et de la densité apparente dans l'os trabéculaire en fonction du type d'activité : (A) faible, (B) moyenne, (C) forte : Homme âgé 40 ans sur une période de 20 ans du remodelage.

A partir de la figure 6.2 on constate une grande conformité entre la répartition de la densité d'énergie de déformation et la densité apparente. La région la plus sollicitée part du sommet de la tête de fémur et descend le long du col et la partie inférieure du grand trochanter (ellipse noire en pointillés sur le cas (B)). Cela ne surprend pas, vu que pour les trois niveaux d'activité c'est au niveau de cette région que la densité d'énergie de déformation et la densité apparente atteignent leur maximum. De plus, le niveau de la densité d'énergie de déformation

dans cette région croît avec l'intensité du chargement. Ainsi pour une activité physique forte, on aura des valeurs plus importantes et par la suite davantage de densification. Pour les zones moins sollicitées (coloré en bleu) et surtout dans le cas d'une activité physique faible (ellipse noire en pointillés sur le cas (A)) on peut donc notamment prévoir une résorption osseuse d'où une faible densité.

La figure suivante montre l'évolution de la densité apparente des fémurs 2D au cours du temps pour différents niveaux de chargement :

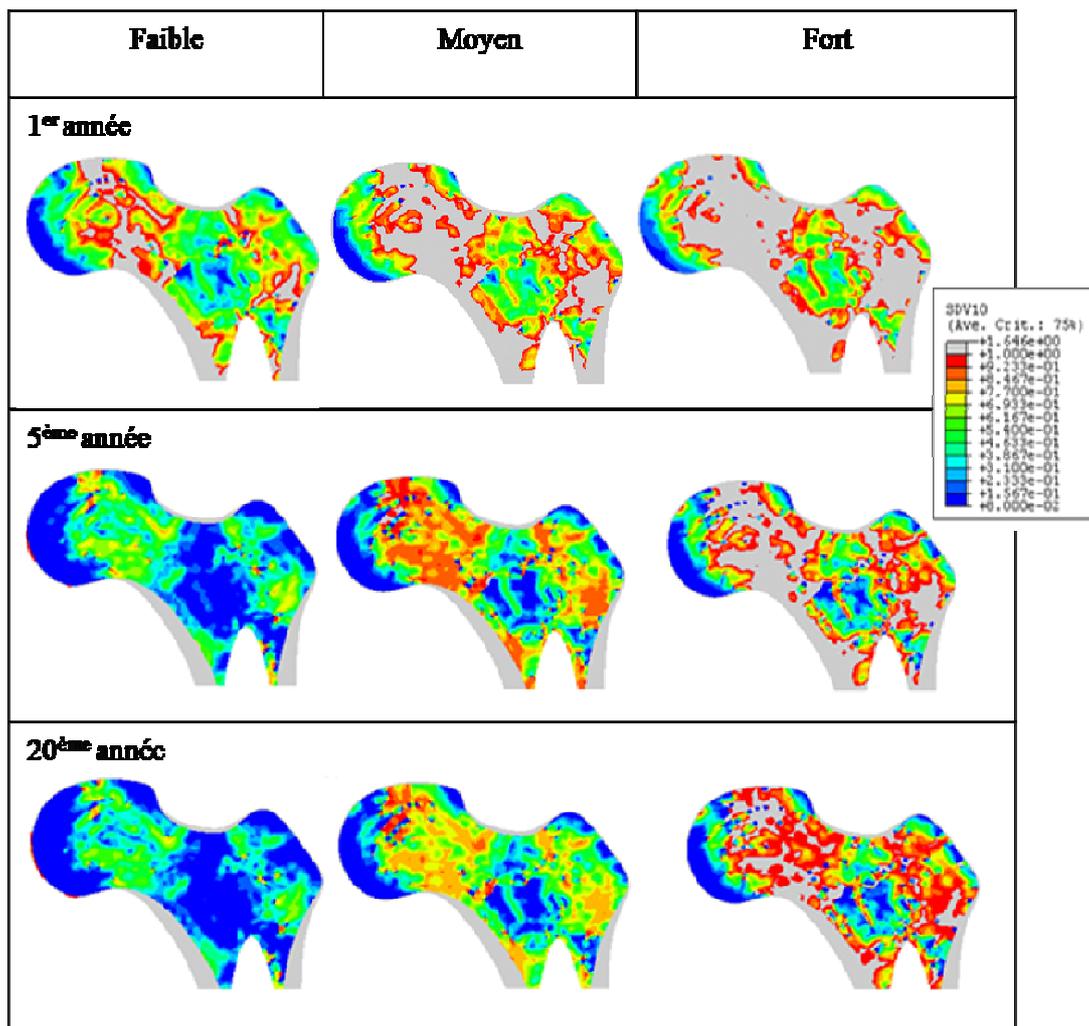


Figure 6. 3. Répartition de la densité dans l'os trabéculaire d'un homme âgé 40 ans pendant la période de remodelage en fonction du type d'activité.

On constate bien la différence entre la répartition de la densité du début jusqu'à la fin de la simulation, les zones où la densité dépasse le  $1 \text{ g/cm}^3$  sont plus importantes en cas de chargement d'intensité forte vu que l'os, en réponse aux sollicitations qui lui sont imposées, active davantage le processus de formation osseuse pour plusieurs régions (surtout celles en

gris dont la densité dépasse le  $1 \text{ g/cm}^3$ ). Par contre, en cas des sollicitations faibles, on constate bien que le processus de résorption est plus actif, la densité apparente ne dépasse pas  $0.7 \text{ g/cm}^3$  (coloration verte) ce qui présente la densité maximale pour les différentes régions. On remarque aussi que la densité atteint son minimum  $0.08 \text{ g/cm}^3$  (coloration bleue) dans plusieurs régions à partir de la 5ème année, comme le montre l'évolution de la densité pour un élément de la zone résorbé dans le cas d'un chargement faible (Figure 6.4 (a)).

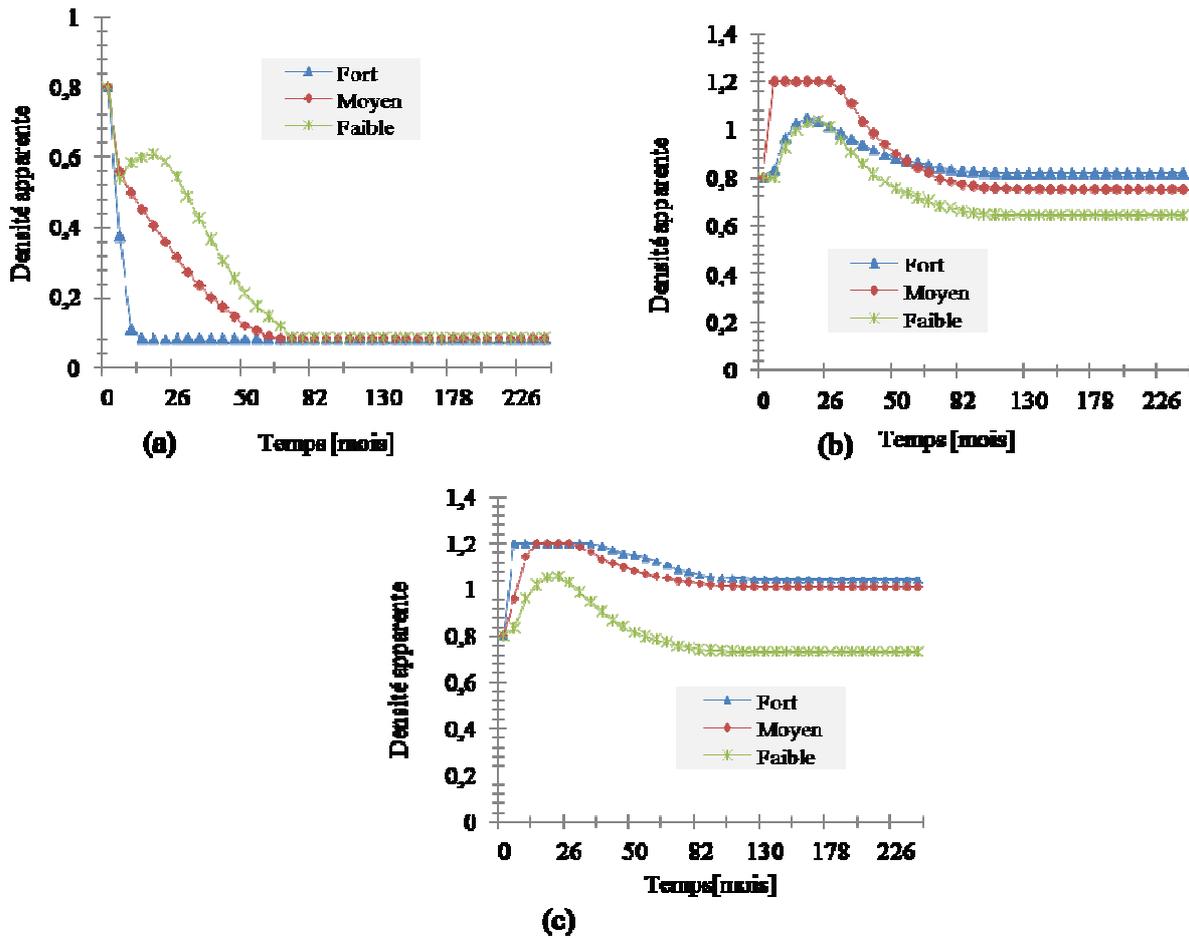


Figure 6. 4. Évolution de la densité apparente pour différentes zones de sollicitation sur un élément d'os trabéculaire pour différents types de chargement ((a) : zone absorbé ; (b) : zone en équilibre ; (c)zone formé).

La figure 6.4 présente l'évolution de la densité pour trois éléments et pour les trois cas de chargement, le premier élément situé dans la zone où on a le plus de résorption, dans la deuxième zone on a une zone d'équilibre pour laquelle la densité atteint à peu près la même valeur que celle de la densité initiale ( $0.8 \text{ g.cm}^{-3}$ ) et la dernière zone pour laquelle la densité augmente, c'est la zone de densification. On constate que dans la zone résorbée (Figure 6.4 (a)) plus le niveau de sollicitation augmente, plus la densité chute de façon plus rapide, et

dans le cas d'un chargement fort la densité atteint son minimum ( $0.08 \text{ g/cm}^3$ ) au début de la deuxième année. Au niveau de la zone densifiée ((Figure 6.4 (c)) et pour une sollicitation faible, la densité augmente pour atteindre son maximum  $1.05 \text{ g/cm}^3$ , ensuite elle diminue pour converger vers  $0.73 \text{ g/cm}^3$ . Dans les cas de sollicitation forte ou moyenne la densité dépasse le  $1 \text{ g/cm}^3$  jusqu'à la fin de simulation

### 2.1.2. Réponse de l'os à différents âge

On étudie à présent la répartition de la densité osseuse pour trois individus d'âge différent, 20 ans, 40 ans et 60 ans afin d'interpréter l'effet de l'âge sur l'évolution de remodelage osseux.

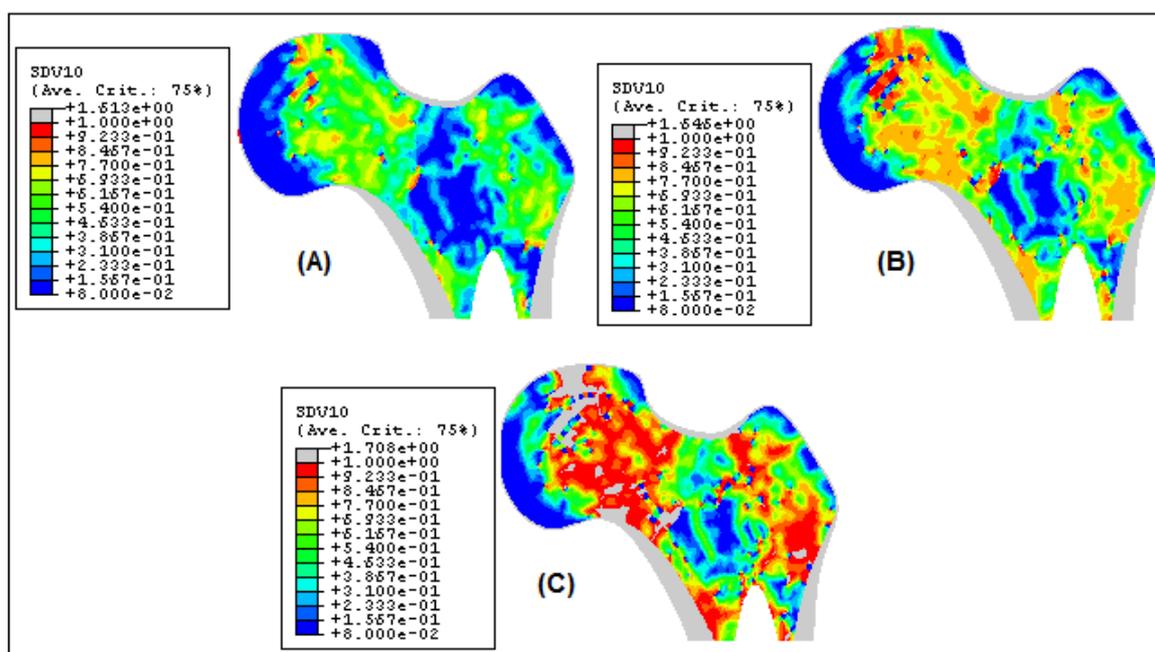


Figure 6. 5. Répartition de la densité apparente de l'os trabéculaire après une période de remodelage de 20 ans en fonction de l'âge : (A) 60 ans, (B) 40 ans, (C) 20 ans.

D'après la figure 6.5, on remarque qu'à la fin de période de remodelage, le niveau de densité est plus important pour le cas d'une personne âgée de 20 ans (C), la densité dépasse  $0.9 \text{ g/cm}^3$  (coloration rouge) dans la région allant de la partie supérieur de tête du fémur jusqu'à la partie inférieure du col, de même pour la région du grand trochanter. Dans la région où la résorption est limitée, on constate qu'on a la même répartition de la densité mais ce qui

diffère c'est le niveau de densification qui devient moins important pour les personnes plus âgées.

### 2.1.3. Effet de la densité initiale sur l'adaptation osseuse

La figure suivante montre la répartition de la densité apparente de l'os trabéculaire en fonction de la variation de la densité initiale au cours de temps

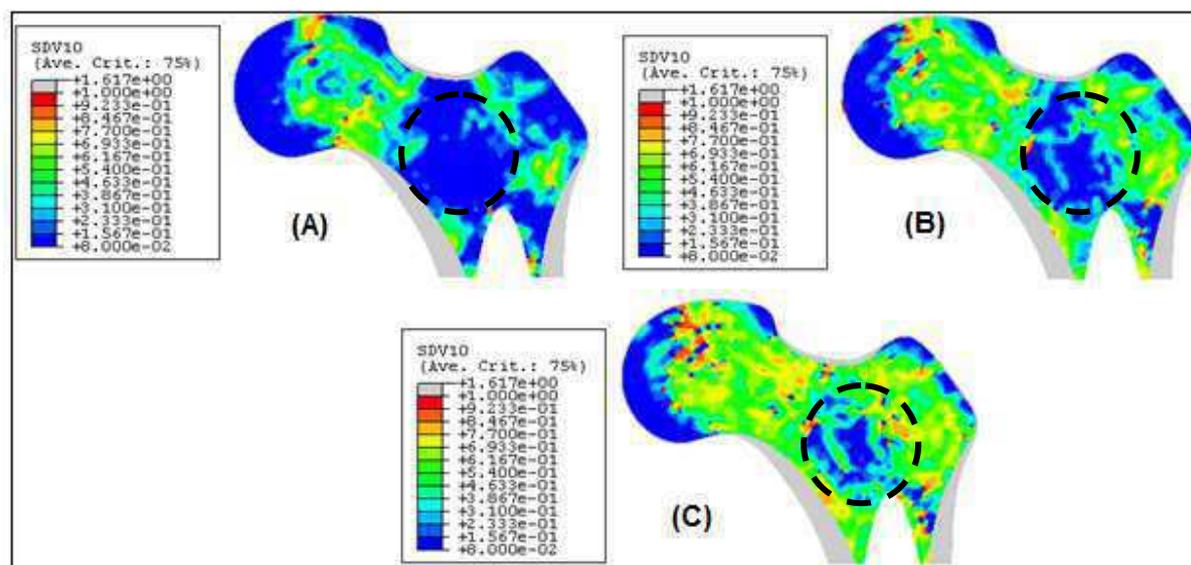


Figure 6. 6. Répartition de la densité apparente de l'os trabéculaire après une période de remodelage de 20 ans en fonction de densité initiale : (A)  $\rho_0 = 0.64 \text{ g/cm}^3$ , (B)  $\rho_0 = 0.8 \text{ g/cm}^3$ , (C)  $\rho_0 = 0.96 \text{ g/cm}^3$ .

D'après la Figure 6.6, on constate que la densité initiale a une influence sur la répartition de la densité apparente de l'os trabéculaire à la fin de la période de remodelage. Il est à noter que l'os se densifie plus favorablement pour une densité initiale plus élevée, et surtout pour les zones les moins sollicitées et pour lesquelles le processus de résorption est plus actif (cercle noir sur les trois cas A, B et C). Concernant les zones de formation, on remarque qu'on n'observe pas une grande différence dans la répartition de la densité pour les deux cas B et C, et en regardant l'évolution de la densité pour un élément de la zone formée (Figure 6.7 (c)), les deux courbes sont presque coïncidentes à partir du 45<sup>e</sup> mois.

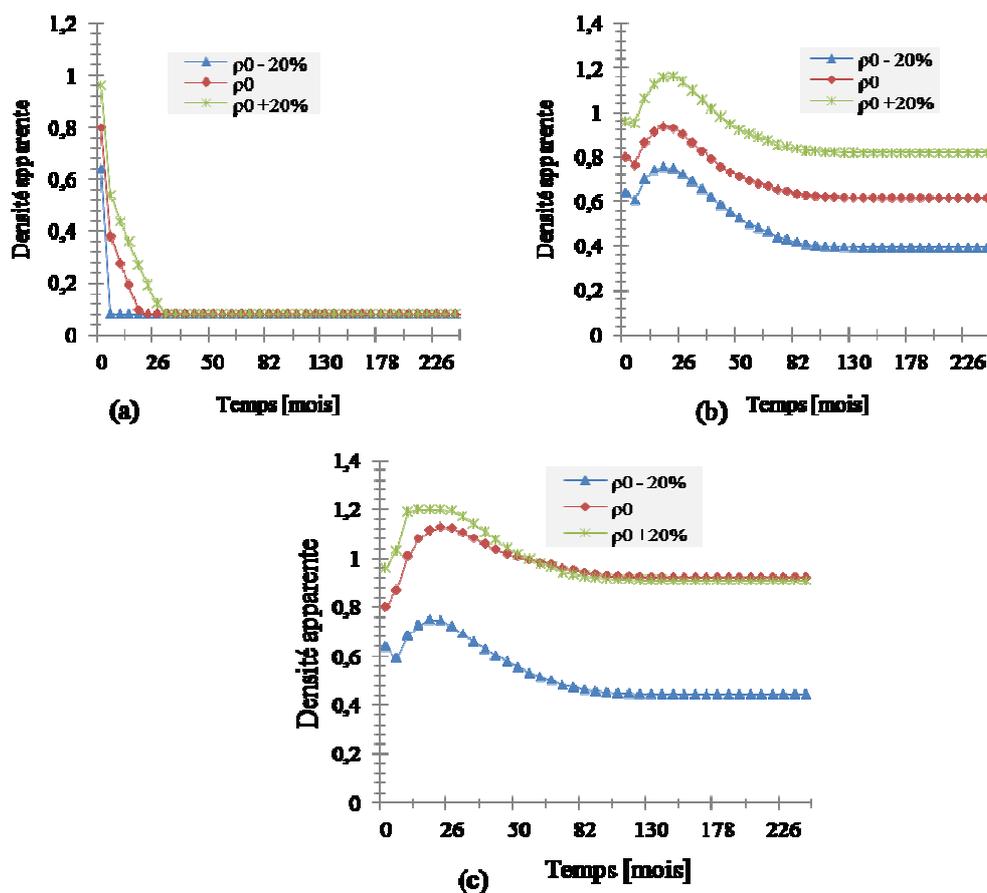


Figure 6. 7. Évolution de la densité apparente pour différentes zones de sollicitation sur un élément d'os trabéculaire pour différentes valeurs initiales de densité ((a) : zone absorbée ; (b) : zone en équilibre ; (c) zone formée).

## 2.2. Modèle 3D de fémur

### 2.2.1. Effet des modules d'élasticité sur le remodelage osseux

La modélisation multiéchelle hybride réalisée dans le chapitre 4 nous a permis de réaliser des scénarios pour étudier l'influence des propriétés mécaniques des constituants sur les propriétés apparentes. Les résultats montrent que le nombre de cross-links et le module de Young du collagène n'ont pas d'influence sur les propriétés élastiques apparentes de l'os cortical, en revanche ces résultats montrent que le module de Young du minéral joue un rôle important dans le comportement et les propriétés apparentes de l'os cortical et trabéculaire. La figure 6.8 illustre l'effet du module de Young du minéral sur l'évolution de la densité apparente. Le fémur testé sur une période de 20 ans est d'un homme âgé de 40 ans.

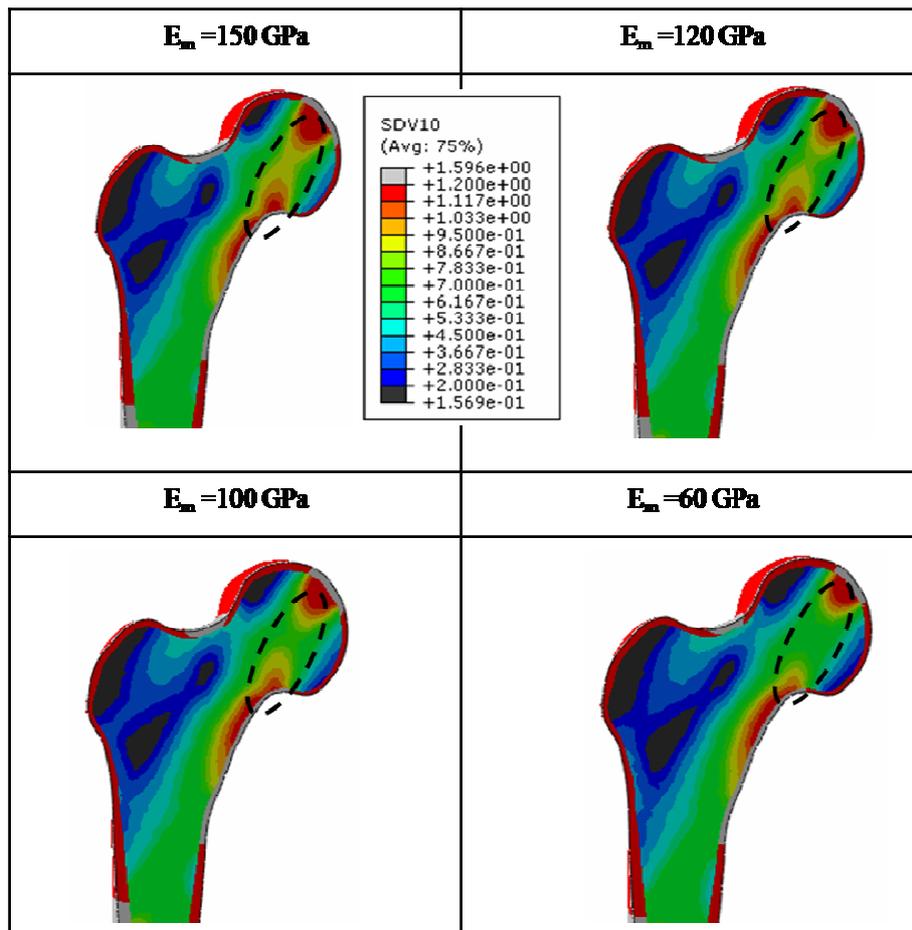


Figure 6. 8. Répartition de la densité dans l'os trabéculaire pendant la période de remodelage en fonction du module de Young du minéral : Homme âgé 40 ans avec un chargement moyen.

La modélisation multiéchelle (cf. Chapitre 4) a permis d'étudier la variation du module de Young de l'os cortical en fonction de celui du minéral. On a montré qu'une augmentation du module de Young du minéral conduit à une augmentation significative de celui de l'os cortical. La figure 6.8 montre que l'augmentation du module de Young du minéral influe sur l'évolution de la densité osseuse. Dans les zones entourées en noir on remarque une augmentation de la densité apparente avec l'augmentation de module de Young du minéral.

La figure 6.9 illustre la répartition de la densité dans l'os trabéculaire en fonction de son module de Young.

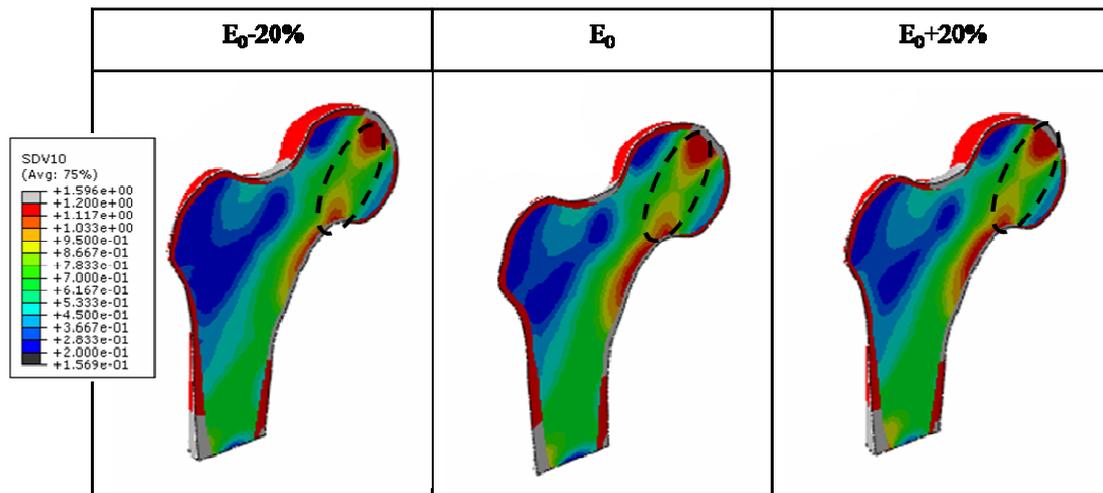


Figure 6. 9. Répartition de la densité dans l'os trabéculaire pendant la période de remodelage en fonction du module de Young du tissu trabéculaire : Homme âgé 40 ans avec chargement moyen.

La figure ci-dessus montre que la variation du module de Young du tissu trabéculaire mène à une variation de la densité apparente dans l'os trabéculaire. Pour une période de 20 ans de remodelage, on remarque que les os avec une rigidité élevée se forment plus que les os avec une rigidité faible.

### 2.2.2. Effet des activités physiques sur le remodelage osseux

Trois types de sollicitations mécaniques à amplitude faible, moyenne et forte permettent de tester la réaction du modèle par éléments finis afin d'interpréter leur effet sur l'évolution de la densité. Les figures suivantes illustrent la répartition de la densité en fonction du type d'activité physique.

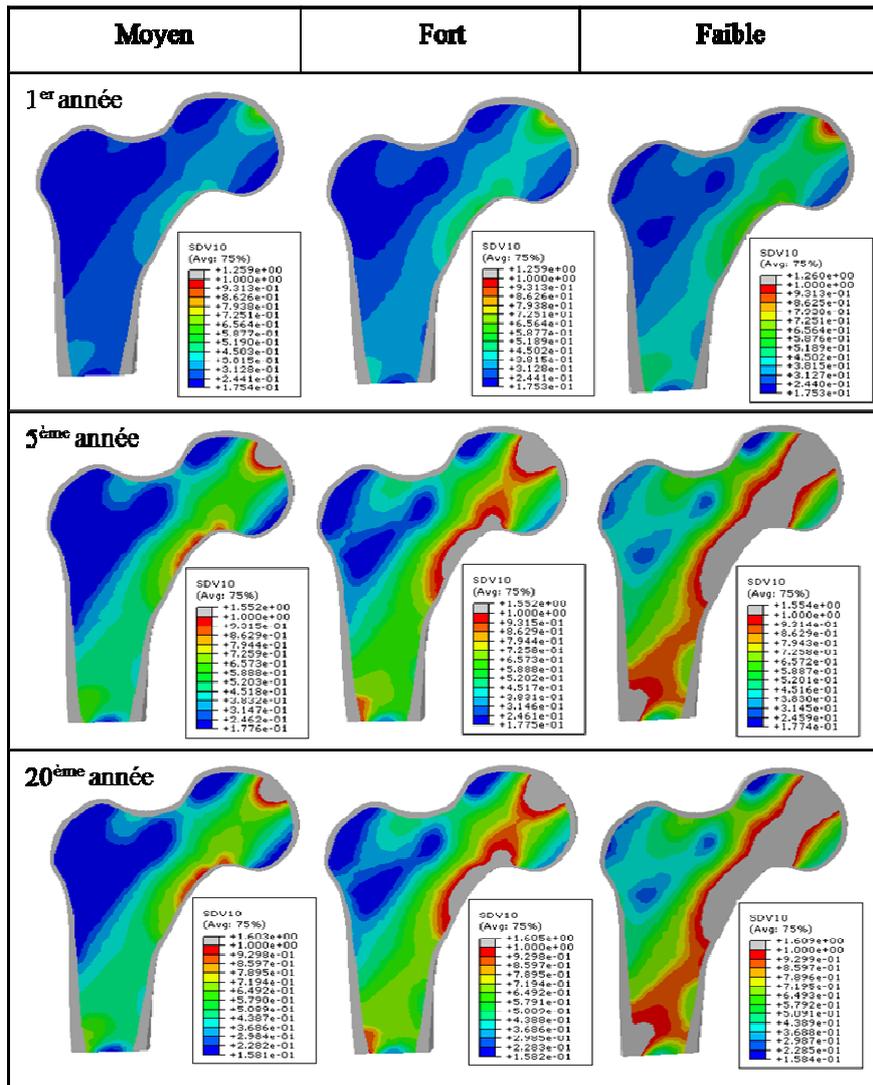


Figure 6. 10. Répartition de la densité dans l'os trabéculaire pendant la période de remodelage en fonction du type d'activité : Homme âgé 40 ans.

On étudie l'effet de l'amplitude de chargement pour les différentes régions, la plus sollicitée se situe au milieu de la tête du fémur : on remarque que le niveau de densité croît avec l'intensité du chargement. Ainsi pour une activité physique forte, la zone dont la densité dépasse  $1\text{g/cm}^3$  est plus importante. On peut constater une résorption plus claire au niveau de la région du grand trochanter pour le cas du faible chargement.

Globalement on peut distinguer trois principales régions :

- une région où la densité a dépassé  $0.8\text{ g/cm}^3$  (la densité initiale) : c'est au niveau de cette zone qu'on a une densification de l'os

- une région où la densité reste très proche de la densité initiale ( $0.7 - 0.9 \text{ g/cm}^3$ ) : on a presque l'équilibre entre le processus de formation et de résorption.
- une troisième région où on a une dégradation au niveau de la densité osseuse et la densité atteint sa valeur minimale  $0.15 \text{ g/cm}^3$ .

Par conséquent, l'os répond aux sollicitations qui lui sont imposées en formant de l'os au centre des régions fortement sollicitées, tout en résorbant leur périphérie ainsi que les régions faiblement sollicitées afin d'optimiser la structure globale.

La figure 6.11 présente la variation de la densité pour trois éléments et pour les trois cas de chargement, le premier (Figure 6.11(a)) est situé dans la zone du grand trochanter (zone absorbée), le second (Figure 6.11 (b)) est dans la partie basse de fémur (zone en équilibre) et le troisième élément est dans la zone où on observe une densification (tête fémorale ou partie inférieure du col). On remarque bien au début de la simulation une chute de la densité, ce qui est dû à l'adaptation de l'os à la sollicitation mécanique appliquée, et la valeur minimale atteinte est différente pour les différents chargements. Ensuite, on aura une augmentation progressive de la densité jusqu'à la convergence vers une valeur maximale.

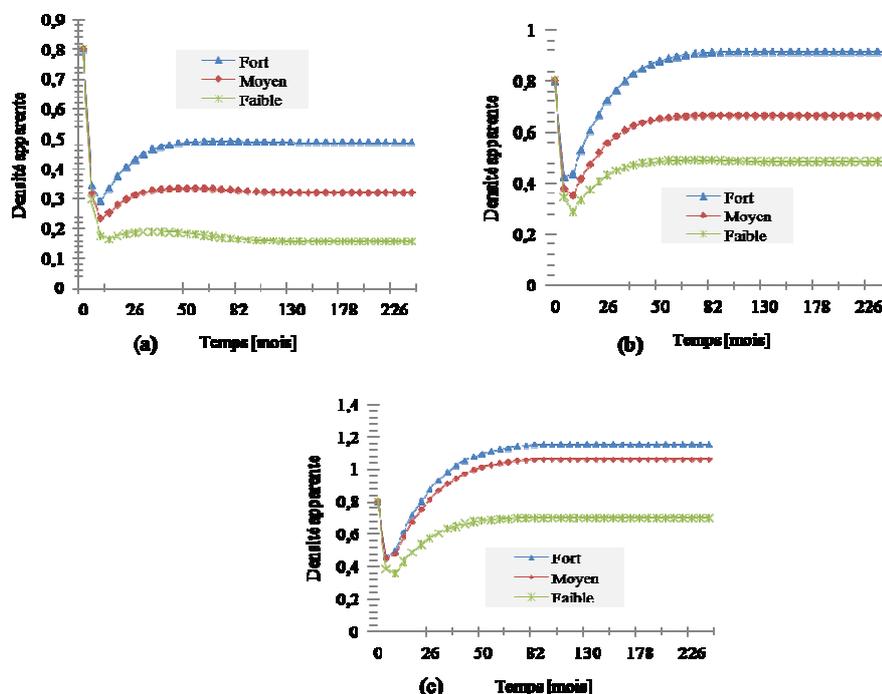


Figure 6. 11. Évolution de la densité apparente pour différentes zones de sollicitation sur un élément d'os trabéculaire pour différents types de chargement ((a) : zone absorbée ; (b) : zone en équilibre ; (c) zone formée).

En cas de chargement fort, on constate que la densité atteint la valeur la plus élevée pour les différentes zones. Au niveau du trochanter, en cas de chargement faible, on a une diminution de la densité qui atteint  $0.2 \text{ g/cm}^3$ . Par contre, en cas de chargement fort, la densité est de  $0.5 \text{ g/cm}^3$ , ce qui explique bien l'effet des sollicitations mécaniques sur la formation de l'os dans les zones les moins densifiées.

### 2.2.3. Réponse de l'os du fémur pour différents âges

Dans cette partie, il s'agit d'étudier la répartition de la densité apparente pour différents âges, en conservant les conditions aux limites du chargement moyen.

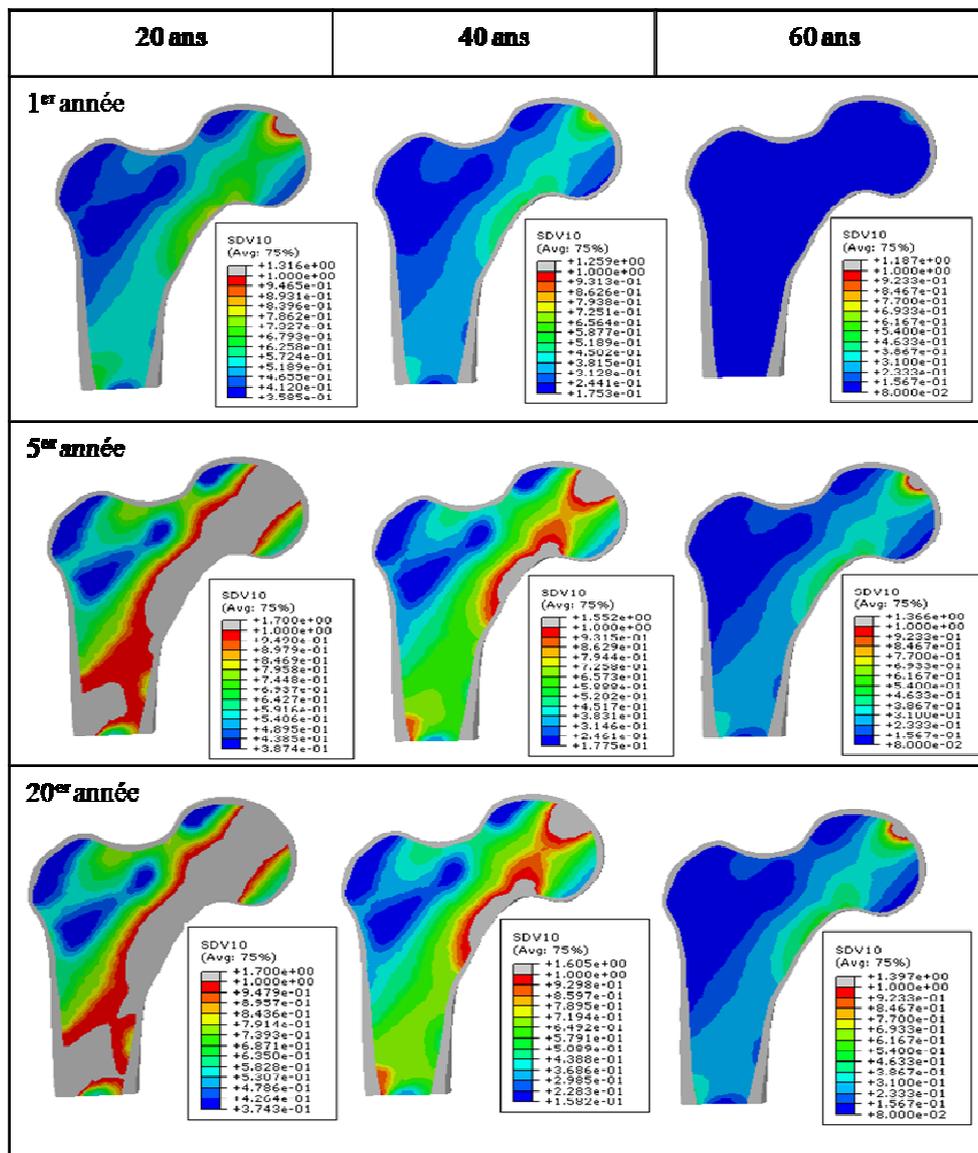


Figure 6. 12. Répartition de la densité apparente des os à différents âges. Des fémurs d'homme sous chargement moyen.

Les figures ci-dessus montrent que le remodelage osseux dépend de l'âge, pour une personne âgée la résorption osseuse domine le processus de formation et la densité minimale atteint la valeur **0.08 g/cm<sup>3</sup>**.

On observe sur la Figure 6.12, pour un individu âgé de 60 ans, que même la zone la plus sollicitée (région allant du sommet de la tête de fémur jusqu'à la partie inférieure du col) subit une diminution de la densité au cours de la première année et au fur et à mesure des cycles de sollicitation, on a évolution de la densité mais qui ne dépasse pas **0.8 g/cm<sup>3</sup>**. Par contre pour un individu âgé de 20 ou de 40 ans et dès la première période, la région la plus sollicitée subit une évolution progressive de la densité et surtout pour celui âgé de 20 ans.

Ainsi pour la région la moins sollicitée, le grand trochanter, qui est plus importante pour la personne âgée et pour laquelle l'os subit une résorption, on a une diminution de la densité qui diffère pour les 3 cas d'âge et qui atteint **0.37, 0.15 et 0.08 g/cm<sup>3</sup>**, ce qui montre que le taux de résorption varie en fonction d'âge.

#### 2.2.4. Réponse de l'os pour les deux genres

L'évolution de la densité apparente diffère entre les deux genres, homme et femme (Figure 6.13), et comme notre modèle de remodelage tient compte de cette différence, on a lancé deux scénarios pour les deux genres.

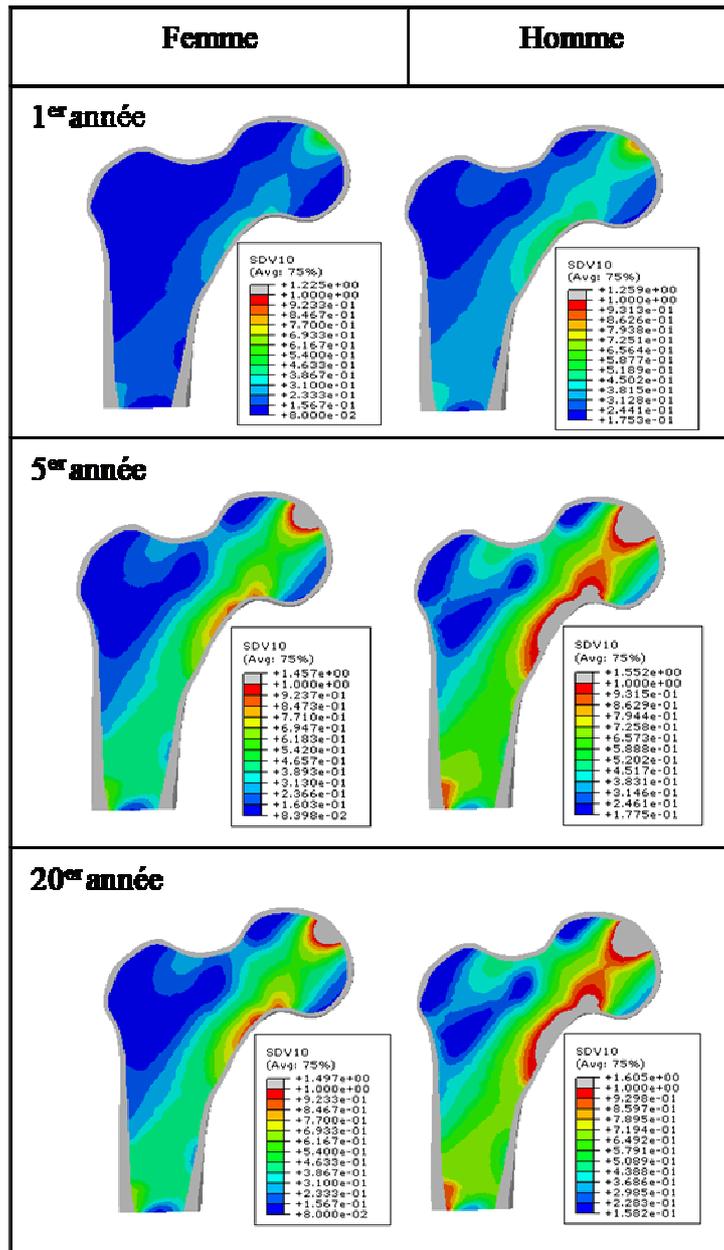


Figure 6. 13. Répartition de la densité apparente des os d'homme et de femme à différents âges. Homme et femme âgé 40 ans avec un chargement moyen.

D'après les figures ci-dessus et sur toute la période de simulation, on observe que pour l'homme on a une augmentation de la densité plus importante au niveau de la tête de fémur jusqu'au la partie inférieure du col ; c'est la région la plus densifiée.

Pour la région du grand trochanter qui subit une résorption accompagnée d'une augmentation très faible de la densité, on constate que cette zone est plus importante pour la femme, la densité minimale atteint  $0.08 \text{ g/cm}^3$ , par contre pour l'homme elle atteint  $0.15 \text{ g/cm}^3$ .

2.2.5. Effet de la densité initiale du minéral sur l'adaptation osseuse

Dans cette partie on va étudier l'effet d'une perturbation de +/- 20 % au niveau de la densité initiale pour voir son effet sur la répartition et l'évolution de la densité apparente :

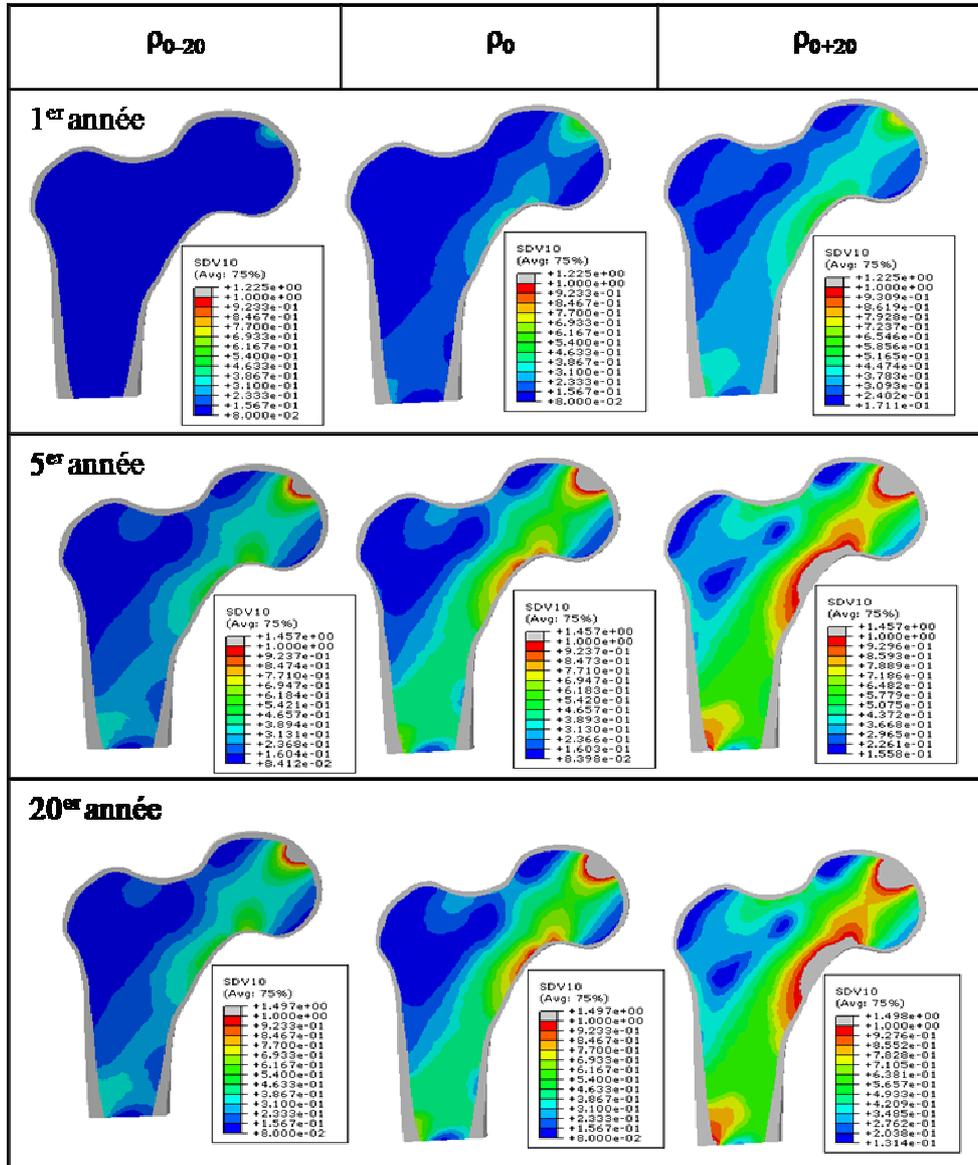


Figure 6. 14. Répartition de la densité apparente de l'os trabéculaire pendant la période de remodelage en fonction de la densité initiale : Homme âgé 40 ans avec un chargement moyen.

Une diminution de 20% de la densité initiale de l'os trabéculaire influe sur la formation et la résorption de l'os, comme le montrent les profils de la densité pour ce cas. On remarque que pour les différentes régions de l'os et même pour la zone la plus sollicitée (tête de fémur et partie inférieure du col), la densité ne dépasse pas  $0.9 \text{ g/cm}^3$ . Par contre en augmentant la densité initiale, on a une région plus importante de densification, allant de la tête de fémur

jusqu'à la partie basse et la figure 6.15 (a) (courbe en vert) montre l'évolution de la densité pour un élément de cette région.

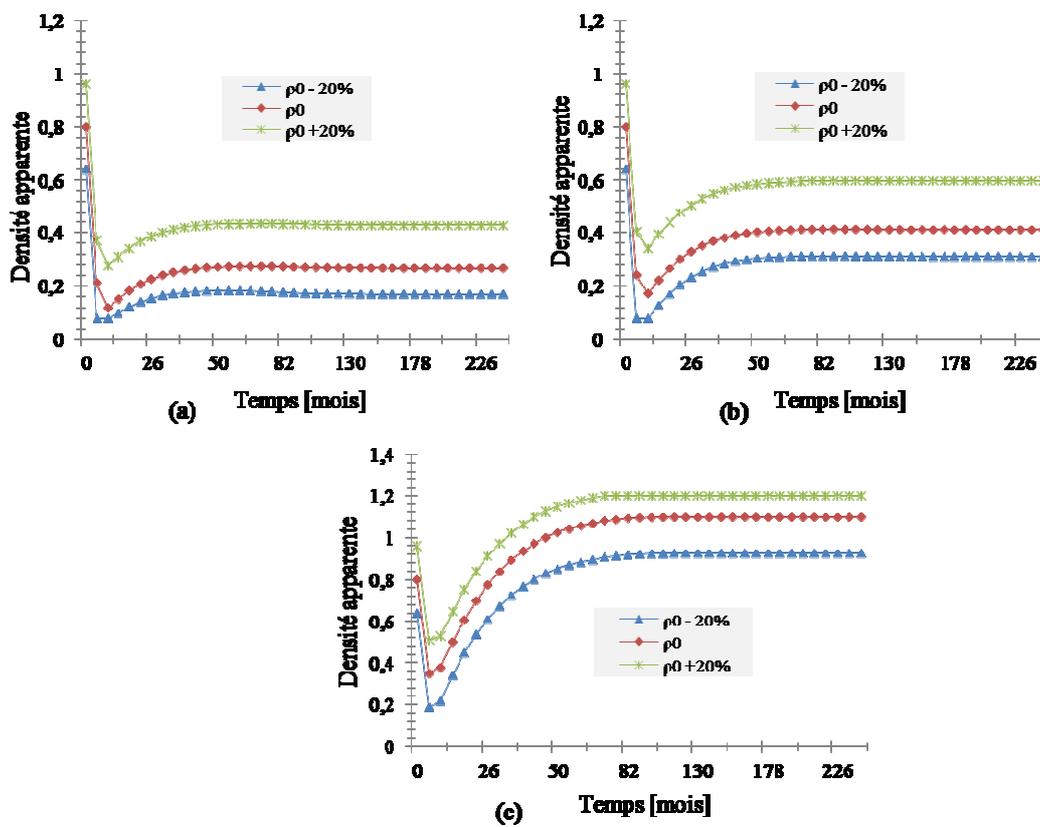


Figure 6. 15. Évolution de la densité apparente pour différentes zones de sollicitation sur un élément d'os trabéculaire pour différentes valeurs initiales de densité ((a) : zone absorbée ; (b) : zone en équilibre ; (c) : zone formée).

## Conclusion

Dans ce chapitre on a présenté les résultats de simulations du modèle de remodelage proposé dans cette thèse. Plusieurs scénarios ont été réalisés sur des fémurs en 2D et 3D avec ce modèle pour déterminer la variation de la densité apparente de l'os trabéculaire en fonction de différents paramètres tels que l'âge, le genre, la densité initiale de trabéculaire et aussi le module de Young du minéral, sur des longues périodes de 20 ans. Les résultats ont montré le rôle important de tous ces paramètres sur l'évolution des os au cours de temps. Cependant, afin d'aller plus loin dans l'utilisation du modèle, il est nécessaire d'en effectuer une validation quantitative.

## Conclusion générale

Ce travail de recherche a porté sur la modélisation multiéchelle du comportement biomécanique de l'os humain. L'objectif principal était de proposer un modèle multiéchelle du tissu osseux permettant de décrire le comportement de l'os de l'échelle nanoscopique à l'échelle macroscopique. Un modèle mécano-biologique par EF simulant le remodelage osseux basé sur les équations de Komarova a été également développé et implémenté dans le code de calcul Abaqus.

La modélisation multiéchelle permet de prédire le comportement et les propriétés mécaniques apparentes à chaque échelle en fonction des constituants élémentaires de la phase en considération. Pour ce faire, trois techniques de modélisation numérique ont été utilisées : la méthode des éléments finis (EF), la méthode de réseaux de neurones (RN) et la technique d'homogénéisation. La méthode des éléments finis a été utilisée pour modéliser les trois niveaux d'échelles de l'ultrastructure osseuse. Les résultats trouvés ont alimenté par la suite la phase d'apprentissage de la méthode des réseaux de neurones. Enfin, une modélisation multiéchelle hybride (réseaux de neurones et homogénéisation) a été réalisée pour déterminer les propriétés élastiques du tissu cortical. Ces propriétés ont servi pour l'alimentation de la loi de comportement développée et implémentée sous Abaqus dans le but de simuler le remodelage osseux.

Les principales conclusions concernant les différents objectifs visés par ce travail sont résumées dans les paragraphes qui suivent.

### ***Modélisation de l'ultrastructure osseuse par éléments finis (EF)***

Trois modèles géométriques par éléments finis 3D ont été développés pour les trois échelles de l'ultrastructure osseuse (microfibrille de collagène minéralisée, fibrille de collagène minéralisée et fibre de collagène minéralisée). Ces modèles ont permis d'estimer les propriétés élastiques et à la rupture de l'os à ces trois niveaux d'échelles nanoscopiques. Une étude paramétrique a été faite dans le but d'étudier l'effet de la variation des propriétés mécaniques et géométriques des constituants de base de l'os (minéral, collagène, cross-links) sur les propriétés apparentes de l'ultrastructure osseuse. La comparaison des résultats obtenus

relative au comportement mécanique montre une bonne correspondance avec d'autres travaux numériques et expérimentaux de la littérature. Les résultats obtenus ont montré que les propriétés mécaniques de l'ultrastructure dépendent du nombre de cross-links, du module d'Young du minéral et de la fraction volumique du minéral. Les propriétés mécaniques de la phase collagène à l'échelle nanoscopique influent sur les propriétés apparentes à la rupture mais pas sur les propriétés élastiques de la microfibrille de collagène minéralisée. L'effet du nombre de cross-links diminue en passant d'une échelle à une autre plus grande. Lorsque le nombre de cross-links ( $N$ ) devient supérieur à 20, les propriétés mécaniques de la microfibrille de collagène minéralisée ne dépendent plus de celui-ci. Quand à la fibrille, lorsque  $N$  devient supérieur à 5, les propriétés mécaniques de la fibrille de collagène minéralisée ne dépendent plus de  $N$ . Enfin, il a été remarqué que le nombre de cross-links n'a pas d'effet significatif sur les propriétés apparentes de la fibre.

### ***Modélisation multiéchelle hybride de l'os cortical par réseaux de neurones et homogénéisation***

Une modélisation multiéchelle de la structure de l'os cortical a été également développée (de la microfibrille élémentaire à l'os cortical). Pour atteindre cet objectif, une démarche à trois phases a été adoptée. La première phase consiste à décrire les constituants élémentaires de l'os. La deuxième phase avait pour objectif la modélisation multiéchelle de l'ultrastructure osseuse constituée de trois échelles nanoscopiques (microfibrille, fibrille et fibre) par la méthode des réseaux de neurones (RN). Enfin, la dernière phase vise une modélisation multiéchelle du tissu osseux macroscopique (lamelle, ostéon, os cortical) en utilisant comme paramètres d'entrées les propriétés de la fibre calculées dans la deuxième phase. Cette modélisation a permis d'estimer les propriétés élastiques de l'os à différentes échelles. Les résultats trouvés montrent que les propriétés élastiques apparentes de l'os à l'échelle mésoscopique dépendent du module d'Young du minéral. Le collagène et les cross-links quand à eux n'ont pas d'effet majeur sur les propriétés élastiques de l'os à l'échelle mésoscopique. Ce constat est en accord avec les travaux expérimentaux de Follet et Willems [FOLLET et al, 2010 ; WILLEMS et al, 2011].

Les résultats du calcul multiéchelle ont servi par la suite à alimenter un modèle mécano-biologique du remodelage osseux développé et implémenté au code de calcul Abaqus.

### ***Modélisation mécano-biologique du remodelage osseux***

Un modèle mécano-biologique du remodelage osseux a été développé dans le cadre de ce travail. C'est un modèle original qui prend en compte les effets de l'âge (vieillesse cellulaire) et du genre (homme ou femme) en plus des paramètres déjà étudiés dans des travaux antérieurs tels que l'activité physique, la densité, etc. L'algorithme de remodelage ainsi développé a été implémenté sous Abaqus® à l'aide de sa routine (UMAT) qui permet d'implémenter des lois de comportement utilisateurs. Pour tester ce modèle, une série de simulations numériques a été effectuée sur des fémurs humains 2D et 3D dans le but d'étudier les effets de certains facteurs influents tels que (l'âge, l'activité physique, le genre, les constituants élémentaires, etc.). Les résultats trouvés montrent que le module d'Young du minéral a un effet majeur sur l'adaptation osseuse qui, elle-même, dépend de l'âge et du sexe. Quand au collagène et aux cross-links, aucun effet n'a été constaté sur l'adaptation osseuse.

Toutefois, ces travaux présentent quelques limitations. En ce qui concerne la modélisation par éléments finis de l'ultrastructure osseuse, plusieurs hypothèses simplificatrices ont été adoptées. Malgré que ces hypothèses ont permis d'étudier les niveaux d'échelle nanoscopiques de l'os soumis à des sollicitations simples (traction ou compression), elles ne permettent pas d'étudier l'influence des protéines non collagéniques sur les propriétés apparentes de l'ultrastructure. L'interface minéral/collagène ainsi que la viscosité ont été négligés dans le modèle proposé. Pour ce qui est de la modélisation multiéchelle hybride de l'os cortical, le modèle proposé ne permet pas d'estimer les propriétés à la rupture. Enfin, bien que le modèle de remodelage osseux proposé s'appuie sur de nombreux travaux déjà validés issus de la littérature, aucune phase de validation quantitative n'a été menée.

### ***Perspectives***

Les développements effectués dans cette thèse et les résultats encourageants obtenus permettent de suggérer certaines perspectives. Tout d'abord, il serait intéressant de tenir compte des protéines non collagéniques et de séparer les deux types du minéral (mature et immature) dans les modèles 3D éléments finis proposés. Il serait aussi intéressant d'étendre la validité des modèles afin de prendre en compte le comportement orthotrope des structures nanoscopiques de l'os. Pour ce qui concerne la modélisation multiéchelle par réseaux de neurones, une base de données d'apprentissage plus large (propriétés élastiques et propriétés à

la rupture) sera un plus pour réduire l'erreur et améliorer les résultats prédits. Le développement des modèles géométriques par éléments finis pour les niveaux d'échelles micro et macro (lamelle, ostéon, os cortical) permettra de proposer à court terme un modèle multiéchelle complet en utilisant uniquement la méthode des réseaux de neurones. Il serait également intéressant d'étendre ces travaux pour décrire d'une façon explicite la structure hiérarchique de l'os trabéculaire. Enfin, le modèle de remodelage osseux proposé peut être enrichi par l'intégration des processus de transduction en plus des activités cellulaires et l'intégration explicite des effets de la régulation de *RANKL/RANK/OPG*. Il serait également judicieux d'étudier le comportement du modèle de remodelage osseux sur des fémurs 2D et 3D hétérogènes. Les scénarios (âge, sexe, activités physiques, etc.) illustrés dans le chapitre 6 ne sont pas exhaustifs et d'autres (médicament, teneur en calcium, etc.) peuvent être intégrés.

---

## Références

- Adachi T, Kameo Y, Hojo M (2010). "Trabecular bone remodelling simulation considering osteocytic response to fluid-induced shear stress." Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences **368**(1920): 2669-2682.
- Adachi T, Osako Y, Tanaka M, Hojo M, Hollister SJ (2006). "Framework for optimal design of porous scaffold microstructure by computational simulation of bone regeneration." Biomaterials **27**(21): 3964-3972.
- Akiva U, Wagner HD, Weiner S (1998). "Modeling the threedimensional elastic constants of parallel-fibered and lamellar bone." J. Mater. Sci **33**: 1497-1509.
- Akkus O (2005). "Elastic deformation of mineralized collagen fibrils: an equivalent inclusion based composite model." J. Biomech. Eng **127**: 383- 390.
- Aladin DM, Cheung KM, Ngan AH, Chan D, Leung VY, Lim CT, Luk KD, Lu WW. (2010). "Nanostructure of collagen fibrils in human nucleus pulposus and its correlation with macroscale tissue mechanics." J Orthop Res **28**(4): 497-502.
- Alexander J, Friedenstein (1976). "Precursor Cells of Mechanocytes." International Review of Cytology. J. F. D. G.H. Bourne and K. W. Jeon, Academic Press **47**: 327-359.
- Alireza Falahati-Nini, B. Lawrence Riggs, Elizabeth J. Atkinson, W. Michael O'Fallon, Richard Eastell and Sundeep Khosla (2000). "Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men." The Journal of Clinical Investigation **106**(12): 1553-1560.
- Allen MR, Gineyts E, Leeming DJ, Burr DB, Delmas PD, (2008). "Bisphosphonates alter trabecular bone collagen cross-linking and isomerization in beagle dog vertebra." Osteoporosis International **19**: 329-337.
- Almer JD, Stock SR (2007). "Micromechanical response of mineral and collagen phases in bone." J Struct Biol **157**: 365-370.
- An KN, Sun YL, Luo ZP (2004). "Flexibility of type I collagen and mechanical property of connective tissue." Biorheology **41**(3-4): 239-46.
- Anderson HC (1995). "Molecular biology of matrix vesicles." Clin. Orthop. Relat. Res **314**: 266-280.0 31.
- Angelo K, Christopher R, et al (2012). "Significant deterioration in nanomechanical quality occurs through incomplete extrafibrillar mineralization in rachitic bone: evidence from in-situ synchrotron X-ray scattering and backscattered electron image." Jouranal of bone and minral research **27** (4): 876-890.
- Arsenault AL (1988). "Crystal-collagen relationships in calcified turkey leg tendons visualized by selected-area dark field electron microscopy." Calcif.Tissue.Int **43**:202-212.
- Ascenzi A, Baschieri P, Benvenuti A (1990). "The bending properties of single osteons." J Biomech **23**: 763-71.

- Ascenzi A, Baschieri P, Benvenuti A (1994). "The torsional properties of single selected osteons." J Biomech **27**: 875–84.
- Ascenzi A, Bonucci E (1967). "The tensile properties of single osteons." Anat Rec **158**:375–86.
- Ascenzi A, Bonucci E (1968). "The compressive properties of single osteons." Anat Rec **161**:377–92.
- Aschero, G., P. Gizdulich, et al. (1999). "Statistical characterization of piezoelectric coefficient d23 in cow bone." Journal of Biomechanics **32**(6): 573-577.
- Ashman RB, Rho JY (1988). "Elastic modulus of trabecular bone material." Journal of Biomechanics **21**:177–81.
- Ashman RB, Corin JD, Turner CH (1987). "Elastic properties of cancellous bone: measurement by a technique." Journal of Biomechanics **20**(10): 979-986.
- Ashman RB, Rho JY, Turner CH (1989). "Anatomical variation of orthotropic elastic moduli of the proximal human tibia." Journal of Biomechanics **22**: 895-900.
- Ashton BA, Allen TD, Howlett CR, Eaglesom CC, Hattori A, Owen M (1980). "Formation of bone and cartilage by marrow stromal cells in diffusion chambers in vivo." Clinical orthopaedics and related research (151): 294-307.
- Aubin JE, Bonnelye E (2000). "Osteoprotegerin and its Ligand: A New Paradigm for Regulation of Osteoclastogenesis and Bone Resorption." Osteoporosis International **11**(11): 905-913.
- Badiei A, Bottema MJ, Fazzalari NL(2007). "Influence of orthogonal overload on human vertebral trabecular bone mechanical properties." Journal of Bone and Mineral Research **22**(11):1690–1699.
- Bagge M. (2000). "A model of bone adaptation as an optimization process." Journal of Biomechanics **33**(11): 1349-1357.
- Bailey AJ, Paul RG, Knott L. (1998). "Mechanisms of maturation and ageing of collagen." Mech. Age. Dev :106:1-56.
- Baiotto. S (2004). "Modele viscoelastique de remodelage osseux : approches theorique, numerique et experimentale." thèse, l'Université Paris XII
- Banse X, Sims TJ, Bailey AJ (2002). "Mechanical properties of adult vertebral cancellous bone: correlation with collagen intermolecular cross-links." Journal of Bone and Mineral Research **17**:1621–1628.
- Barkaoui A, Bettamer A, Hambli R (2011). "Failure of mineralized collagen microfibrils using finite element simulation coupled to mechanical quasi-brittle damage." Procedia Engineering **10**: 3185-3190.
- Barkaoui A, Hambli R (2011). "Finite element 3D modeling of Mechanical Behaviour of Mineralized collagen Microfibril." J Appl Biomater Biomech **9**(3): 207 - 213.
- Baselt DR, Revel JP, Baldschwieler JD (1993). "Subfibrillar structure of type I collagen observed by atomic force microscopy." Biophys. J. **65**:2644-2655.
- Baste S, EL Guerjouma R, Gerard G (1989). "Mesure de l'endommagement anisotrope d'un composite céramique-céramique par une méthode ultrasonore." Revue de physique appliquée **24**(7) :721-773.

- Baudoin C, Fardellone P, Thelot B, Juvin R, Potard V, Bean K, Sebert JL (1996). "Hip fractures in France: the magnitude and perspective of the problem." *Osteoporosis Int* 6 (suppl. 3) : 1-10.
- Bayraktar HH, Morgan EF, Niebur GL, Morris GE, Wong EK, Keaveny TM (2004). "Comparison of the elastic and yield properties of human femoral trabecular and cortical bone tissue." *Journal of Biomechanics* **37**(1): 27-35.
- Bilezikian J.P, Morishima A, Bell J, Grumbach MM (1998). "Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency." *N. Engl. J. Med* **339**:599–603.
- Birk DE, Silver FH, Trelstad RL (1991). "Matrix Assembly." In: Hay ED (ed) *Cell biology of extracellular matrix*. Plenum, New York 221–254.
- Boivin G, Bala Y, Doublier A, Farlay D, Ste-Marie LG, Meunier PJ, Delmas PD (2008). "The role of mineralization and organic matrix in the microhardness of bone tissue from controls and osteoporotic patients." *Bone*, Vol.43, No.3, pp. 532-538.
- Bonewald LF (2007). "Osteocytes as Dynamic Multifunctional Cells." *Annals of the New York Academy of Sciences* **1116**:281-290.
- Bonfoh N, Novinyo E, Lipinski P (2011). "Modeling of bone adaptive behavior based on cells activities." *Biomech Model Mechanobiol* **10**: 789–798.
- Boskey A (2003). "Bone mineral crystal size." *Osteoporos.Int.* **14**:S16-S21.
- Boskey AL (1996). "Matrix proteins and mineralization: overview." *Connect.Tissue.Res.* **35**:357-363.
- Boskey AL (2006). "Assessment of bone mineral and matrix using backscatter electron imaging and FTIR imaging." *Current Osteoporosis Reports* **4**: 71-75
- Bowman SM, Keaveny TM, Gibson LJ, Hayes WC, McMahon TA (1994). "Compressive creep behavior of bovine trabecular bone." *Journal of Biomechanics* **27**(3):301-310.21.
- Brik DE, Burckner P (2005). "Collagen superstructures." *Top Curr Chem* **247**:185-205.
- Buehler MJ (2008). "Nanomechanics of collagen fibrils under varying cross-link densities: atomistic and continuum studies." *Journal of the Mechanical Behaviour of Biomedical Materials* **1**(1): 59–67.
- Buehler MJ, Wong SY(2007). "Entropic elasticity controls nanomechanics of single tropocollagen molecules." *Biophysical Journal* **93**(1): 37-43.
- Bullough P (1992). "Atlas of orthopaedic pathology." *New York: Gower Medical Publishing*.
- Bundy KJ (1985). "Determination of mineral-organic bonding effectiveness in bone-theoretical considerations." *Ann.Biomed.Eng.* **13**:119-35.
- Burstein AH, Reilly DT, Martens M (1976). "Aging of bone tissue: Mechanical properties." *J. Bone Joint Surg.* **58A**(1):82–86.
- Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, Korach KS, Simpson ER (1997). "Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency." *N. Engl. J. Med* **337**:91–95.
- Chamekh A (2007). "Optimisation des procédés de mise en forme par les reseaux de neurones artificiels." Thèse de doctorat, E.N.I. Tunisie

Choi K, Goldstein SA (1992). "A comparison of the fatigue behavior of human trabecular and cortical bone tissue." J. Biomech. **25** (12) 1371–1381.

Choi K, Kuhn JL, Ciarelli MJ, Goldstein SA (1990). "The elastic moduli of human subchondral trabecular, and cortical bone tissue and the size-dependency of cortical bone modulus." J Biomec **23**:1103–13.

Chou PC, Carleone J, Hsu CM (1972). "Elastic constants of layered media." J Compos Mater **6**:80–93.  
 Chrystia W (2010). "The consequences of collagen degradation on bone mechanical properties" these. University of Toronto, Canada.

Coelho PG, Fernandes PR, Rodrigues HC, Cardoso JB, Guedes JM (2009). "Numerical modeling of bone tissue adaptation--A hierarchical approach for bone apparent density and trabecular structure." Journal of Biomechanics **42**(7): 830-837.

Collin-Osdoby P, Rothe L, Anderson F, Nelson M, Maloney W, Osdoby P (2001). "Receptor Activator of NF- $\kappa$ B and Osteoprotegerin Expression by Human Microvascular Endothelial Cells, Regulation by Inflammatory Cytokines, and Role in Human Osteoclastogenesis." Journal of Biological Chemistry **276**(23): 20659-20672.

complications of aging and diabetes." Int J Biochem Cell Biol **28**: 1297-1310.

Cowin SC (2004). "Do liquid crystal-like flow processes occur in the supramolecular assembly of biological tissues." J. Non-Newtonian Fluid Mech **119**: 155-162.

Currey JD (2003). "Role of collagen and other organics in the mechanical properties of bone." Osteoporos Int **14** (Suppl 5):S29–S36.

Currey JD(1996). "Biocomposites: micromechanics of biological hard tissues." Curr. Opin. Solid State. Mater.Sci **1**(3), 440–445.

Davalo E, Naim P (1993). "Des réseaux de neurones." EYROLLES, deuxième édition.

Doblaré M., García JM (2002). "Anisotropic bone remodelling model based on a continuum damage-repair theory." Journal of Biomechanics **35**(1): 1-17.

Eppell SJ, Smith BN, Kahn H, Ballarini R (2006). "Nano measurements with micro-devices: mechanical properties of hydrated collagen fibrils." Journal Of The Royal Society Interface **3**(6): 117-121.

Fan Z, Swadener JG, Rho JY, Roy ME, Pharr GM (2002). "Anisotropic properties of human tibial cortical bone as measured by nanoindentation." J ORTHOPAED RES **20**(4): 806-810.

Follet H, Viguet-Carrin S, Burt-Pichat B, Dépalle B, Bala Y, Gineyts E, Munoz F, Arlot M, Boivin G, Chapurlat RD, Delmas PD, Bouxsein ML.(2010). "Effects of preexisting microdamage, collagen cross-links, degree of mineralization, age, and architecture on compressive mechanical properties of elderly human vertebral trabecular bone." J Orthop Res.**29**(4):481-8.

Fratzl P (2008). "Collagen: Structure and Mechanics." Springer (New York).

Fratzl P, Fratzl-Zelman N, Klaushofer K (1993). "Collagen packing and mineralization. An X-Ray scattering investigation of Turkey leg tendon." Biophys. J **64**:260–266.

Fratzl P, Gupta HS, Paschalis EP, Roschger P (2004). "Structure and mechanical quality of the collagen-mineral nano-composite in bone." J.Mater.Chem. **14**:2115-2123.

- Fratzl P, Schreiber S, Boyde A (1996). Characterization of bone mineral crystals in horse radius by small-angle X-ray scattering. Calcified Tissue International **58**:341–346.
- Fritsch A, Dormieux L, Hellmich C, Sanahuja J (2009). “Mechanical behaviour of hydroxyapatite biomaterials, an experimentally validated micromechanical model for elasticity and strength.” Journal of biomedical Materials research Part A **88A**:149-161.
- Frost HM (1966). “The bone dynamics in osteoporosis and osteomalacia” C. C. Thomas, USA.
- Frost HM (1999). “On the estrogen-bone relationship and postmenopausal bone loss: A new model.” J Bone Miner Res. Sep **14**(9):1473-1477.
- Frost HM (1969). “Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling.” Calcified Tissue International **3**(1): 211-237.
- Frost HM (1987). "The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents." Bone Miner **2**(2): 73-85.
- Galileo G (1638). “Discorsie Dimonstrazioni Matematiche, intorno à due nuove scienze attenenti alla Mecanica & i Movimenti Locali.” Elzevir.
- García-Aznar JM, Rueberg T, Doblare M (2005). “A bone remodelling model coupling microdamage growth and repair by 3D BMU-activity.” Biomechanics and Modeling in Mechanobiology **4**(2-3): 147-167.
- Gautieri A, Vesentini S, Redaelli A., Buehler M.J (2011). “Hierarchical structure and nanomechanics of collagen microfibrils from the atomistic scale up.” Nano Lett. **9****11** (2):757–766.
- Genant HK, Delmas PD, Chen P, et al (2007). “Severity of vertebral fracture reflects deterioration of bone microarchitecture.” Osteoporos Int:18:69–76.
- Gerhard FA, Webster DJ, van Lenthe GH, Müller R (2009). “In silico biology of bone modelling and remodelling: adaptation.” Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences **367**(1895): 2011-2030.
- Gibson LJ, Ashby MF (1997). “Cellular Solids: Structures & Properties.” 2d ed. Pergamon Press, Oxford, U.K.
- Glimcher MJ (1959). “Molecular biology of mineralized tissues with particular references to bone.” Rev. Mod. Phys **31**:359-393.
- Glimcher MJ (1984). “Recent studies of the mineral phase in bone and its possible linkage to the organic matrix by protein-bound phosphate bonds.” Philos.Trans.R.Soc.Lon.(Biol) **304**:479-506.
- Glimcher MJ (2006). “Bone: Nature of the calcium phosphate crystals and cellular, structural, and physical chemical mechanisms in their formation.” Rev. Min. Geo **64**:223-282.
- Greenfield EM, Bi Y, Miyauchi A (1999). “Regulation of osteoclast activity.” Life Sciences **65**(11): 1087-1102.
- Günther T, Schinke T (2000). “Mouse Genetics Have Uncovered New Paradigms in Bone Biology.” Trends in Endocrinology and Metabolism **11**(5): 189-193.
- Guo XDE, McMahan TA, Keaveny TM, Hayes WC, Gibson LJ (1994). “Finite element modeling of damage accumulation in trabecular bone under cyclic loading.” J. Biomech **27**(2) 145–155.

- Gupta HS, Wagermaier W, Zickler GA, Raz-Ben Aroush D, Funari SS, Roschger P, Wagner HD, Fratzl P (2005). "Nanoscale deformation mechanisms in bone." Nano Letters **5**(10) 2108-2111.
- Habelitz S, Balooch M, Marshall SJ, Balooch G, Marshall GW (2002). "In situ force microscopy of partially demineralized human dentin collagen fibrils." J. Struct. Biol **138**: 227-236.
- Hambli R, Barkaoui A (2012). "Physically based 3D finite element model of a single mineralized collagen microfibril." Journal of Theoretical Biology **30**:128-141.
- Hambli R, Chamekh A, BelHadj Salah H (2006). "Real-time deformation of structure using finite element and neural networks in virtual reality applications." Finite Elem Anal Des **42**(11) 985-991.
- Hambli R, Katerchi H, Benhamou CL (2011). "Multiscale methodology for bone remodelling simulation using coupled finite element and neural network computation." Biomechanics and Modeling in Mechanobiology **10**(1): 133-145.
- Hambli R, Soulat D, Gasser A, Benhamou CL (2009). "Strain-damage coupled algorithm for cancellous bone mechano-regulation with spatial function influence." Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering **198**(33-36): 2673-2682.
- Hamed E, Lee Y, Jasiuk I (2010). "Multiscale modeling of elastic properties of cortical bone." Acta Mechanica **213**(1-2) :131-154.
- Handschin RG., Stern WB (1992). "Crystallographic lattice refinement of human bon." Calcified Tissue International **52**(2):111-120.
- Hang F, Barber AH (2011). "Nano-mechanical properties of individual mineralized collagenfibrils from bone tissue" J. R. Soc. Interface **8**:500-505
- Hazelwood SJ, Bruce Martin R, Rashid MM, Rodrigo JJ (2001). "A mechanistic model for internal bone remodeling exhibits different dynamic responses in disuse and overload." Journal of Biomechanics **34**(3): 299-308.
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A (2003). "Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D." J Am Coll Nutr **22**:142-146.
- Hegedus DH, Cowin SC (1976). "Bone remodeling II: small strain adaptive elasticity." Journal of Elasticity **6**(4): 337-352.
- Hellmich C, Barthelemy JF, Dormieux L (2004). "Mineral-collagen interactions in elasticity of bone ultrastructure a continuum micromechanics approach." European Journal of Mechanics a-Solids **23**: 783-810.
- Hernandez CJ, Beaupré GS, Carter DR (2003). "A theoretical analysis of the changes in basic multicellular unit activity at menopause." Bone **32**(4): 357-363.
- Hernandez CJ, Beaupré GS, Keller TS, Carter DR (2001). "The influence of bone volume fraction and ash fraction on bone strength and modulus." Bone **29**(1): 74-78.
- Hodge AJ, Petruska JA (1963). "Recent studies with the electron microscope on ordered aggregates of the tropocollagen molecule." In: Ramachandran GN, editor. Aspects of Protein Structure. Academic Press. London: 289-300.

Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL (2000). “The Roles of Osteoprotegerin and Osteoprotegerin Ligand in the Paracrine Regulation of Bone Resorption.” Journal of Bone and Mineral Research **15**(1): 2-12.

Hoffler CE, Moore KE, Kozloff K, Zysset PK, Brown MB, Goldstein SA (2000). “Heterogeneity of bone lamellar-level elastic moduli.” Bone **26**:603–9

Hollister S.J, Kikuchi N (1994). “Homogenization theory and digital imaging: A basis for studying the mechanics and design principles of bone tissue.” Biotechnology and Bioengineering **43**(7): 586-596.

Hollister SJ, Fyhrie DP, Jepsen KJ, Goldstein SA (1991). “Application of homogenization theory to the study of trabecular bone mechanics.” J Biomech **24**(9): 825-839.

Holmes DF, Gilpin CJ, Baldock C, Ziese U, Koster AJ, Kadler KE (2001). Corneal collagen fibril structure in three dimensions: structural insights into fibril assembly, mechanical properties, and tissue organization. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **98**:7307-7312.

Huiskes R, Weinans H, Grootenboer HJ, Dalstra M, Fudala B, Slooff TJ (1987). “Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis.” Journal of Biomechanics **20**(11-12): 1135-1150.

Hulmes DJS, Wess TJ, Prockop DJ, and Fratzel P (1995). “Radial packing, order, and disorder in collagen fibrils.” Biophys. J **68**:1661-1670.

Iyo T, Maki Y, Sasaki N, Nakata M (2004). “Anisotropic viscoelastic properties of cortical bone.” Journal of Biomechanics **37**(9): 1433-1437.

Jacobs C (1994). “Numerical simulation of bone adaptation to mechanical loading.” Dissertation for the degree of doctor of philosophy, Stanford University.

Jager IL, Fratzl P, (2000). “Mineralized collagen fibrils: A mechanical model with a staggered arrangement of mineral particles.” Biophysical Journal **79**:1737-1746.

Jang IG, Kim IY (2008). “Computational study of Wolff's law with trabecular architecture in the human proximal femur using topology optimization.” Journal of Biomechanics **41**(11): 2353-2361.

Jang IG, Kim IY (2010). “Computational simulation of simultaneous cortical and trabecular bone change in human proximal femur during bone remodeling.” Journal of Biomechanics **43**(2): 294-301.

Jang IG, Kim IY, Kwak BB (2009). “Analogy of strain energy density based bone-remodeling algorithm and structural topology optimization.” J Biomech Eng **131**(1): 011012.

Jenkins WM (1997). “An introduction to neural computing for the structural engineer.” Struct Eng **75**(3):38–41.

Kameh S, Brazier M, Rogez JC, Vincent O, Maamer M, Desmet G, Sebert JL (1996). “Different responses of free and peptide bound cross-links to vitamin D and calcium supplementation in elderly women with vitamin D insufficiency.” J Clin Endocrin Metab **81**.

Katz JL, Ukrainck K (1971). “Anisotropic elastic properties of hydroxyapatite.” J Biomech **4**(3):221–7.

Kindt JH, Thurner PJ, Lauer ME, Bosma BL, Schitter G, Fantner GE, Izumi M, Weaver JC, Morse DE, Hansma PK (2007). “In situ observation of fluoride-ion-induced hydroxyapatite collagen detachment on bone fracture surfaces by atomic force microscopy.” Nanotechnology **18**(13):135102 (8pp).

- Knott L, Bailey AJ (1998). "Collagen Cross-Links in Mineralizing Tissues: A Review of Their Chemistry, Function, and Clinical Relevance." Bone **22**(3):181-187
- Kölliker A. (1873). "Die normale Resorption des Knochengewebes und ihre Bedeutung für die Entstehung der typischen Knochenformen, Vogel.
- Komarova SV (2005). "Mathematical Model of Paracrine Interactions between Osteoclasts and Osteoblasts Predicts Anabolic Action of Parathyroid Hormone on Bone." Endocrinology **146**(8): 3589-3595.
- Komarova SV, Smith RJ, Dixon SJ, Sims SM, Wahl LM (2003). "Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling." Bone **33**(2): 206-215.
- Kotha S, Guzelsu N (2000). "The effects of interphase and bonding on the elastic modulus of bone: changes with age-related osteoporosis." Med. Eng. Phys **22**:575-585.
- Kuhn JL, Goldstein SA, Choi KW, London M, Feldkamp LA, Matthews LS (1989). "Comparison of the trabecular and cortical tissue moduli from human iliac crests." J Orthop Res **7**:876-84.
- Landis WJ (1995). "The strength of a calcified tissue depends in part on the molecular structure and organization of its constituent mineral crystals in their organic matrix." Bone **16**:533-44.
- Landis WJ, Hodgens KJ, Arena J, Song MJ, McEwen BF (1996a). "Structural relations between collagen and mineral in bone as determined by high voltage electron microscopic tomography." Microsc. Res. Tech. **33**:192-202.
- Landis WJ, Hodgens KJ, Song MJ, Arena J, Kiyonaga S, Marko M, Owen C, McEwen BF (1996b). "Mineralization of collagen may occur on fibril surfaces: Evidence from conventional and high voltage electron microscopy and three-dimensional imaging." J. Struct. Biol. **117**:24-35.
- Landis WJ, Song MF, Leith A, McEwen L, McEwen BF. (1993). "Mineral and organic matrix interaction in normally calcifying tendon visualized in three dimensions by high-voltage electron microscopic tomography and graphic image reconstruction." J.Struct.Biol **110**:39-54.
- Lawrence JG, Mervyn JM, Terence JM, David FH (1993). "Scanning probe microscopy of collagen-I and Pn-collagen-I assemblies and the relevance to scanning-tunneling-microscopy contrast generation in proteins." J. Chem. Soc. Faraday Trans **89**, 2589
- Lees S, Probst KS, Ingle VK, Kjoller K (1994). "The loci of mineral in turkey leg tendon as seen by atomic force microscope and electron microscopy." Calcified Tissue International **55** :180-189.
- Lees SRF (1972). "Anisotropy in hard dental tissues." J Biomech **5**:557-66.
- Lemaire V, Tobin FL, Groller LD, Cho CR, Suva LJ (2004). "Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling." Journal of Theoretical Biology **229**(3): 293-309.
- Lemaitre J, Chaboche JL (1985). "Mécanique des matériaux solides, Dunod: 343-442.
- Li X, Agrawal M, Wang X (2003). Age dependence of in situ thermostability of collagen in human bone". Calcif.Tissue.Int **72**:513-518.
- Liu XS, Zhang XH, Guo XE (2009). "Contributions of trabecular rods of various orientations in determining the elastic properties of human vertebral trabecular bone." Bone **45**(2): 158-163.

- Luo Q, Nakade R, Dong X, Rong Q, Wang X (2011). "Effect of mineral–collagen interfacial behavior on the microdamage progression in bone using a probabilistic cohesive finite element model." Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials **4** 943–952.
- Mackie EJ (2003). "Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture." The International Journal of Biochemistry & Cell Biology **35**(9): 1301-1305.
- Magnier C, Wendling-Mansuy S, Chabrand P (2007). "Modèle de remodelage osseux au sein du tissu trabéculaire sous-contraint." Comptes Rendus Mécanique **335**(1): 48-55.
- Makiyama M, Vajjhala S, Gibson LJ (2002). "Analysis of crack growth in a 3d voronoi structure: A model for fatigue in low density trabecular bone." J. Biomech. Eng **124** (5):512–520.
- Maldonado S, Borchers S, Findeisen R, Allgöwer F (2006). "Mathematical modeling and analysis of force induced bone growth." Proc 28th Int Conf IEEE-EMBC, NewYork :3154-3160.
- Maravic M, LeBihan C, Landais P, et al (2005). "Incidence and cost of osteoporotic fractures in France during 2001. A methodological approach by the national hospital database." Osteoporos Int; **16**(12): 1475-1480.
- Marcelli C, Sébert JL (1993). "Architecture et résistance mécanique osseuses." E. Masson, Editor. 27-28, 49-50, 97-98.
- Marcon B, Noirfalise C, Destrebecq JF, Poumarat G (2007). "Analyse du comportement mécanique d'un os ostéoporotique à partir d'images scanner." 18ème Congrès Français de Mécanique Grenoble, 27-31 août 2007.
- Martin BR (1984). "Porosity and specific surface of bone." Boca Raton, FL, Etats-Unis, CRC Press.
- Martin BR (1992). "A theory of fatigue damage accumulation and repair in cortical bone." Journal of Orthopaedic Research **10**(6): 818-825.
- Martin MJ, Buckland-Wright JC (2004). "Sensitivity analysis of a novel mathematical model identifies factors determining bone resorption rates." Bone **35**(4): 918-928.
- Martin RB., Burr, David B., Sharkey, Neil A. (1998). "Skeletal Tissue Mechanics." Springer.
- Martínez-Reina J, Domínguez J, García-Aznar JM (2011). "Effect of porosity and mineral content on the elastic constants of cortical bone: a multiscale approach." Biomech Model Mechanobiol **10**:309–322.
- Matsuura Y, Oharu S, Takata T, Tamura A (2003). "Mathematical approaches to bone reformation phenomena and numerical simulations." Journal of Computational and Applied Mathematics **158**(1): 107-119.
- Matsuura Y, Oharu S, Tebbs D (2002). "On a Class of Reaction-Diffusion Systems Describing Bone Remodelling Phenomena." Nihonkai Mathematical Journal **13**(1): 17-32.
- McCalden RW, McGeough JA., Barker MB, Court-Brown CM. (1993). "Age-related changes in the tensile properties of cortical bone: The relative importance of changes in porosity, mineralization, and microstructure." J. Bone Joint Surg. **75A**(8):1193–1205.
- McElhaney JH, Byars, EF (1965). "Dynamic response of biological materials in Proc". Amer. Soc. Mech. Eng., ASME 65-WA/HUF-9:8, Chicago.

- Mehta SS (1995). "Analysis of the mechanical properties of bone material using nondestructive ultrasound reflectometry." PhD Dissertation, The University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas.
- Mente PL, Lewis JL (1989). "Experimental method for the measurement of the elastic modulus of trabecular bone tissue." J Orthop Res **7**:456–61.
- Miller A. (1984). "Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences **304** :455–477.
- Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K (1995). "Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens." J. Clin. Endocrinol. Metab. **80**:3689–3698.
- Moroz A, Crane MC, Smith G, Wimpenny DI (2006). "Phenomenological model of bone remodeling cycle containing osteocyte regulation loop." Biosystems **84**(3): 183-190.
- Mullender MG, Huiskes R (1997). "Osteocytes and bone lining cells: which are the best candidates for mechano-sensors in cancellous bone?" . Bone **20**,527–532.
- Müller R (2005). "Long-term prediction of three-dimensional bone architecture in simulations of pre-, peri- and post-menopausal microstructural bone remodeling." Osteoporosis International **16**(0): S25-S35.
- Nagaraja S, Couse TL, Guldberg RE (2005). "Trabecular bone microdamage and microstructural stresses under uniaxial compression." Journal of Biomechanics **38**(4): 707-716.
- Nemat-Nasser S, Hori M (1999). "Micromechanics: overall properties of heterogeneous materials." 2nd edn. Elsevier, Amsterdam.
- Nikolov S, Raabe D (2008). "Hierarchical Modeling of the Elastic Properties of Bone at Submicron Scales: The Role of Extrafibrillar Mineralization." Biophysical Journal **94**: 4220–4232.
- Nyman JS, Yeh OC, Hazelwood SJ, Martin RB (2004). "A theoretical analysis of long-term bisphosphonate effects on trabecular bone volume and microdamage." Bone **35**(1): 296-305.
- Olszta MJ , Cheng X , Jee SS, Kumar R , Kim YY , Kaufman MJ, Douglas EP, Gower LB (2007). "Bone structure and formation: A new perspective." Materials Science and Engineering R **58**:77–116.
- Orgel JPRO, Miller A, Irving TC, Fischetti RF, Hammersley AP, Wess TJ (2001). "The in situ supermolecular structure of type I collagen." Structure **9**:1061–1069.
- Orgel. JPRO, Irving TC, Miller A. Wess TJ (2006). "Microfibrillar structure of type I collagen in situ." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **103**: 9001–9005.
- Parfitt AM (1994). "Osteonal and Hemi-Osteonal Remodeling: Spatial and Temporal Framework for signal traffic in adult human bone." J. of Cellular Biochemistry **55**: 273-286.
- Parry DAD, Craig AS (1984). "Growth and development of collagen fibrils in connective tissue." In: Ruggeri A, Motta PM (eds) Ultrastructure of the connective tissue matrix. Martinus Nijhoff, Boston: 34–63.

- Paul RG, Bailey AJ (1996). "Glycation of collagen: The basis of its central role in the late Patten CA, Caler WE, Carter DR (1996). "Cyclic mechanical property degradation during fatigue loading of cortical bone." Journal of Biomechanics **29**(1): 69-79.
- Pearce EIF (1981). "Ion displacement following the adsorption of anionic macromolecules on hydroxyapatite." Calcif.Tissue.Int **33**: 395-402.
- Pidaparti RM, Chandran A, Takano Y, Turner CH (1996). "Bone mineral lies mainly outside collagen fibrils: predictions of a composite model for osteonal bone." J Biomech **29**: 909-916.
- Pithioux M, Lasaygues P, Chabrand P (2002). "An alternative ultrasonic method for measuring the elastic properties of cortical bone." Journal of Biomechanics **35**(7): 961-968.
- Pivonka P, Zimak J, Smith DW, Gardiner BS, Dunstan CR, Sims NA, Martin TJ, Mundy GR (2008). "Model structure and control of bone remodeling: A theoretical study." Bone **43**(2): 249-263.
- Prendergast, P. J. and R. Huiskes (1996). "Microdamage and Osteocyte-Lacuna Strain in Bone: A Microstructural Finite Element Analysis." Journal of Biomechanical Engineering **118**(2): 240-246.
- Rafiq MY, Bugmann G, Easterbrook DJ (2001). "Neural network design for engineering applications." Comput Struct **79**(17): 1541-1552.
- Raspanti M, Congiu T, Guizzardi S (2001). "Tapping-mode atomic force microscopy in fluid of hydrated extracellular matrix." Matrix Biol **20**: 601-604.
- Reilly DT, Burstein AH (1975). "The elastic and ultimate properties of compact bone tissue." Journal of Biomechanics **8**: 393-405.
- Reilly GC, Knapp HF, Stemmer A, Niederer P, Knothe Tate ML. (2001). Investigation of the morphology of the lacunocanalicular system of cortical bone using atomic force microscopy." Ann Biomed Eng **29**(12): 1074-81.
- Renders GAP, Mulder L, Langenbach. GJ, van Ruijven LJ, van Eijden TMGJ (2008). "Biomechanical effect of mineral heterogeneity in trabecular bone." Journal of Biomechanics **41**: 2793-2798
- Rho JY, Zioupos P, Currey JD, Pharr GM (2002). "Microstructural elasticity and regional heterogeneity in human femoral bone of various ages examined by nano-indentation." J. BIOMECH **35**(2) : 189-198.
- Rho JY, Ashman RB, Turner CH (1993). "Young's modulus of trabecular and cortical bone material: ultrasonic and microtensile measurements." J Biomech **26**: 111-9.
- Rho JY, Hobatho MC, Ashman RB (1995). "Relations of density and CTNumbers to mechanical properties for human cortical and cancellous bone." Med Eng Phys **17**: 347-55.
- Rho JY, Kuhn-Spearing L, Zioupos P (1998). "Mechanical properties and the hierarchical structure of bone." Med.Eng.Phys **20**: 92-102.
- Rieger R ( 2011). "Modélisation mécano-biologique par éléments finis de l'os trabéculaire. Des activités cellulaires au remodelage osseux." Thèse de doctorat Université d'Orléans, France.
- Rüberg T (2003). "Computer Simulation of Adaptive Bone Remodeling. Centro Politécnico Superior. Spain, Universidad de Zaragoza." MS, Dipl.-Ing: 108.
- Rubin MA, Jasiuk I, Taylor J, Rubin J, Ganey T, Apkarian RP (2003). "TEM analysis of the nanostructure of normal and osteoporotic human trabecular bone." Bone **33**: 270-282.

- Ruimerman R, Hilbers P, van Rietbergen B, Huiskes R (2005). "A theoretical framework for strain-related trabecular bone maintenance and adaptation." Journal of Biomechanics **38**(4): 931-941.
- Runkle JC, Pugh J (1975). The micro-mechanics of cancellous bone. Bull Hosp Jt Dis **36**:2-10.
- Sansalone V, Lemaire T, Naili S (2009). "Variational homogenization for modeling fibrillar structures in bone." Mechanics Research Communications **36**: 265-273.
- Sasaki N, Odajima S (1996b). "Elongation mechanism of collagen fibrils and force-strain relations of tendon at each level of structural hierarchy." J. Biomech **29** (9), 1131-1136.
- Sasaki N, Odajima S (1996a). "Stress-strain curve and Young's modulus of a collagen molecule as determined by the X-ray diffraction technique." J. Biomech **29**: 655-658.
- Sasaki T, Debari K, Hasemi M (1993). "Measurement of Howship's Resorption Lacunae by a Scanning Probe Microscope System." Journal of Electron Microscopy **42**(5): 356-359.
- Schaffler MB, Jepsen KJ (2000). "Fatigue and repair in bone." International Journal of Fatigue **22**: 839-846.
- Schneider R, Faust G, et al. (2009). "Inhomogeneous, orthotropic material model for the cortical structure of long bones modelled on the basis of clinical CT or density data." Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering **198**(27-29): 2167-2174.
- Seigel RC. (1979). "Lysyl oxidase." Int Rev Connect Tissue Res **8**:73 118.
- Sell DR, Monnier VM (1989). "Structure elucidation of a senescence cross-link from human extracellular matrix. Implication of pentoses in the aging process." J Biol Chem **264**:21597-21602.
- Sergey VD (2010). "Nanosized and nanocrystalline calcium orthophosphates." Acta Biomaterialia **6**: 715-734.
- Shen ZL, Dodge MR, Kahn H, Ballarini R, Eppell SJ (2008). "Stress-strain experiments on individual collagen fibrils." Biophysical Journal **95**(83): 956-3963.
- Siegmund T, Allen MR, Burr DB (2008). "Failure of mineralized collagen fibrils: modeling the role of collagen cross-linking." Journal of Biomechanics **41**: 1427-1435.
- Siperko LM, Landis WJ (2001). "Aspects of mineral structure in normally calcifying avian tendon." J.Struct.Biol **135**:313-320.
- Smit TH, Huyghe JM, Cowin SC (2002). "Estimation of the poroelastic parameters of cortical bone." Journal of Biomechanics **35**(6): 829-835.
- Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS (1994). "Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man." N. Engl. J. Med **331**:1056-1061.
- Smith JW (1968). "Molecular Pattern in Native Collagen." Nature **219**: 157-158.
- Steiner T (2002). "The hydrogen bond in the solid state." Angew.Chem.Int.Ed.Engl **41**:48-76.
- Sun YL, Luo ZP, An KN (2001). "Stretching short biopolymers using optical tweezers." Biochem Biophys Res Commun **286** (4):826-30.

Tabor Z, Rokita E (2002). “Stochastic simulations of remodeling applied to a two-dimensional trabecular bone structure.” Bone **31**(3): 413-417.

Takahashi N, Udagawa N, Takami M, Tatsuo ST (2002). “Cells of bone: Osteoclast Generation.”: In: Bilezikian J, Principles of Bone Biology. Academic Press, USA, second Edition **1**:109-126.

Taylor M, Cotton J, Zioupos P (2002). “Finite Element Simulation of the Fatigue Behaviour of Cancellous Bone.” Meccanica **37**: 419–429.

Taylor M, Cotton J, Zioupos P (2002). “Finite Element Simulation of the Fatigue Behaviour of Cancellous Bone.” Meccanica **37**: 419-429.

Tezuka K, Wada Y, Takahashi A, Kikuchi M (2005). “Computer-simulated bone architecture in a simple bone-remodeling model based on a reaction-diffusion system.” Journal of Bone and Mineral Metabolism **23**(1): 1-7.

Thomsen JS, Mosekilde L, Boyce RW, Mosekilde E (1994). “Stochastic simulation of vertebral trabecular bone remodeling.” Bone **15**(6): 655-666.

Topping BHV, Bahreininejad A (1992). “Neural computing for structural mechanics.” Saxe Coburg, UK.

Toroian D, Price PA. “The essential role of fetuin in the serum-induced calcification of collagen.” Calcif Tissue Int. 2008 Feb;**82**(2):116-26. Epub 2007 Dec 21.

Tortora GJ, Grabowski SR (2001). “Principes d'anatomie et de physiologie.” 3ème édition ed.: Université De Boeck.

Traub W, Jodaikin A, Arad T, Veis A, Sabsay B (1992). “Dentin phosphophoryn binding to collagen fibrils.” Matrix **12**:197-201.

Troen BR (2003). “Molecular mechanisms underlying osteoclast formation and activation.” Experimental Gerontology **38**(6): 605-614.

Tsubota K, Adachi T, Tomita Y (2002). “Functional adaptation of cancellous bone in human proximal femur predicted by trabecular surface remodeling simulation toward uniform stress state.” Journal of Biomechanics **35**(12): 1541-1551.

Turner CH, Cowin SC, Rho JY, Ashman RB, Rice JC (1990). “The fabric dependence of the orthotropic elastic constants of cancellous bone.” Journal of Biomechanics **23**: 549-561.

Turner CH, Rho J, Takano Y, Tsui TY, Pharr GM (1999). “The elastic properties of trabecular and cortical bone tissues are similar: results from two microscopic measurement techniques.” Journal of Biomechanics **32**(4): 437-441.

Uzel SGM, Buehler MJ (2011). “Molecular structure, mechanical behaviour and failure mechanism of the C-terminal cross-link domain in type I collagen.” Journal of the Mechanical Behaviour of Biomedical Materials **4**:153–161.

Van der Rijt JAJ (2004). “Micromechanical testing of single collagen type I fibrils.” ISBN 90-365-2082-7 Thèse.

van Rietbergen B, Weinans H, Huiskes R, Odgaard A (1995). “A new method to determine trabecular bone elastic properties and loading using micromechanical finite-element models.” Journal of Biomechanics **28**(1): 69-81.

- Vashishth D (2007). "The role of collagen matrix in skeletal fragility." Current Osteoporosis Reports 562–566.
- Viceconti M, Taddei F, Van Sint Jan S, Leardini A, Cristofolini L, Stea S, Baruffaldi F, Baleani M (2008). "Multiscale modelling of the skeleton for the prediction of the risk of fracture." Clinical Biomechanics 23(7): 845-852.
- Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas DP (2006). "The role of collagen in bone strength." Osteoporosis International 17:319–336.
- Walsh WR, Guzelsu N (1994). "Compressive properties of cortical bone: mineral-organic interfacial bonding." Biomater 15: 137-145.
- Wang X, Ruud AB, Johan MT, Agrawal CM (2001). "The role of collagen in determining bone mechanical properties." Journal of Orthopaedic Research 19:1021-1016.
- Wang XJ, Chen XB, Hodgson PD, Wen CE (2006). "Elastic modulus and hardness of cortical and trabecular bovine bone measured by nanoindentation." Transactions of Nonferrous Metals Society of China 16(Supplement 2): s744-s748.
- Weiner S, Price PA (1986). "Disaggregation of bone into crystals." Calcified Tissue International 39:365–375.
- Weiner S, Traub W (1992). "Bone structure: from angstroms to microns." FASEB 6:879–85.
- Weiner S, Wagner HD (1998). "The material bone: structure mechanical function relations." Ann Rev Mater Res 28:271–298.
- Willems NM, Mulder L, Bank RA, Grünheid T, den Toonder JM, Zentner A, Langenbach GE (2011). "Determination of the relationship between collagen cross-links and the bone–tissue stiffness in the porcine mandibular condyle." Journal of Biomechanics 44: 1132–1136.
- Wimpenny D, Moroz A (2007). "On allosteric control model of bone turnover cycle containing osteocyte regulation loop." Biosystems 90(2): 295-308.
- Wolff J (1892). "Das Gesetz der Transformation der Knochen." Verlag von August Hirschwald, Berlin, English translation: The Law of Bone Remodelling, Springer, Berlin, 1986.
- Wss J. (2001). "Integrated Bone Tissue Physiology." In: Cowin SC, editor. Bone Mechanics Handbook. CRC Press. Florida 1-68.
- Wu P, Koharski C, Nonnenmann H, Vashishth D (2003). "Loading on non-enzymatically glycated and damaged bone results in an instantaneous fracture." Transactions of the Orthopaedic Research Society 28:404.
- Yan L, Young-Kyung K, Lin D, Nan L, Sara OK, David HP, Franklin RT (2011). "Hierarchical and non-hierarchical mineralisation of collagen." Biomaterials 32:1291-1300.
- Yang G, Kabel J, van Rietbergen B, Odgaard A, Huiskes R, Cowin SC (1998). "The Anisotropic Hooke's Law for Cancellous Bone and Wood." Journal of Elasticity 53(2): 125-146.
- Yang L, van der Werf KO, Dijkstra PJ, Feijen J, Bennink ML (2012). "Micromechanical analysis of native and cross-linked collagen type I fibrils supports the existence of microfibrils?." Journal of the mechanical behavior of biomedical materials: 148-158.
- Yoon HS, Katz JL (1976). "Ultrasonic wave propagation in human cortical bone. II Measurements of elastic properties and microhardness." Journal of Biomechanics 9: 459-464

Yoon YJ, Cowin SC (2008a). “The estimated elastic constants for a single bone osteonal lamella.” Biomech Model Mechanobiol **7**:1–11.

Yoon YJ, Cowin SC (2008b). “An estimate of anisotropic poroelastic constants of an osteon.” Biomech Model Mechanobiol **7**:13–26.

Yuan F, Stock SR, Haeffner DR, Almer JD, Dunand DC, Brinson LC (2011). “A new model to simulate the elastic properties of mineralized collagen fibril.” Biomech Model Mechanobiol **10**:147–160.

Zamiri A, De S (2011). “Mechanical properties of hydroxyapatite single crystals from nanoindentation data”. Journal of the mechanical behavior of medical materials **4**: 146-152.

Zioupos P, Casinos A (1998). “Cumulative damage and the response of human bone in two-step loading fatigue.” Journal of Biomechanics **31**(9): 825-833.

Zysset PK, Guo XE, Hoffler CE, Moore KE, Goldstein SA (1999). “Elastic modulus and hardness of cortical and trabecular bone lamellae measured by nanoindentation in the human femur.” Journal of Biomechanics **32**(10): 1005–1012.

**Abdelwahed BARKAOUI**

## **Modélisation multiéchelle du comportement mécano-biologique de l'os humain : de l'ultrastructure au remodelage osseux**

Résumé :

L'os est un matériau vivant avec une structure hiérarchique complexe qui lui confère des propriétés mécaniques remarquables. L'os subit perpétuellement des contraintes mécaniques et physiologiques, ainsi sa qualité et sa résistance à la fracture évoluent constamment au cours du temps à travers le processus de remodelage osseux. La qualité osseuse est non seulement définie par la densité minérale osseuse mais également par les propriétés mécaniques ainsi que la microarchitecture. Dans le cadre de la présente thèse, on a développé une modélisation multiéchelle unifiée couplant à la fois les activités cellulaires au comportement mécanique de l'os tenant compte des différents niveaux hiérarchiques de l'os: de l'ultrastructure au remodelage osseux. Ce modèle permet d'étudier le comportement mécano-biologique de l'os et de prédire ses propriétés mécaniques apparentes à différentes échelles allant du nanoscopique au macroscopique en fonction des constituants élémentaires de l'os. Pour atteindre cet objectif, une démarche en quatre phases a été adoptée. La première phase consiste à décrire les constituants élémentaires de l'os. La deuxième phase avait pour objectif la modélisation multiéchelle de l'ultrastructure osseuse constituée de trois échelles nanoscopiques (microfibrille, fibrille et fibre) par la méthode des éléments finis et des réseaux de neurones. La troisième phase correspond à la modélisation des échelles micro-macroscopiques de l'os cortical (lamelle, ostéon, os cortical) en utilisant comme paramètres d'entrée les propriétés de la fibre déterminées dans la deuxième phase. Enfin, dans la dernière phase, on a développé un modèle mécano-biologique du remodelage osseux permettant de simuler le processus d'adaptation osseuse tenant compte explicitement des activités biologiques des cellules osseuses. Les propriétés mécaniques prédites par nos algorithmes multiéchelles ont servi pour alimenter le modèle de remodelage. Ce modèle a été implémenté au code de calcul d'éléments finis ABAQUS/Standard à travers sa routine utilisateur UMAT. Finalement, le modèle EF mécano-biologique multiéchelle du remodelage osseux a été appliqué pour simuler différents scénarii de remodelage sur des fémurs humains (2D et 3D). Différents facteurs ont été ainsi analysés tels que l'âge, le genre, l'amplitude des activités physiques, etc. Les résultats obtenus sont conformes (qualitativement) avec les observations cliniques et cohérents avec les différentes études expérimentales. En conclusion: (i) Les modèles unifiés ainsi développés (modèle multiéchelle, modèle mécano-biologique de remodelage osseux) contribuent à l'analyse fine du comportement de l'os humain. (ii) L'application des algorithmes a permis d'effectuer des essais virtuels pour analyser les effets combinés de nombreux facteurs caractérisant la qualité osseuse.

Mots clés : Modélisation multiéchelle, os cortical, méthode des éléments finis, méthode des réseaux de neurones, technique d'homogénéisation, remodelage osseux.

## **Multiscale modeling of mechano-biological behavior of human bone: from ultrastructure to bone remodeling**

Abstract:

Bone is a living material with a complex hierarchical structure which entails exceptional mechanical properties. Bone undergoes permanent mechanical and physiological stresses, thus its quality and fracture toughness are constantly evolving over time through the process of bone remodeling. Bone quality is not only defined by bone mineral density but also by the mechanical properties and microarchitecture. The current thesis offers a multiscale modeling approach unifying the cell activity to the mechanical behavior, taking into consideration the hierarchical levels of bone, from the ultrastructure to bone remodeling. This model permits to study the mechano-biological behavior and to predict the mechanical properties of the bone at different scales from nano to macro depending on the elementary constituents of bone. To achieve the objective of the current work, an approach of four phases was adopted. The first phase is to describe the basic components of the bone. The second phase concerns the multiscale modeling of the three nanoscopic levels of bone ultrastructure (microfibril, fibril and fiber) by the finite element method and neural networks. The third phase aims to model the micro-macroscopic structures of cortical bone (lamella, osteon, cortical bone) using the fiber properties predicted from the second phase as input parameters. In the last phase, a mechano-biological model of bone remodeling was achieved to simulate the process of bone adaptation explicitly considering the biological activities of bone cells. Mechanical properties predicted by our multiscale algorithms were used to feed the remodeling model. This model has been implemented into the ABAQUS/Standard finite elements code as a user subroutine. Finally, the finite element mechano-biological multiscale model of bone remodeling was applied to simulate different scenarios on human femurs (2D and 3D). Hence, different factors such as: age, gender, physical activities, etc were analyzed. The obtained results are conformed (qualitatively) to clinical observations and consistent with the various experimental studies. In summary, (i) the models portrayed here (multiscale model, mechanical-biological model of bone remodeling) contribute by their unified approach to the realistic modeling of the response of human bone. (ii) The application of the algorithms permits to perform virtual experiments to scrutinize the combined effects of numerous factors dictating the bone quality.

Keyword: Multiscale modeling, cortical bone, finite elements method, neural network method, homogenization technique, bones remodeling.



**Laboratoire PRISME**  
8 rue Léonard de Vinci  
45072 Orléans cedex 2

