



**HAL**  
open science

# Covariation entre l'environnement de charge et la distribution de l'os cortical mandibulaire chez les humains modernes

Pierre-Hadrien Decaup

► **To cite this version:**

Pierre-Hadrien Decaup. Covariation entre l'environnement de charge et la distribution de l'os cortical mandibulaire chez les humains modernes. *Anthropologie biologique*. Université de Bordeaux, 2025. Français. NNT : 2025BORD0006 . tel-04957671

**HAL Id: tel-04957671**

**<https://theses.hal.science/tel-04957671v1>**

Submitted on 19 Feb 2025

**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.

THÈSE PRÉSENTÉE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE  
**DOCTEUR DE**  
**L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET ENVIRONNEMENTS  
SPÉCIALITÉ ANTHROPOLOGIE BIOLOGIQUE

Par Pierre-Hadrien DECAUP

**COVARIATION ENTRE L'ENVIRONNEMENT DE CHARGE ET LA  
DISTRIBUTION DE L'OS CORTICAL MANDIBULAIRE CHEZ LES  
HUMAINS MODERNES**

Sous la direction de : Christine COUTURE et Elsa GAROT

Soutenue le 20 janvier 2025

Membres du jury :

Mme COUTURE-VESCHAMBRE Christine, Professeur, Université de Bordeaux	Directrice
Mr ESCLASSAN Rémi, Professeur, Université d'Aix-Marseille	Rapporteur
Mr FRICAIN Jean-Christophe, Professeur, Université de Bordeaux	Président
Mme GAROT Elsa, Professeur, Université de Bordeaux	Co-Directrice
Mr GÓMEZ-OLIVENCIA Asier, Professeur, Euskal Herriko Unibertsitatea	Rapporteur
Mr HUBLIN Jean-Jacques, Professeur, Collège de France	Examineur

Membres invités :

Mme BERTRAND Caroline, Professeur, Université de Bordeaux	Invitée
Mr PANETTIERI Enrico, Professeur, Université de Bordeaux	Invité



## Remerciements

---

Je tiens en premier lieu à adresser mes remerciements à l'ensemble des membres du jury qui me font l'honneur d'évaluer ce travail.

Je remercie tout particulièrement **Mr. Jean-Jacques Hublin** (Collège de France) d'avoir accepté de partager son expérience et son expertise en paléanthropologie et de juger cette thèse en tant qu'examineur.

Je tiens également à remercier **Mr. Rémi Esclassan** (Université d'Aix – Marseille, UMR 7268 ADES) d'avoir accepté de partager ses compétences transversales en sciences archéologiques et sciences odontologiques afin de juger cette thèse en tant que rapporteur.

Je souhaite ensuite remercier **Mr. Asier Gómez-Olivencia** (*Euskal Herriko Unibertsitatea*) d'avoir accepté d'évaluer cette thèse en tant que rapporteur spécialisé dans le domaine de la paléanthropologie.

Je tiens à remercier **Mr. Jean-Christophe Fricain** (Université de Bordeaux, UMR 1026 BioTis) d'avoir accepté de siéger dans ce jury en tant que président et ainsi partager son expérience dans le domaine de la bioingénierie tissulaire.

Je souhaite remercier **Mme. Caroline Bertrand** (Université de Bordeaux, UMR 5025 ICMCB) d'avoir accepté de siéger dans ce jury en tant que membre invitée et pour son rôle de soutien dans la réalisation de cette thèse en tant que Doyen de l'UFR des sciences odontologiques.

Je tiens à remercier **Mr. Enrico Panettieri** (Université de Bordeaux, ENSAM, UMR 5295 I2M) d'avoir accepté de siéger dans ce jury en tant que membre invité et pour son engagement et son soutien indéfectible dans le développement méthodologique de cette thèse.

Je tiens à remercier également les membres de mon comité de suivi de thèse : **Mme. Marie-José Boileau** (Université de Bordeaux), **Mr. Bruno Maureille** (CNRS, UMR 5199 PACEA), **Mme. Adeline Le Cabec** (CNRS, UMR 5199 PACEA) et **Mr. Mathieu Colin** (Université de Bordeaux, INP, UMR 5251 IMB) pour leurs précieux retours scientifiques et soutien méthodologiques respectifs au cours de ce travail.

Je souhaite, enfin, remercier les membres de ma direction de thèse :

**Mme. Elsa Garot**, sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour dont l'expérience aura guidé l'intégration de ce travail à un parcours professionnel cohérent ;

**Mme. Christine Couture**, pour sa disponibilité et sa bienveillance sans failles.

**Merci Christine, Merci Elsa** pour la confiance que vous m'avez accordée.

# Table des matières

---

<b>Introduction</b> .....	9
<b>Problématique et objectifs</b> .....	12
<b>AXE I – Revue de la littérature</b> .....	14
1. <b>Approche structurale de la biomécanique osseuse</b> .....	16
1.1. <b>Niveau structurel I : niveau atomique</b> .....	16
1.2. <b>Niveau structurel II : acides aminés et cristallites aciculaires</b> .....	17
1.2.1. Les acides aminés impliqués dans la formation du collagène de type I.....	18
1.2.2. L’hydroxyapatite osseuse : organisation fondamentale.....	19
1.2.3. Biomécanique au niveau structurel II.....	20
1.3. <b>Niveau structurel III : chaînes <math>\alpha 1</math> et <math>\alpha 2</math> et plaquettes minérales</b> .....	24
1.3.1. Structure polypeptidique des chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ .....	24
1.3.2. L’agglomération en plaquettes de l’hydroxyapatite osseuse.....	25
1.3.3. Biomécanique au niveau structurel III. ....	26
1.4. <b>Niveau structurel IV : triple hélice et organisation des plaquettes</b> .....	28
1.4.1. Structure de la triple hélice de collagène de type I.....	29
1.4.2. Organisation des plaquettes d’hydroxyapatites.....	32
1.4.3. Biomécanique au niveau structurel IV.....	33
1.5. <b>Niveau structurel V : microfibrilles de collagène et agrégats minéraux</b> .....	35
1.5.1. Structure des microfibrilles de collagène de type I.....	36
1.5.2. Organisation des empilements de plaquettes.....	37
1.5.3. Biomécanique au niveau structurel V.....	37
1.6. <b>Niveau structurel VI : fibrilles de collagène minéralisée</b> .....	38

1.6.1.	Structure des fibrilles de collagène de type I .....	39
1.6.2.	Modèles de minéralisation intrafibrillaire et extrafibrillaire.....	40
1.6.3.	Biomécanique au niveau structurel VI.....	43
1.7.	<b>Niveau structurel VII : modes d'organisation fibrillaires</b> .....	46
1.7.1.	Structures des motifs d'organisation fibrillaires.....	46
1.7.2.	Biomécanique au niveau structurel VII.....	46
1.8.	<b>Niveau structurel VIII : fibres de collagènes des motifs ordonnés</b> .....	47
1.8.1.	Structure des fibres de collagène de type I.....	47
1.8.2.	Biomécanique au niveau structurel VIII.....	48
1.9.	<b>Niveau structurel IX : organisation en lamelles osseuses</b> .....	49
1.9.1.	Organisation des lamelles osseuses.....	49
1.9.2.	Biomécanique au niveau structurel IX.....	51
1.10.	<b>Niveau structurel X : ostéons et paquets lamellaires</b> .....	51
1.10.1.	Organisation lamellaire de l'os cortical : les ostéons.....	52
1.10.2.	Organisation lamellaire de l'os trabéculaire : paquets lamellaires.....	53
1.10.3.	Biomécanique au niveau structurel X.....	54
1.11.	<b>Niveau structurel XI : os cortical et os trabéculaire</b> .....	56
1.11.1.	Organisation de l'os cortical.....	56
1.11.2.	Organisation de l'os trabéculaire.....	58
1.11.3.	Biomécanique au niveau structurel XI.....	59
1.12.	<b>Niveau structurel XII : os mandibulaire</b> .....	63
1.13.	<b>Approche structurale de la mandibule humaine – synthèse</b> .....	80
2.	<b>Morphogenèse mandibulaire et adaptabilité tissulaire</b> .....	87
2.1.	<b>Morphogenèse prénatale de l'os mandibulaire</b> .....	88
2.2.	<b>Développement post-natal de l'os mandibulaire</b> .....	93
2.3.	<b>Adaptabilité osseuse de la mandibule humaine adulte</b> .....	96
2.4.	<b>Mécanodétection osseuse et adaptation tissulaire</b> .....	98

2.4.1.	L'environnement de charge comme signal déclencheur et inhibiteur.....	100
2.4.2.	Détection, transduction et traduction du signal.....	104
3.	<b>Discussion</b> .....	108
<b>AXE II – Approche comparative</b> .....		14
1.	<b>Estimer la biomécanique mandibulaire passée</b> .....	117
1.1.	<b>Marqueurs physiques des activités mandibulaires</b> .....	117
1.2.	<b>Marqueurs chimiques des activités mandibulaires</b> .....	122
1.3.	<b>Impact des régimes alimentaires sur l'activité mandibulaire</b> .....	126
1.4.	<b>Conséquences sur la sélection du matériel ostéologique</b> .....	131
2.	<b>Description du matériel osseux sélectionné</b> .....	133
3.	<b>Analyse statistique préliminaire de l'échantillon</b> .....	150
4.	<b>Etude comparative en morphométrie géométrique</b> .....	153
5.	<b>Discussion</b> .....	170
<b>AXE III – Modélisation par éléments finis</b> .....		14
1.	<b>Validation de la modélisation : la problématique du passé</b> .....	179
2.	<b>Proposition de modélisation par la méthode des éléments finis</b> .....	182
3.	<b>Discussion</b> .....	207
<b>Conclusions et Perspectives</b> .....		214
<b>Bibliographie</b> .....		218

## Liste des Figures

---

Figure 1 – Les douze niveaux d’organisation structurels du tissu osseux décrits pas Reznikov et al. (2018) adaptés à la structure mandibulaire.....	83
Figure 2 – Différents modèles des mécanismes d’adaptation osseux. ....	103
Figure 3 – Caractéristiques anatomiques, fonctionnelles et développementales de la mandibule humaine mises en évidence dans l’axe I. ....	109
Figure 4 – Marqueurs physiques des activités mandibulaires.....	122
Figure 5 – Matériel osseux intégré dans l'analyse morphométrique comparative. ....	148
Figure 6 – Covariation entre la distribution d'os cortical et la distribution des déformations maximales principales pour la modélisation d'un environnement de charge masticatoire unilatéral molaire de la mandibule MX-T125-4 (Mirgissa, Wadi Halfa, Soudan).....	209



## Liste des Tableaux

---

Tableau 1 - Synthèse des correspondances entre l'organisation structurale de l'os mandibulaire et son comportement mécanique dans les douze niveaux d'organisations proposés par Reznikov et al. (2018). .....	85
Tableau 2 – Propriétés mécaniques et indice de fragmentation des aliments répertoriés dans la littérature scientifique actuelle. ....	129
Tableau 3 – Relations d'inférences méthodologiques entre les méthodes d'études des marqueurs physiques et chimiques des activités mandibulaires et l'estimation du régime alimentaire ou de l'environnement biomécanique dans les populations du passé. ....	131
Tableau 4 – Cahier des charges guidant la sélection de l'échantillon dans le cadre de l'étude comparative morphométrique.. ....	132
Tableau 5 – Caractéristiques métriques mandibulaires d'après Buikstra et Ubelaker (1994) et classification par la méthode des k – moyennes basée sur les scores d'usure dentaire de Scott (1979), Smith (1984) et sur la prévalence des microfractures amélares.. ....	150

---

# Introduction

---

## Introduction

Depuis les découvertes des premiers restes néandertaliens au 19<sup>ème</sup> siècle (Broca, 1868; Fraipont et Lohest, 1887) jusqu'aux discussions plus actuelles concernant le statut évolutif du menton osseux (Daegling, 1993; Dobson et Trinkaus, 2002; Ichim et al., 2006) ou l'influence du langage sur la morphologie mandibulaire (Daegling, 2012; Ichim et al., 2007), les mécanismes d'évolution de la mandibule au sein de la lignée humaine ont fait l'objet de débats récurrents dans la communauté des paléanthropologues. Ces débats sont attribuables, en premier lieu, à la fréquence de découverte de cet élément osseux dans le registre fossile (Bergmann et al., 2021; Rosas et al., 2019) mais également à la complexité des processus pouvant expliquer sa morphogenèse à l'échelle des individus et de la lignée évolutive humaine. Ainsi, en constituant l'élément mobile de l'appareil manducateur, la mandibule se trouve intégrée à des unités morphologiques ontogéniques voisines en provenance de la région basi-crânienne ou du massif facial, contraignant sa trajectoire morphologique lors de la croissance (Bastir et al., 2004; Bastir et Rosas, 2005; Rosas et al., 2019). Son rôle clef dans les fonctions de ventilation, déglutition, mastication, préhension et phonation, implique de supporter des régimes de charges complexes, s'exerçant à des intensités et fréquences variables (Daegling, 2022; Daegling et Hylander, 1998, 1997; Decaup et al., 2023; Hylander, 1984, 1979; Hylander et al., 1998; Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021; van Eijden, 2000). La complexité et la variabilité de ces *stimuli* mécaniques expliquent alors en partie l'absence de consensus actuel sur les modalités précises de la relation liant ces fonctions multiples et la morphologie de l'os mandibulaire (Daegling, 2022). Ces facteurs fonctionnels sont néanmoins reconnus comme un moteur majeur de la variabilité morphologique mandibulaire à l'échelle des populations (Mays, 2015; Nicholson et Harvati, 2006; Rando et al., 2014; von Cramon-Taubadel, 2011). À ces facteurs ontogéniques intégratifs et fonctionnels s'interconnectent l'influence des trajectoires génétiques propres aux individus et groupes humains (Cruz et al., 2008; Naini et Moss, 2004; Tomoyasu et al., 2009; Wolff et al., 1993; Yamaguchi et al., 2001), mais également l'influence de nombreux facteurs environnementaux tels que la localisation géographique (Nicholson et Harvati, 2006).

L'étude de la morphologie mandibulaire sous l'angle de l'adaptation biologique implique alors trois constats préalables. Ce contexte de recherche nécessite, en premier lieu, de distinguer les trajectoires adaptatives liées aux groupes de populations humaines, s'exprimant dans la variabilité morphologique inter-populationnelle, des trajectoires adaptatives à l'échelle de la

vie d'un individu. Ainsi, si certaines variables « populationnelles » peuvent influencer la morphologie mandibulaire comme les régimes alimentaires (Galland et al., 2016; Hoover et Williams, 2016; Lukacs, 2017; May et al., 2018; Paschetta et al., 2016; Pokhojaev et al., 2019; Rando et al., 2014; von Cramon-Taubadel, 2011), d'autres variables « individuelles » et locales telles que les agénésies dentaires (Bertl et al., 2016; Nemeč et al., 2023) ou les typologies d'édentements (Guevara Perez et al., 2018; Hutchinson et al., 2015; Pietrokovski et al., 2007) peuvent également jouer un rôle déterminant dans le développement mandibulaire. Cet environnement multifactoriel implique, ensuite, de parvenir à isoler les facteurs « biomécaniques » de la morphogenèse, des autres facteurs morphogénétiques connus tels que : l'influence hormonale (Carey et al., 2021; Coquerelle et al., 2011; Goyushov et al., 2020; Toneva et al., 2023), l'impact du métabolisme phosphocalcique (Bolamperti et al., 2022; Wang et al., 2022), du vieillissement (Downey et Siegel, 2006), des relations dento-mandibulaires (Bertl et al., 2016; Cawood et Howell, 1991; Guevara Perez et al., 2018; Hutchinson et al., 2015; Nemeč et al., 2023; Pietrokovski et al., 2007), des conditions climatiques (Nicholson et Harvati, 2006), l'existence de modules ontogéniques (Bastir et al., 2004; Bastir et Rosas, 2005; Polanski, 2011; Singh, 2014), ou encore les interactions allométriques (Bergmann et al., 2021). Enfin, ce cadre de travail induit la nécessité de distinguer les structures anatomiques réellement adaptatives, des structures « neutres » d'un point de vue sélectif, celles dont la morphogenèse n'implique pas un « coût » énergétique suffisant pour compromettre la survie des individus et qui auraient donc été conservées au cours de l'évolution humaine (Daegling, 2022).

La distribution de l'os cortical dans le *corpus* mandibulaire est une variable anatomique régulièrement étudiée dans le contexte de l'adaptation biomécanique (Demes et al., 1984; Gröning et al., 2013; Toro-Ibacache et al., 2019; van Eijden, 2000). Ainsi, la distribution asymétrique de l'os cortical dans le *corpus* mandibulaire postcanin, caractérisée par une épaisseur d'os cortical plus importante au niveau buccal qu'au niveau lingual, est décrite par de nombreux auteurs (Demes et al., 1984; Holmes et Ruff, 2011; Kanazawa et Kasai, 1998; Kasai et al., 1996; Masumoto et al., 2001). En se plaçant dans une position « mécaniste » issue des travaux de Wolff (1892) et s'inscrivant dans le futur concept de « *mechanostat* » de Frost (1987), Demes et al. (1984) postulent que cette distribution asymétrique ne peut être expliquée par un environnement de charge uniforme. Ils formulent alors l'hypothèse d'une distribution non-uniforme des contraintes issues de la charge occlusale lors des activités de mastication. Ainsi, l'os cortical buccal supporterait, dans ces activités, des contraintes de cisaillements tandis que l'os cortical lingual supporterait un régime de contrainte mixte sous forme de cisaillement

et torsion « compensatrice », réduisant la résultante de force linguale (Demes et al., 1984). Bien que cette hypothèse soit débattue (Ichim et al., 2007), elle prend appui sur des propriétés histologiques de l'os cortical décrites en condition expérimentale. En effet, il a pu être montré, chez différentes espèces de mammifères, que la demande mécanique induite par les régimes alimentaires entraîne une redistribution « compensatrice » de l'os cortical (Organ et al., 2006; Ravosa et al., 2015; Scott et al., 2014; Terhune et al., 2020). Les modalités exactes de cette relation « plasticité osseuse – environnement de charge » restent, néanmoins, encore à préciser (Ma et al., 2022; Wang et al., 2022), dans un environnement de recherche où les méthodes et modèles expérimentaux sont nombreux : *Pan troglodytes* (Smith et al., 2021), *Pongo pygmaeus* (Taylor, 2006; Vogel et al., 2014), *Gorilla beringei* (Taylor, 2006), *Macaca fascicularis* (Bouvier et Hylander, 1981a; Hylander, 1979, 1984, 1986; Hylander et al., 1998; Hylander et Crompton, 1986; Panagiotopoulou et Cobb, 2011), *Macaca mulatta* (Bouvier et Hylander, 1981a, 1981b; Ross et al., 2012), *Sapaju* (Ross et al., 2016), *Otolemur crassicaudatus* (Bouvier et Hylander, 1981b; Daegling et Hylander, 1998; Hylander, 1979; Ravosa et al., 2000), *Otolemur garnettii* (Ravosa et al., 2000), *Procolobus badius* et *Colobus polykomos* (Daegling et McGraw, 2009), *Callithrix jacchus*, *Saguinus fuscicollis* et *Saimiri sciureus* (Vinyard et Ryan, 2006), *Propithecus verreauxi* (Hylander et al., 2011), *Aotus trivirgatus* (Hylander et al., 1998), *Sus scrofa* (Organ et al., 2006), *Oryctolagus cuniculus* (Ravosa et al., 2007a; Scott et al., 2014; Terhune et al., 2020), *Rattus norvegicus* (Menegaz et Ravosa, 2017), *Mus musculus* (Ravosa et al., 2007a; Ravosa et al., 2007b). La comparabilité de ces modèles expérimentaux avec les caractéristiques propres aux humains modernes demeure débattue, notamment en raison de l'existence du menton osseux chez *Homo sapiens* (Dobson et Trinkaus, 2002) et d'un mode de recrutement et d'orientation des muscles masticateurs unique parmi les primates anthropoïdes (Hylander et al., 2000, 1998; Smith et al., 2021; Van Eijden et al., 1993). L'analyse de la relation liant la distribution de l'os cortical dans le *corpus* mandibulaire et l'environnement de charge chez les humains modernes doit donc nécessairement s'envisager à plusieurs échelles : ultrastructurale, cellulaire et tissulaire afin d'identifier les *stimuli* de mécanoperception et mécanotransduction du tissu osseux ; intraspécifique afin d'identifier les mécanismes et facteurs micro-évolutifs de variabilité morphologique au sein des différents groupes humains et à l'échelle interspécifique afin d'identifier les facteurs mécaniques macro-évolutifs d'unité morphologique au sein des humains modernes.

## Problématique et objectifs

Dans ce contexte de recherche, le présent travail vise à interroger le paradigme « mécaniste », formalisé par Demes et al. (1984) sous le prisme de nouvelles approches méthodologiques. Ainsi, notre problématique de recherche sera définie selon les termes suivants :

**« Est ce que la distribution de l'os cortical du *corpus* et de la symphyse mandibulaire covarie avec l'environnement de charge chez les humains modernes ? »**

Les objectifs de ce travail de recherche seront répartis en trois grands axes méthodologiques scindés en objectifs.

### **AXE I – Revue de la littérature – Approche structurale de la biomécanique osseuse mandibulaire et de ses mécanismes d'adaptations tissulaires.**

Ce premier axe permettra de documenter les interactions morphofonctionnelles impliquant la distribution de l'os cortical mandibulaire sur la base des travaux déjà existants et d'identifier les limites des méthodes déployées au sein de cette thématique de recherche. Ces résultats justifieront alors le développement d'une méthode composite impliquant un axe morphométrique couplé à un axe de modélisation numérique.

Les objectifs de ce premier axe seront donc :

- Identifier les facteurs structurels de la compétence mécanique osseuse depuis l'échelle ultrastructurale jusqu'à l'échelle de l'organe.
- Interroger le postulat de Demes et al. (1984) à l'aune des propriétés mécaniques de l'os cortical.
- Identifier les mécanismes d'adaptation phénotypique du tissu osseux.
- Interroger le postulat de Demes et al. (1984) à l'aune des mécanismes de régulation du tissu osseux.

### **AXE II – Approche comparative en morphométrie géométrique – Influence des régimes alimentaires et de l'origine géographique sur la variabilité morphologique intraspécifique de distribution de l'os cortical mandibulaire.**

L'approche morphométrique permettra de mieux documenter la variabilité morphologique de la distribution d'os cortical au sein des populations humaines modernes tout en excluant une

documentation précise des environnements de charges impliqués, nécessairement estimés dans le cadre de populations du passé. La modélisation de la problématique de recherche par la méthode des éléments finis aura alors pour objectif de mieux caractériser la covariation de la distribution d'os cortical mandibulaire avec les déformations et contraintes subies dans des cas de chargements spécifiques.

Les objectifs de ce deuxième axe seront donc :

- . Interroger les approches méthodologiques existantes visant à extrapoler le niveau d'activité mandibulaire des populations du passé.
- . Tester la variabilité intra-populationnelle et inter-populationnelle de distribution de l'os cortical dans le *corpus* mandibulaire chez les humains modernes.
- . Identifier les facteurs de variabilité intra-populationnelle et inter-populationnelle de distribution de l'os cortical dans le *corpus* mandibulaire.

### **AXE III – Modélisation par éléments finis – Influence de l'environnement de charge sur la distribution de l'os cortical mandibulaire.**

La modélisation de la problématique par la méthode des éléments finis permettra de caractériser précisément les déterminants mécaniques de l'environnement de charge mandibulaire. Cet axe méthodologique sera alors dédié au développement d'une modélisation adaptée à un couplage avec l'approche morphométrique comparative (approche globale – locale) permettant de garantir la validité des résultats dans le cadre de l'étude des populations du passé.

Les objectifs de ce troisième axe seront donc :

- . Proposer une nouvelle approche méthodologique de modélisation du comportement mécanique de la mandibule afin de mieux comprendre les interactions les déplacements, déformations et contraintes subies dans un environnement de charge spécifique et la distribution de l'os cortical mandibulaire.
- . Discuter de l'intégration d'une telle modélisation au sein d'une approche comparative de populations du passé afin de garantir la validité des résultats obtenus.

Les résultats de ces trois axes méthodologiques seront discutés séparément puis comparés afin de créer les conditions de réflexion pour de futures perspectives de recherche.

---

## **AXE I**

**– Revue de la littérature –**

# **Approche structurale de la biomécanique osseuse mandibulaire et de ses mécanismes d'adaptations tissulaires**

---



L'approche évolutive conventionnelle distingue les processus adaptatifs physiologiques survenant à l'échelle individuelle, des processus adaptatifs issus des mécanismes évolutifs, adaptations nommés « historiques » par Gould (1977) et Lauder (1981). Dans le cadre de l'étude de l'impact de l'environnement de charge sur la morphologie osseuse, il peut être opportun de privilégier à cette délimitation « artificielle » une réflexion sur l'impact des processus adaptatifs physiologiques sur les résultats de l'évolution (Daegling, 2022). Selon Daegling (2022), ces processus adaptatifs à l'échelle individuelle sont à considérer comme un sous-ensemble inclus dans les mécanismes de plasticité phénotypique. Cette plasticité phénotypique ne peut être considérée que réellement adaptative à condition qu'elle apporte une réponse physiologique adaptée aux conditions environnementales immédiates et donc disposer d'un mécanisme de détection de ces signaux (Daegling, 2022). L'étude des principes de bases de la compétence osseuse, de la mécanoperception et de la mécanotransduction du tissu osseux apparaît alors essentielle à la compréhension de sa biomécanique en permettant d'identifier les facteurs mécaniques pouvant être captés, transmis et traduits en réponse tissulaire (facteurs déclencheurs des mécanismes de modelage – remodelage osseux).

Dans ce premier axe méthodologique, nous décrirons tout d'abord le tissu osseux mandibulaire dans une approche structurale hiérarchisée. Cette approche par « échelles structurelles » permettra d'identifier les différents facteurs de la compétence mécanique osseuse en général et au sein de l'os mandibulaire. Une revue systématique de la littérature intitulée *Is the distribution of cortical bone in the mandibular corpus and symphysis linked to loading environment in modern humans : a systematic review* publiée dans la revue *Archives of Oral Biology* (Decaup et al., 2023), nous permettra d'appréhender le postulat de Demes et al. (1984) pour le dernier niveau structurel de l'os mandibulaire, celui de la distribution de l'os cortical à l'échelle de la mandibule.

Une seconde partie visera à décrire les mécanismes de la morphogenèse mandibulaire et de la mécanodétection osseuse afin de comprendre la part relative des contraintes génétiques et de leurs interactions avec les contraintes phénotypiques dans l'avènement d'une structure osseuse mandibulaire biomécaniquement compétente.

Les résultats de notre revue systématique de la littérature (Decaup et al., 2023) seront enfin discutés à l'aune des compétences mécaniques du tissu osseux et des propriétés de son potentiel adaptatif mis en évidence dans les premières parties de ce chapitre.

### 1. Approche structurale de la biomécanique osseuse

Le tissu osseux est un tissu minéralisé organisé à l'échelle organique en deux types structurels distincts, l'os cortical, constitué d'environ 90% de tissu minéralisé densément compacté et 10% de zones poreuses (canaux de Havers, canaux de Volkmann, lacunes ostéocytaires et *canaliculi* ostéocytaires) et l'os trabéculaire, formant un réseau tridimensionnel de trabécules minéralisés représentant environ 25% du compartiment interne osseux, laissant place dans les zones interstitielles à un volume équivalent à 75% de tissu hématopoïétique (Chang et al., 2017). L'os cortical est le siège d'une organisation hiérarchisée du tissu osseux faisant intervenir à l'échelle micrométrique des structures concentriques hélicoïdales de minéralisation nommées ostéons formées d'une organisation concentrique et spiralées (environ 30° par rapport au canal de Havers en pas hélicoïdal alterné) d'une dizaine de lamelles osseuses minéralisées à l'échelle submicrométrique (1 – 10 µm), caractérisées par un réseau dense de fibres de collagènes minéralisées en faisceaux dont la spiralisation hélicoïdale est moins prononcée qu'à l'échelle structurelle supérieure (environ 2 – 3 µm, Hert et al., 1994; Reznikov et al., 2014; Tadano et Giri, 2011; Wagermaier et al., 2006). Ces fibres de collagène (environ 0,5 µm) sont elles-mêmes constituées de l'organisation de molécules de collagènes à l'échelle nanométrique (environ 1 à 2 nm, Tadano and Giri, 2011). A la différence de l'os cortical, l'os trabéculaire présente une structure interne moins densément hiérarchisée étant dépourvue de système Haversien et constitué uniquement de l'organisation d'os lamellaire (Chang et al., 2017). La hiérarchisation du tissu osseux implique qu'une partie de ces compétences mécaniques peuvent être expliquées par son organisation structurelle à ces différentes échelles nanométriques, micrométriques et macroscopiques (Figure 1, page 83), classiquement réparties en douze niveaux d'organisations (Ma et al., 2022; Reznikov et al., 2014a, 2018).

#### 1.1. Niveau structurel I : niveau atomique

L'approche du premier niveau structurel d'organisation du tissu osseux se heurte à de nombreuses limitations méthodologiques liées à l'échelle d'étude et à la composition mixte de l'os : organique et inorganique (Langelier et al., 2017; Müller, 2009). En effet, les techniques conventionnelles de nanotomographie autorisent l'étude d'objets à l'échelle de 100 nm et ne permettent donc pas l'exploration des constituants atomique de la chaîne

polypeptidiques de collagène ou des plaquettes d'hydroxyapatites (Müller, 2009). Récemment, des techniques de sonde atomique tomographique, basées sur la détection des réactions d'évaporation atomique (Kelly et Miller, 2007) ont néanmoins pu être mises en œuvre pour analyser les composants atomiques d'échantillons d'os lamellaire (Langelier et al., 2017). Cette méthode d'analyse a pu mettre en évidence les concentrations des éléments atomiques les plus représentés dans le tissu osseux, à savoir, dans le contexte de l'étude d'un échantillon d'os maxillaire : oxygène ( $38.81 \pm 4.18\%$ ), calcium ( $27.44 \pm 3.30\%$ ), carbone ( $17.97 \pm 6.19\%$ ), phosphore ( $12.28 \pm 1.02\%$ ), azote ( $2.86 \pm 0.35\%$ ), sodium ( $2.52 \pm 0.80\%$ ), magnésium ( $0.15 \pm 0.04\%$ , Langelier et al., 2017). Cette étude a également pu déterminer la concentration spatiale relative des éléments atomiques au sein de l'échantillon, révélant une alternance de zones riches en calcium et de zones riches en carbone, constituant respectivement les zones organiques et inorganiques du tissu osseux (Langelier et al., 2017). Dans les zones inorganiques, les motifs de répartition spatiale correspondaient à l'organisation attendue des zones minéralisées osseuses, à savoir une organisation plaquettaire ou circulaire empaquetant les régions organiques (Langelier et al., 2017). Les concentrations élevées de sodium, majoritairement réparties dans les régions organiques riches en carbone, ont également été retrouvées au niveau des interfaces frontières avec les régions inorganiques riches en calcium, au contraire des atomes de magnésium, uniquement présents en tant qu'éléments de substitution au sein de la matrice minérale (Langelier et al., 2017). La répartition des concentrations atomiques du tissu osseux minéralisé représente ainsi un premier niveau d'organisation structuré en délimitant des zones de réactivité physico-chimique centrées sur le carbone (matrice organique) et des zones de réactivité physico-chimique minérale (matrice minéralisée basée sur la chimie des ions  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{PO}_4^{3-}$ , Langelier et al., 2017).

### 1.2. Niveau structurel II : acides aminés et cristallites aciculaires

Le deuxième niveau structurel d'organisation du tissu osseux est celui des acides aminés des chaînes  $\alpha$  de la molécule de collagène de type I et de l'organisation cristalline primordiale sous forme aciculaire de l'hydroxyapatite osseuse (Ma et al., 2022; Reznikov et al., 2014a, 2018).

### 1.2.1. Les acides aminés impliqués dans la formation du collagène de type I

Le collagène de type I est une protéine fibrillaire collagénique formée de l'assemblage de trois chaînes polypeptidiques  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  sous la forme  $[\alpha 1]_2[\alpha 2]_1$  (Bella, 2016; Chu et al., 1985). Les chaînes  $\alpha 1$  sont constituées d'une séquence de 1464 acides aminés et la chaîne  $\alpha 2$  d'un assemblage de 1366 acides aminés, à raison d'un résidu présent tous les 2.9 Å (Kim et al., 2018). Ces séquences d'acides aminés et leurs propriétés physico-chimiques intrinsèques constituent ainsi les unités de bases des propriétés mécaniques de la matrice osseuse organique (Reznikov et al., 2014a, 2018). Les acides aminés les plus représentés au sein de ces chaînes polypeptidiques sont la glycine constituant 33.73% de la séquence et la proline réalisant 20.51% de l'assemblage polypeptidique (Bradley et al., 1974; Hamanaka et Mutlu, 2021). La proline est retrouvée en grande proportion sous forme d'hydroxyproline (environ 50%) après les modifications post-transcriptionnelles nécessaires à l'obtention de la molécule de collagène fonctionnelle (Berisio et al., 2002). L'hydroxylation de la proline se fait majoritairement en position de 4 – hydroxyproline (Cabral et al., 2020). L'hydroxylation sous la forme de 3 – hydroxyproline a néanmoins été constatée, en position 986 de la chaîne  $\alpha 1$  et en position 707 de la chaîne  $\alpha 2$  (Cabral et al., 2020). Le rôle stabilisateur de l'hydroxyproline au sein de la séquence polypeptidique s'exprime à travers des interactions stéréoélectroniques (*cf* partie 1.3.3) mais également en augmentant la stabilité thermique des chaînes  $\alpha$ . En effet, les chaînes polypeptidiques contenant majoritairement de l'hydroxyproline montre des températures de dénaturation supérieures à 30° C par rapport à celles ne contenant que des résidus prolines (Sakakibara et al., 1973). Les acides aminés suivants, classés par ordre de concentration décroissante, constituent des éléments moins abondants au sein des chaînes  $\alpha$  : alanine, acide glutamique, arginine, lysine, acide aspartique, serine, valine, leucine, thréonine, phénylalanine, méthionine, isoleucine, histidine, tyrosine (Bradley et al., 1974; Hamanaka et Mutlu, 2021). Notons que l'hydroxylation peut également concerner la lysine (6<sup>ème</sup> acide aminé le plus abondant dans les chaînes  $\alpha$ , retrouvé en 38 positions en  $\alpha 1$  et 31 positions en  $\alpha 2$ ) sous la forme de 5 – hydroxylysine (Scietti et al., 2018; Yamauchi et al., 2019). Cette modification post-transcriptionnelle des lysines est néanmoins moins systématique et plus dépendante des conditions physico-chimiques que celle de la proline (Hamanaka et Mutlu, 2021; Scietti et al., 2018). Elle prédispose la lysine à une seconde modification post-transcriptionnelle : la glycosylation (Yamauchi et Sricholpech, 2012). La glycosylation s'effectue alors en deux

étapes : une galactosylation de l'hydroxylysine puis une glucosylation subséquente (Yamauchi et al., 2019; Yamauchi et Sricholpech, 2012).

Les acides aminés constituant les chaînes  $\alpha$  peuvent donc s'organiser *via* des réactions d'amidification entre leurs groupements fonctionnels amines et carboxyles à l'origine de la liaison peptidique et de la structure primaire des chaînes (Hamanaka et Mutlu, 2021). Leurs tailles, leurs conformations, leurs stabilités thermiques et leurs capacités réactives respectives (hydroxylation, glycosylation, effets stéréoélectroniques, capacité à former des liaisons hydrogènes) vont impacter les conformations secondaires, tertiaires et quaternaires de la triple hélice de collagène mature en jouant un rôle majeur dans la réticulation intrachânes et interchânes (Bella, 2016; Scietti et al., 2018; Yamauchi et al., 2019).

### 1.2.2. L'hydroxyapatite osseuse : organisation fondamentale

La structuration et la composition exacte de la fraction minérale osseuse reste encore débattue (Roohani et al., 2021). Cette fraction minérale de la matrice osseuse représente environ 60% du volume matriciel total (de Wildt et al., 2019). La structure des particules minérales osseuses est identifiable à celle de l'hydroxyapatite, néanmoins si cette dernière présente une structure stœchiométrique ordonnée, celle des particules minérales osseuses est non stœchiométrique et désordonnée (Von Euw et al., 2019). Cette structure particulière de l'hydroxyapatite minéralisée en milieu biologique est due à la présence d'anions  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$  et  $\text{Cl}^-$ , de cations  $\text{Na}^+$  et  $\text{Mg}^{2+}$  et d'absences d'occupations de certains sites ioniques au sein de la structure minérale (Rey et al., 2009; Von Euw et al., 2019). Ces substitutions concernent particulièrement l'occupation de sites  $\text{PO}_4^{3-}$  et  $\text{OH}^-$  par des  $\text{CO}_3^{2-}$  et l'occupation de sites  $\text{PO}_4^{3-}$  par des anions  $\text{HPO}_4^{2-}$  (Rey et al., 2009). Dans le cas d'une substitution anionique  $\text{CO}_3^{2-}$ , l'occupation d'un site  $\text{OH}^-$  est nommée « substitution de type A » et l'occupation d'un site  $\text{PO}_4^{3-}$  « substitution de type B » (LeGeros et al., 1969; Madupalli et al., 2017). La substitution de type B est la plus courante au sein de l'hydroxyapatite osseuse (Krajewski et al., 2005; Madupalli et al., 2017). Ces substitutions expliquent en partie la configuration cristallographique particulière de l'hydroxyapatite osseuse sous forme hexagonale  $\text{P}_{63}/\text{m}$  (Madupalli et al., 2017). Les analyses récentes d'échantillons d'os ovins ont montré que les substitutions  $\text{HPO}_4^{2-} / \text{PO}_4^{3-}$  se situent quasi-exclusivement au niveau d'une couche surfacique amorphe entourant le noyau cristallin d'hydroxyapatite dans les particules minérales osseuses (Mahamid et al., 2008; Von Euw et al., 2019, 2017; Wang et al., 2013). Considérant une particule minérale osseuse de 4.0 nm organisée

sous forme de plaquette, l'épaisseur de la couche superficielle amorphe est estimée équivalente à 0.8 nm (Von Euw et al., 2019). La formule « classique » de l'hydroxyapatite osseuse sous la forme  $\text{Ca}_{8.3-1.7}(\text{PO}_4)_{4.3}(\text{HPO}_4 / \text{CO}_3)_{1.7}(\text{OH} / \frac{1}{2} \text{CO}_3)_{0.3-1.7}$  (Legros et al., 1987) pourrait donc être substituée par une composition plus adaptée (en tenant compte que cette formulation est issue de l'analyse d'un os cortical ovin appartenant à un jeune individu) :  $\text{Ca}_{7.5}(\text{PO}_4)_{2.8}(\text{HPO}_4)_{2.6}(\text{CO}_3)_{0.6}(\text{OH})_{0.2}$  (Von Euw et al., 2019). La composition des particules minérales osseuses étant plus complexe qu'initialement conceptualisé (Rey et al., 2009), il apparaît que la chimie de surface amenant à la nucléation et à la croissance de l'hydroxyapatite osseuse pourrait être plus largement influencée par la réactivité chimique de la couche phosphocalcique amorphe superficielle que par la réactivité chimique du noyau cristallin (Mahamid et al., 2008; Von Euw et al., 2019).

La structure primaire de minéralisation des cristaux d'hydroxyapatites osseuse s'apparente à un cristallite aciculaire mesurant environ 30 nm de long pour 5 nm de diamètre (Reznikov et al., 2018). Ces agrégats élémentaires sont légèrement courbés et orientés à plus ou moins 20° par rapport au grand axe des molécules de collagènes (Reznikov et al., 2018). La surface totale cristalline d'hydroxyapatite osseuse d'un humain pourrait, sous cette organisation primordiale aciculaire, s'élever à 0.9 km<sup>2</sup>, offrant une réactivité de surface particulièrement importante (Mahamid et al., 2008; Reznikov et al., 2018; Von Euw et al., 2019). Notons que cette organisation ne concerne que les formes matures d'hydroxyapatites osseuses. En effet, la forme précurseur de minéralisation serait une phase sphérique amorphe de phosphate de calcium (Mahamid et al., 2008). L'obtention de particule sphérique amorphe de phosphate de calcium est possible dans le contexte d'agglomération de *clusters* de Posner en solution aqueuse (Mahamid et al., 2008; Roohani et al., 2021). Les *clusters* de Posner sont définis comme des agglomérats ioniques de forme  $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$  dans lesquels un ion  $\text{Ca}^{2+}$  occupent la position centrale, si ions  $\text{PO}_4^{3-}$  occupent les positions médianes et huit ions  $\text{Ca}^{2+}$  occupent les positions de surface (Posner et Betts, 1975). Le rôle de structuration de l'eau interstitielle serait essentiel à la formation et à la précipitation des *clusters* de Posner (Roohani et al., 2021).

### 1.2.3. Biomécanique au niveau structurel II

L'analyse de la conformation et des capacités réactives des acides aminés constituant les chaînes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ , préfigure déjà la future organisation de la molécule de collagène. Ainsi, l'absence de chaîne latérale de la glycine et sa taille particulièrement réduite implique sa capacité à structurer

la surface interne de la molécule de collagène, la taille des autres acides aminés limitant leurs accès à cette zone centrale (Hamanaka et Mutlu, 2021). Les liaisons peptidiques liant les acides aminés seront à l'origine d'une partie de ces compétences mécaniques dans le sens longitudinal (Gautieri et al., 2008). Enfin, la réactivité de la lysine et de la proline sera à l'origine des processus de réticulation intercollagéniques (*cross-links*) des molécules de collagène (Reznikov et al., 2014a). Les compétences mécaniques des chaînes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  seront ainsi abordées dans le chapitre suivant dédié au niveau structurel III de l'organisation osseuse.

L'organisation cristallographique de l'hydroxyapatite osseuse sous forme hexagonale  $P_{63/m}$  impacte directement les propriétés mécaniques de la phase minérale de la matrice osseuse (Madupalli et al., 2017). L'hydroxyapatite non biologique  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  présente une structure cristallographique stable sous forme monoclinique  $P_{21/b}$  aux conditions de pression et de température biologique (Hadrich et al., 2001). Dans cette composition « pure », la transformation de son réseau cristallin d'une conformation monoclinique  $P_{21/b}$  à hexagonale  $P_{63/m}$  ne s'effectue qu'à des conditions de pression et de température non compatibles avec les processus physiologiques (Hadrich et al., 2001). Les substitutions de type A et B, en modifiant à la fois la composition et le réseau cristallin des minéraux d'hydroxyapatites autorisent une stabilisation des phases minérales d'hydroxyapatites sous la forme hexagonale  $P_{63/m}$  en conditions physiologiques (Madupalli et al., 2017). De plus, ces modifications générales de la conformation du réseau cristallin s'accompagnent d'effets plus « locaux » et types de substitutions – dépendants (Madupalli et al., 2017). Les substitutions de type A, moins nombreuses en conditions biologiques, ont pour effet de dilater l'axe  $a$  du réseau et les substitutions de type B, plus abondantes en conditions biologiques, ont pour double effet de dilater le réseau cristallin dans sa dimension  $c$  et le réduire dans sa dimension  $a$  (Madupalli et al., 2017). Ces modifications diminuent la cristallinité du réseau et augmentent sa solubilité, (Fulmer et al., 2002). Cette solubilité augmentée pourrait présenter un avantage considérable dans les interactions entre la phase organique et inorganique de la matrice osseuse (Fulmer et al., 2002; Madupalli et al., 2017). De la même manière, il a pu être mis en évidence que les substitutions de type  $HPO_4^{2-}$ , issues de l'équilibrage électrique des hydroxyapatites osseuses caractérisées par un déficit calcique (Matsunaga, 2008), pouvaient modifier les propriétés mécaniques de l'interface organique – inorganique de la matrice osseuse (Sun et al., 2024). Les valeurs de déformations au cisaillement étaient, en effet, systématiquement moins élevées dans le cadre d'une simulation mettant en jeu la liaison d'un résidu acide aspartique avec une

hydroxyapatite doublement déficiente en calcium qu'avec une hydroxyapatite non déficiente en calcium (Sun et al., 2024).

Les constantes élastiques  $C$  de la conformation hexagonale  $P_{63}/m$  du cristal d'hydroxyapatite ont pu être estimée à travers des protocoles de simulation (Bhat et al., 2014; Menéndez-Proupin et al., 2011; Ulian et Valdrè, 2018) et par mesures expérimentales (Gardner et al., 1992; Katz et Ukraincik, 1971). En raison de la conformation symétrique du réseau hexagonal cristallin de l'hydroxyapatite biologique, cinq constantes élastiques seulement sont nécessaires pour décrire la proportionnalité contrainte – déformation dans le cadre de la loi de Hooke, à savoir :  $C_{11}$ ,  $C_{12}$ ,  $C_{13}$ ,  $C_{33}$ ,  $C_{44}$  (Dieulesaint et Royer, 1980; Huntington, 1958). La sixième constante élastique  $C_{66}$  est directement dépendante des constantes élastiques  $C_{11}$  et  $C_{12}$  (Dieulesaint et Royer, 1980; Huntington, 1958). L'interprétation des constantes élastiques dans ce contexte cristallin anisotrope peut suivre les indications suivantes :  $C_{11}$  représente une mesure de l'élasticité dans la direction  $a$  (une valeur de  $C_{11}$  importante implique une résistance à la déformation importante le long de l'axe  $a$ ),  $C_{12}$  décrit comment la déformation le long de l'axe  $a$  impacte les contraintes le long de l'axe  $b$ ,  $C_{13}$  décrit comment la déformation le long de l'axe  $a$  impacte les contraintes le long de l'axe  $c$ ,  $C_{33}$  représente une mesure de l'élasticité dans la direction  $c$  (une valeur de  $C_{33}$  importante implique une résistance à la déformation importante le long de l'axe  $c$ ),  $C_{44}$  décrit la résistance au cisaillement dans le plan  $ac$  (une valeur importante de  $C_{44}$  implique une résistance à la déformation importante dans le cas d'une contrainte en cisaillement appliquée le long de l'axe  $c$ ),  $C_{66}$  décrit la résistance au cisaillement dans le plan  $ab$  (une valeur importante de  $C_{66}$  implique une résistance à la déformation importante dans le cas d'une contrainte en cisaillement appliquée le long de l'axe  $b$ , Huntington, 1958). Les valeurs minimales et maximales d'estimations et de mesures des constantes élastiques d'un cristal d'hydroxyapatite hexagonal varient de la manière suivante :  $C_{11} = 117,7$  GPa (Menéndez-Proupin et al., 2011) –  $147,8$  GPa (Ulian et Valdrè, 2018) ;  $C_{12} = 31,1$  GPa (Menéndez-Proupin et al., 2011) –  $49,7$  GPa (Ulian et Valdrè, 2018) ;  $C_{13} = 54,9$  GPa (Katz et Ukraincik, 1971) –  $67,1$  GPa (Ulian et Valdrè, 2018) ;  $C_{33} = 156,8$  GPa (Bhat et al., 2014) –  $180,5$  GPa (Gardner et al., 1992) ;  $C_{44} = 33,5$  GPa (Bhat et al., 2014) –  $45,6$  GPa (Ulian et Valdrè, 2018) ;  $C_{66} = 44,3$  GPa (Ulian et Valdrè, 2018) –  $49,5$  GPa (Gardner et al., 1992). Ces valeurs révèlent le comportement mécanique particulièrement anisotropique de l'hydroxyapatite biologique en faveur d'une résistance à la déformation plus importante dans l'axe  $c$  que dans l'axe  $a$  ( $C_{33} > C_{11}$ ). Les propriétés de cisaillement dans le plan  $ab$  sont uniformes ( $C_{12} \approx C_{66}$ ) et indiquent une résistance importante aux contraintes de cisaillement dans le plan hexagonal  $ab$  et dans le plan  $ac$  ( $C_{12} \approx$



$C_{44} \approx C_{66}$ ). L'anisotropie  $C_{11}/C_{33}$  des cristaux d'hydroxyapatites biologiques expliquent en partie leur situation spatiale dans les niveaux de structuration osseux supérieurs (Reznikov et al., 2014a, 2018). Cette propriété mécanique de l'unité fonctionnelle de la matrice minérale est à l'une des bases de la compétence mécanique du tissu osseux (Reznikov et al., 2018; Ulian et Valdrè, 2018).

Les substitutions  $\text{CO}_3^{2-}$  de type A et B ont pour effet d'augmenter la solubilité de l'hydroxyapatite biologique et créer les conditions d'une stabilisation sous forme cristalline hexagonale  $P_63/m$  aux conditions de pression et température physiologiques (Madupalli et al., 2017). Cependant, ces substitutions impliquent une modification des propriétés mécaniques dans les régimes charges non-directionnels du cristal d'hydroxyapatite (Ulian et al., 2021). En effet, le module d'élasticité isostatique  $K$  (*bulk ratio*), exprimant la résistance à la déformation dans le cadre d'une pression hydrostatique uniforme est diminué dans le cas où des substitutions de type A ou B interviennent dans le réseau cristallin lorsqu'il est évalué par des méthodes de simulation ( $K_{\text{hydroxyapatite non substituée}} = 115 \text{ GPa}$  ;  $K_{\text{hydroxyapatite de type A}} = 108 \text{ GPa}$  ;  $K_{\text{hydroxyapatite de type AB}} = 104 \text{ GPa}$ , Ulian et al., 2021; Ulian et Valdrè, 2020, 2018). Ces valeurs confirment les valeurs issues de précédentes mesures expérimentales, montrant une altération de l'élasticité linéaire isostatique de l'hydroxyapatite équivalente à 15% dans le cadre des substitutions  $\text{CO}_3^{2-}$  (Liu et al., 2011).

L'organisation fondamentale des cristallites d'hydroxyapatite osseuse mature sous forme aciculaire leur confère également un ratio d'aspect (rapport de la longueur sur le diamètre en analyse des particules) élevé (Reznikov et al., 2018). Les zones interaciculaires sont constituées d'un assemblage non structuré de particules sphériques de phosphate de calcium amorphe (Von Euw et al., 2017), d'eau interstitielle (Duer, 2015; Wang et al., 2013), de protéines non collagéniques (Grzesik et Robey, 1994; Hauschka, 1986) et de polysaccharides (Wise et al., 2007). Ces zones interaciculaires jouent un rôle majeur dans le maintien morphologique de ratio d'aspect élevé des cristallites aciculaires, impliquant des propriétés mécaniques favorables à la flexion, une ténacité élevée et une résistance importante à la propagation de rupture (Reznikov et al., 2018). L'eau interstitielle structurant cette matrice minéralisée interaculaire joue un rôle fondamental dans le maintien de cette structure composite à ratio d'aspect élevé et dans le maintien des compétences mécaniques de la matrice osseuse minéralisée (Duer, 2015; Fernández-Seara et al., 2004, 2002; Wang et al., 2013).

L'organisation des acides aminés en chaînes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  et celles des cristallites aciculaires d'hydroxyapatites sous forme de plaquettes au sein d'une matrice minérale interstitielle va

renforcer ces motifs primordiaux d'organisation à l'origine du caractère composite du tissu osseux (Reznikov et al., 2014a, 2018).

### 1.3. Niveau structurel III : chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ et plaquettes minérales

Le troisième niveau structurel d'organisation du tissu osseux est celui de la structure polypeptidique des chaînes  $\alpha$  de la molécule de collagène de type I et de l'agencement des cristallites aciculaires sous forme de plaquettes d'hydroxyapatite osseuse (Ma et al., 2022; Reznikov et al., 2014a, 2018).

#### 1.3.1. Structure polypeptidique des chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$

Les chaînes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  présentent des caractéristiques communes, notamment la répétition d'un motif de trois acides aminés périodiques dans leurs domaines hélicoïdaux (Kim et al., 2018). Ce motif de répétition prend la forme  $[\text{Gly} - X_{aa} - Y_{aa}]$  dans lequel les résidus  $X_{aa}$  et  $Y_{aa}$  sont couramment une proline et une 4-hydroxyproline (Adzhubei et al., 2013; Cowan et McGavin, 1955; Crick et Rich, 1955; Fraser et al., 1979; Ramachandran et al., 1966). Dans ce cas, le pas moyen de l'hélice comprend 3,5 résidus ; ce pas est augmenté à 3,33 résidus par tour dans le cas où les acides aminés  $X_{aa}$  et  $Y_{aa}$  ne seraient pas des résidus proline, adoptant alors une conformation moins « serrée » (Bella, 2016). La répétition de ce motif explique donc en partie l'organisation spatiale des chaînes  $\alpha$ , sous la forme d'une hélice à pas de rotation gauche et son économie spatiale (Adzhubei et al., 2013; Fraser et al., 1979). Cette préorganisation hélicoïdale des chaînes  $\alpha$  isolées est liée à l'interaction stéréoélectronique (effets de répulsion des couches orbitales électroniques) des cycles pyrrolidine des résidus proline et 4-hydroxyproline (Bretscher et al., 2001). Ces interactions imposent des conformations angulaires limitées pour les cycles pyrrolidines des résidus proline et hydroxyproline contraignant la séquence polypeptidique à adopter un modèle de conformation protéique dit polyprolique ou polyglycique II (Cowan et McGavin, 1955; Crick et Rich, 1955; Kodr et al., 2024; Ramachandran et al., 1966). En pratique, la conformation pyrrolidine  $C\gamma$  - endo (*down*, angle  $\chi_1 = 25^\circ$ , angle  $\varphi = -75^\circ$ ) préférentielle de la 4-hydroxyproline explique sa position fréquente en position  $Y_{aa}$  (Berisio et al., 2002; Shoulders et Raines, 2009; Vitagliano et al., 2001). De la même manière, les résidus proline pouvant adopter une conformation  $C\gamma$  - endo ou  $C\gamma$  - exo (*up*, angle  $\chi_1 = -20^\circ$ , angle  $\varphi = 60^\circ$ ) avec un ratio de 2 pour 1, adoptent généralement une

conformation  $C\gamma$  – exo en position  $X_{aa}$  (Vitagliano et al., 2001). Dans ces positions respectives et sous ces conformations, les résidus proline et hydroxyproline préorganisent les chaînes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  et préfigurent l'enroulement type de la molécule de collagène en triple hélice, caractérisée par une moyenne d'angle  $\varphi$  en position  $X_{aa}$  équivalente à  $-72^\circ \pm 6^\circ$  et  $-59^\circ \pm 4^\circ$  en position  $Y_{aa}$  (Bella, 2016). Les liaisons peptidiques des chaînes  $\alpha$  sont également stabilisées dans la conformation en polyproline – polyglycine II par des interactions intra-chaînes de type  $n \rightarrow \pi^*$  (un groupe nucléophile et un groupe carboxyle interagisse via un doublet d'électrons non-liants échangé au niveau de la couche orbitale  $\pi^*$  du groupe carboxyle, Kodr et al., 2024; Newberry et Raines, 2017). Dans cette conformation hélicoïdale, les résidus glycine sont les seuls à pouvoir occuper l'axe central en raison de leur absence de chaînes latérales (Kodr et al., 2024). Les cycles pyrrolidines et les chaînes latérales des acides aminés  $X_{aa}$  et  $Y_{aa}$  sont donc systématiquement orientés à la surface externe de la chaîne polypeptidique (Kim et al., 2018; Kodr et al., 2024). La stabilisation de la séquence d'acides aminés des chaînes  $\alpha$  par liaisons peptidiques, effets stéréoélectroniques et interactions  $n \rightarrow \pi^*$  a un effet entropique sur le futur agencement en triple hélice de la molécule de collagène, cette préorganisation diminuant le coût énergétique de la future mise en forme par enroulement des trois chaînes  $\alpha$  et favorisant ainsi, à terme, la stabilité de l'ensemble (Bella, 2016).

### 1.3.2. L'agglomération en plaquettes de l'hydroxyapatite osseuse

Les cristallites d'hydroxyapatite osseuse s'agglomèrent d'abord de façon latérale sous forme de plaquettes constitués d'un corps central et de filaments plans (Reznikov et al., 2018). La dimension longitudinale de ces plaquettes est d'environ 50 à 100 nm dans leur plus grand axe  $c$  et de 20 à 30 nm dans leur axe  $a$  (Reznikov et al., 2018). Les striations visibles à la surface des plaquettes et les filaments à leurs extrémités correspondent à la visualisation des unités fondamentales de la matrice osseuse minéralisée : les cristallites aciculaires (Reznikov et al., 2018). L'épaisseur des plaquettes n'excède également pas celle des cristallites aciculaires, avoisinant ainsi les 5 nm (Reznikov et al., 2018). A l'heure actuelle, les théories de biominéralisation faisant intervenir des calciums de phosphates inorganiques ne permettent pas de savoir si l'agglomération de cristallites aciculaires précèdent la formation de plaquettes minéralisées ou bien si les effets mécaniques déforment les plaquettes minéralisées en cristallites aciculaires à leur périphérie (Chen et al., 2011; Reznikov et al., 2018). La formation de plaquettes minéralisées à partir d'une matrice minérale amorphe est localement organisé par

la présence de protéines non collagéniques (George et Veis, 2008; Wang et al., 2022) et par le rôle liant de l'eau interstitielle et de ses composants inorganiques (Davies et al., 2014; Duer, 2015; Hu et al., 2010; Wise et al., 2007). L'eau est retrouvée sous trois formes fonctionnelles distinctes au sein de la matrice osseuse : eau circulante libre dans les pores de la matrice (canaux et canalicules), eau de « liaison » occupant les zones interstitielles minérales et les zones frontières organiques – inorganiques et eau « structurelle » stabilisant les interactions inter – chaînes  $\alpha$  et le réseau cristallin (Wilson et al., 2006, 2005). Le rôle des protéoglycanes de la matrice organique (protéines non collagéniques donc le noyau protéique est lié à des oligosaccharides par N – glycosylation dans le cas d'une liaison sur un résidu asparagine ou O – glycosylation dans le cas d'une liaison sur un résidu thréonine ou sérine) est alors essentiel en assurant une fonction de captation hydrique *via* leur charge électrique négative (Wang et al., 2016, 2013). La structure des agglomérats met également en jeu des anions citrates ( $C_6H_5O_7^{3-}$ ) interagissant avec les ions  $Ca^{2+}$  des surfaces amorphes d'hydroxyapatite *via* leurs groupes fonctionnels hydroxyle ou carboxylate (Hu et al., 2010). La présence de ces liaisons citrates au niveau de la face (100) de Miller peut expliquer la morphologie des plaquettes d'hydroxyapatite osseuse (Davies et al., 2014). En effet, la présence des anions citrates bloque la croissance des agglomérats d'hydroxyapatite dans la direction cristalline  $a$  et favorise ainsi le développement de la face (001) de Miller résultant en une morphologie en plaquette allongée dont la direction préférentielle est l'axe  $c$  (Davies et al., 2014). L'organisation spatiale de ces agglomérats cristallins est également en partie lié à des précontraintes mécaniques issues de la liaison entre les molécules de collagènes et les cristaux d'hydroxyapatites aboutissant à une orientation préférentielle des plaquettes selon le grand axe des chaînes  $\alpha$  (Bertinetti et al., 2015; Ping et al., 2022).

### 1.3.3. Biomécanique au niveau structurel III

L'étude du comportement mécanique des chaînes  $\alpha$  fait majoritairement appel à des méthodes de simulation numérique telles que la simulation de dynamique d'orientation moléculaire (*steered molecular dynamics*, Izrailev et al., 1999). Dans ce contexte méthodologique, les constantes élastiques  $k$  des chaînes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  isolées ont pu être estimées par le travail de Gautieri et al. (2008). La constante élastique ( $k$ ) d'un système caractérise la raideur d'un ressort dans la loi de Hooke ( $F = kx$  où  $F$  est la force appliquée sur le système ;  $k$ , la constante élastique et  $x$  la longueur de compression ou d'allongement du ressort) et donc permet de caractériser la raideur

intrinsèque des différentes conformations de chaînes  $\alpha$ . L'estimation des valeurs de  $k$  pour la chaîne  $\alpha_1$  et la chaîne  $\alpha_2$  montre des valeurs relativement proches (respectivement  $185,2 \pm 89,6$  pN/nm et  $182,4 \pm 81,0$  pN/nm) dans un contexte d'élongation de 10% de la longueur totale (Gautieri et al., 2008). Ces constantes élastiques  $k$  relativement proches sont obtenues en dépit d'un différentiel de 30% des résidus  $X_{aa}$  et  $Y_{aa}$  entre les deux types de chaînes (Gautieri et al., 2008). La simulation de chaînes  $\alpha$  aux motifs périodiques « parfaits » de type [Glycine – Proline – 4 – Hydroxyproline]<sub>10</sub>, également notée (GPO)<sub>10</sub>, montre des valeurs de  $k$  10% supérieures ( $201,3 \pm 52,9$  pN/nm), confirmant le rôle essentiel des cycles pyrrolidine des résidus glycine et hydroxyproline dans la préorganisation de la molécule de collagène (Gautieri et al., 2008). De la même manière la substitution du motif [Gly –  $X_{aa}$  –  $Y_{aa}$ ] pour un motif [Ala –  $X_{aa}$  –  $Y_{aa}$ ] tous les trois résidus et l'obtention d'une chaîne (GPO)<sub>5</sub> – (APO) – (GPO)<sub>4</sub> réduit de 10% les valeurs de  $k$  ( $180,9 \pm 76,3$  pN/nm) confirmant le rôle essentiel de la taille des résidus glycine dans la chaîne  $\alpha$  (Gautieri et al., 2008). Le groupement latéral méthyl du résidu alanine « disruptive » la préorganisation de la chaîne  $\alpha$  et cette modification de la conformation en polyglycine II a un impact direct sur les compétences mécaniques de la chaîne (Gautieri et al., 2008). Au contraire, certains motifs tels que [Gly – Glu – Lys] sous la forme (GPO)<sub>5</sub> – (GEK) – (GPO)<sub>4</sub> semblent pouvoir renforcer la raideur du système ( $k = 265,7 \pm 50,0$  pN/nm) en offrant une stabilisation par liaisons hydrogènes directes et indirectes (intermédiaire H<sub>2</sub>O) intrachânes (Gautieri et al., 2008; Persikov et al., 2005). Il est important de noter que cette augmentation de la raideur intervient dans un contexte où la conformation classique sous forme de polyproline II n'est plus assurée (Gautieri et al., 2008). La préorganisation des chaînes  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  impactent donc directement les compétences mécaniques de la future molécule de collagène. Sous certaines conditions, cette conformation peut néanmoins être partiellement et localement altérée sans impacter négativement les propriétés mécaniques du système comme en témoigne la raideur importante de la simulation d'une chaîne (GPO)<sub>5</sub> – (GEK) – (GPO)<sub>4</sub>.

L'organisation en plaquettes des cristaux d'hydroxyapatites reproduit la configuration d'orientation préférentielle selon l'axe  $c$  objectivée pour les cristallites aciculaires et la conformation hexagonale  $P_{63}/m$  des unités fondamentales cristallines (Bertinetti et al., 2015; Davies et al., 2014; Ping et al., 2022). Cette orientation préférentielle des plaquettes d'hydroxyapatites fait varier la réponse mécanique osseuse à l'échelle macrostructurale, comme le montre l'approche par diffraction par rayons X d'échantillons d'os cortical exposant des variations de contraintes en fonction de la direction de l'échantillonnage et donc de l'orientation préférentielle des plaquettes minérales (Giri et al., 2009). En effet, sous l'effet d'une charge, les

plaquettes minérales subissent un schéma général de déformation commun constitué d'une étape initiale de redistribution (réorientation et réarrangement du degré d'orientation), d'une étape de déformation élastique et d'une étape de déformation inélastique (Giri et al., 2009). Selon l'orientation de la charge et donc sa direction d'application selon l'axe  $c$  des plaquettes d'hydroxyapatites, ces dernières présentent un comportement stéréotypé au sein de ces trois étapes (Giri et al., 2009). Plus précisément, lorsque l'orientation de l'échantillon dispose l'axe  $c$  des plaquettes d'hydroxyapatites dans l'axe de charge ( $0^\circ - 30^\circ$ ), la fraction minérale de l'échantillon présente un schéma de déformation principalement élastique (Giri et al., 2009). Au contraire, lorsque l'orientation de l'échantillon dispose l'axe  $c$  des plaquettes d'hydroxyapatites à la perpendiculaire de l'axe de charge ( $70^\circ - 90^\circ$ ), le schéma de déformation des plaquettes appartient principalement au domaine inélastique sous la forme de rupture (Giri et al., 2009). Enfin, l'allongement de l'étape de déformation élastique est décrite dans le cadre d'une orientation de charge à  $45^\circ$  de l'axe  $c$  des plaquettes (Giri et al., 2009). Dans ce cas, l'application d'une contrainte progressive de  $1500 \mu\epsilon$  à  $3000 \mu\epsilon$  met en évidence une augmentation graduelle des coefficients de Poisson ( $\nu$ ) dans le plan (002) tangentiel à l'axe  $c$  ( $\nu_{1500\mu\epsilon} \approx 0.2 - \nu_{3000\mu\epsilon} \approx 0.4$ , Giri et al., 2009). Cette augmentation graduelle des coefficients de Poisson traduit l'augmentation de l'incompressibilité du matériau minéral avant l'avènement de déformations inélastiques (Giri et al., 2009). La description du niveau structurel III du tissu osseux montre ainsi que la compétence mécanique de ce tissu spécialisé est en partie liée aux compétences mécaniques de ses composants fondamentaux : les chaînes  $\alpha$  et les plaquettes d'hydroxyapatites. L'agencement de ces éléments fondamentaux en molécule de collagène disponible à la minéralisation va impliquer une augmentation des liaisons physico-chimiques au sein de cette entité organique et de son interface avec la matrice inorganique. Cette augmentation des interactions entre la matrice organique et la matrice inorganique autorisera une amélioration des compétences mécaniques de l'ensemble pour aboutir niveau par niveau au comportement mécanique caractéristique d'un matériau composite (Libonati et al., 2014; Lin et al., 2017; Samuel et al., 2014).

### 1.4. Niveau structurel IV : triple hélice de collagène I et organisation des plaquettes d'hydroxyapatites

Le quatrième niveau structurel d'organisation du tissu osseux est celui de l'agencement des chaînes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  en triple hélice de collagène de type I et de l'agglomération des plaquettes

minérales d'hydroxyapatites au sein d'un espace matriciel interstitiel dans lequel les molécules d' $H_2O$  jouent un rôle structurant et de liaison (Ma et al., 2022; Reznikov et al., 2014a, 2018; Wang et al., 2013).

### 1.4.1. Structure de la triple hélice de collagène de type I

La structure triple-hélicoïdale des collagènes fibrillaires est décrite dès les années 1950 – 1960 (Cowan et al., 1955; Pauling et Corey, 1951; Ramachandran et Kartha, 1955, 1954; Rich et Crick, 1961, 1955). A la même période, les dimensions de la molécule de collagène sont également estimées à 300 nm de longueur pour un diamètre de 13.6 nm (Boedtker et Doty, 1956; Harrington et Von Hippel, 1961; Lewis et Piez, 1964). Le collagène de type I est une protéine hétérotrimérique fibrillaire formée de l'assemblage de trois chaînes polypeptidiques  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  sous la forme  $[\alpha 1]_2[\alpha 2]_1$  formant une triple hélice à pas droit (Bella, 2016; Chu et al., 1985). Actuellement, deux modèles de symétries hélicoïdales sont proposés : le modèle 10/3 dans lequel dix triplets [Gly – X<sub>aa</sub> – Y<sub>aa</sub>] se répètent tous les trois tours (Fraser et al., 1979; Rich et Crick, 1961) et le modèle 7/2 dans lequel sept triplets [Gly – X<sub>aa</sub> – Y<sub>aa</sub>] se répètent tous les deux tours (Cohen et Bear, 1953; Okuyama et al., 1981, 1977). Le pas de ces modèles hélicoïdaux est donc sensiblement différent : 2,86 nm pour le modèle 10/3 répété sur une longueur de 8,58 nm (Fraser et al., 1979; Rich et Crick, 1961) et 2,0 nm pour le modèle 7/2 répété sur une longueur de 6,0 nm (Cohen et Bear, 1953; Okuyama et al., 1981, 1977). L'observation de périodicité, en méthode de diffraction par rayons X, à la fois proche du modèle 10/3 (7,7 nm et 9,85 nm) et du modèle 7/2 (6,3 nm) dans du collagène de type I d'origine murine permet de proposer aujourd'hui un modèle variable et mixte de la symétrie hélicoïdale du collagène de type I (Orgel et al., 2014).

L'agencement de la triple hélice de collagène de type I s'effectue au niveau du réticulum endoplasmique granuleux des cellules sécrétrices après transcription nucléaire et traduction ribosomale des chaînes  $\alpha$  (Selvaraj et al., 2024). Les principaux domaines des chaînes  $\alpha$  sont les domaines N et C propeptides terminaux (respectivement en position 23 – 161 et 1219 – 1464 pour les chaînes  $\alpha 1$ ) délimitant le troisième domaine, celui de la chaîne polypeptidique (Ramachandran et Kartha, 1955). Le clivage de séquences peptidiques de signal en amont du domaine N propeptidique terminal (position 1 – 22 de la chaîne  $\alpha 1$ ) et la modification des domaines propeptidiques N et C terminaux sous la forme de glycosylation et création de ponts disulfures permettent la structuration des trois chaînes  $\alpha$  isolées sous la forme de tropocollagène

(Selvaraj et al., 2024). L'excrétion des molécules de tropocollagène vers la matrice extracellulaire s'effectuera ensuite *via* l'appareil de Golgi des cellules concernées, après de multiples modifications post-traductionnelles incluant les processus d'hydroxylation et de glycosylation de certains acides aminés amenant à la formation de la molécule de collagène mature (Selvaraj et al., 2024). La stabilité de cette conformation et le degré d'empaquetage de la molécule de collagène dépend à la fois de la préstructuration des chaînes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  en hélice périodique à pas gauche (Adzhubei et al., 2013; Bella, 2016) par l'intermédiaire des liaisons peptidiques intrachaînes (Cowan et al., 1955; Pauling et Corey, 1951; Rich et Crick, 1955), des liaisons hydrogènes directes et indirectes intrachaînes (Gautieri et al., 2008; Persikov et al., 2005), des interactions intrachaînes de type  $n \rightarrow \pi^*$  (Kodr et al., 2024; Newberry et Raines, 2017), des interactions stéréoélectroniques des cycles pyrrolidines des résidus proline et 4-hydroxyproline (Bretscher et al., 2001), des localisations internes des résidus glycine (Kodr et al., 2024), mais également d'un ensemble de mécanismes d'interactions et de liaisons interchaînes  $\alpha$  (Bella, 2016).

L'interaction interchaîne principale est celle des liaisons hydrogènes transverses à l'axe de l'hélice de collagène. Ces liaisons hydrogènes interviennent entre le groupe amine ( $-\text{NH}_2$ ) des résidus centraux glycine et le groupe carboxyle ( $-\text{COOH}$ ) des résidus  $X_{aa}$  pour former une interaction de type  $\text{Gly}(\textit{trailing/middle})-\text{NH}\cdots\text{C}=\text{O}-X_{aa}(\textit{middle/leading})$  (Emsley et al., 2000; Orgel et al., 2006). Ces liaisons interchaînes ne peuvent intervenir qu'à deux conditions : les trois chaînes  $\alpha$  doivent interagir dans une conformation décalée d'un résidu ( $\approx 2 - 3$  nm) et un résidu sur trois doit être proche de l'axe central de la triple hélice au sein de toutes les chaînes (Bella, 2016). L'absence de chaîne latérale des résidus glycine et leur position au sein du motif polypeptidique des chaînes  $\alpha$  permet d'assurer cette deuxième condition (Kodr et al., 2024). L'agencement décalé des trois chaînes  $\alpha$  implique que la chaîne  $\alpha 2$  peut théoriquement occuper trois positions distinctes au sein de la triple hélice de collagène :  $[\alpha 2]_1[\alpha 1]_2$  ou position *leading*,  $[\alpha 1]_1[\alpha 1]_2[\alpha 1]_1$  ou position *middle* et  $[\alpha 1]_2[\alpha 2]_1$  ou position *trailing* (Bella, 2016; Jalan et al., 2020). Récemment, il a été proposé, sur la base d'une simulation du taux de réactivité du domaine du facteur de von Willebrand (*VWF domain*) et du domaine du récepteur de la discoidine (*DDR domain*) des chaînes  $\alpha$  que la position *trailing*  $[\alpha 1]_2[\alpha 2]_1$  était la plus probable en conditions physiologiques (Jalan et al., 2020). La topologie des liaisons hydrogènes de type  $\text{Gly}(\textit{trailing/middle})-\text{NH}\cdots\text{C}=\text{O}-X_{aa}(\textit{middle/leading})$  plaçant les résidus glycine comme donneur et les résidus  $X_{aa}$  comme récepteur dans le modèle du collagène de Rich et Crick (1955) implique qu'une seule liaison interchaîne peut intervenir par triplet décalé (Bella, 2016).



Cependant, des observations expérimentales basées sur le traçage des échanges d'hydrogènes par méthode microcalorimétrique (Privalov et al., 1979) ou isotopique (Yee et al., 1974), ont mis en évidence qu'une moyenne de 1,7 groupes amine / [Gly – X<sub>aa</sub> – Y<sub>aa</sub>] étaient impliqués dans des liaisons hydrogènes. L'existence de liaisons interchaînes mettant en jeu le groupe amine (–NH<sub>2</sub>) des résidus X<sub>aa</sub> et le groupe carboxyle (–COOH) des résidus glycine de la chaîne  $\alpha$  en position *trailing* peut expliquer ces observations dans le modèle proposé par Ramachandran et Chandrasekharan (1968). Ces liaisons hydrogènes seraient alors « indirectes » et médiées par les molécules d'H<sub>2</sub>O sous la forme X<sub>aa</sub>(*leading/middle*)–NH $\cdots$ H–:O:–H $\cdots$ C=O–Gly(*middle/trailing*) (Ramachandran et Chandrasekharan, 1968). En se basant sur leur topologie, ce type de liaison hydrogène médiée par les molécules d'H<sub>2</sub>O ont été nommées liaisons  $\zeta_1$  (Bella et al., 1995).

Dans certaines conditions, ces liaisons hydrogènes médiées par les molécules d'H<sub>2</sub>O pourraient être renforcées par une liaison hydrogène supplémentaire faisant intervenir le groupement hydroxyle (–OH) d'un résidu 4 – hydroxyproline (Mizuno et al., 2003; Ramachandran et al., 1973). Cette stabilisation interchaîne supplémentaire nécessite que le résidu 4 – hydroxyproline impliqué soit situé à deux positions C-terminales du résidu glycine récepteur de la liaison X<sub>aa</sub>(*leading/middle*)–NH $\cdots$ H–:O:–H $\cdots$ C=O–Gly(*middle/trailing*) (Bella et al., 1995; Ramachandran et al., 1973). Elle nécessite également que la conformation du résidu 4 – hydroxyproline permette la liaison en présentant un groupe fonctionnel hydroxyle (–OH) orienté vers l'axe central de l'hélice, ce qui implique un environnement stéréoélectronique particulier (Bella, 2016). Ce type de liaison, nommée  $\zeta_1 - \gamma_1$ , prend alors la forme d'une double stabilisation avec un motif de type X<sub>aa</sub>(*leading/middle*)–NH $\cdots$ H–:O:–H $\cdots$ C=O–Gly(*middle/trailing*) et un motif de type Hyp(*leading/middle*)–OH $\cdots$ H–:O:–H $\cdots$ NH–X<sub>aa</sub>(*middle/trailing*) (Bella et al., 1995; Ramachandran et al., 1973). Il faut noter que la stabilisation de la structure en triple hélice du collagène par ce type d'interactions est encore débattu, notamment en raison du coût entropique de ces liaisons qui dépasserait largement l'enthalpie des interactions stabilisatrices (Shoulders et Raines, 2009).

La stabilisation de la triple hélice de collagène pourrait enfin faire intervenir les réactions interchaînes suivantes : interactions électrostatiques entre les chaînes latérales d'acides aminés de charges opposées (Fallas et al., 2012; Persikov et al., 2005) et liaisons hydrogènes faibles (Bella et Berman, 1996). Dans ce dernier cas, les liaisons impliquent un don d'hydrogène par des groupements fonctionnels modérément électronégatifs (interaction faible) impliquant les atomes de carbone des résidus glycine ou Y<sub>aa</sub> comme donneur et les groupements carboxyles

des résidus glycine,  $X_{aa}$  et  $Y_{aa}$  comme récepteurs (Scheiner et al., 2001). Trois modalités de liaisons hydrogènes faibles entre les carbones des chaînes principales et les groupements fonctionnels peuvent ainsi intervenir :  $Y_{aa}(trailing/middle)-C_{\alpha}-H\cdots C=O-X_{aa}(middle/leading)$ ,  $Gly(leading/middle)-C_{\alpha}-H\cdots C=O-Gly(middle/trailing)$  et  $Gly(leading/middle)-C_{\alpha}-H\cdots C=O-X_{aa}(middle/trailing)$  (Bella et Berman, 1996).

La structure du collagène de type I de laquelle dépend ses capacités de réticulation et son comportement mécanique est ainsi stabilisée par de nombreuses interactions physico-chimiques intrachaînes (liaisons peptidiques, liaisons hydrogènes, interactions stéréoélectroniques,  $n \rightarrow \pi^*$ , interactions spatiales) et interchaînes (liaisons hydrogènes, liaisons hydrogènes faibles, liaisons hydrogènes hydriques, interactions électrostatiques) dans lesquelles les molécules d' $H_2O$  du milieu interstitiel joue un rôle majeur de liaison (Bella, 2016; Bella et al., 1995). Cette structuration aboutit à une répétition quasi-fractale de motifs inversés entre les niveaux structurels III et IV (chaînes hélicoïdales à pas gauche organisée en triple hélice à pas droit) qui sera retrouvée dans les niveaux structurels supérieurs (Reznikov et al., 2014a, 2018).

### 1.4.2. Organisation des plaquettes d'hydroxyapatites

Les plaquettes d'hydroxyapatites forment des structures intermédiaires dites « d'empilement », réunissant de deux à quatre plaquettes minéralisées (Reznikov et al., 2018). Cet empilement donne lieu à une structure dont la longueur et la largeur n'excèdent pas celle des plaquettes minéralisées isolées mais dont l'épaisseur reflète le mode d'empilement parallèle ménageant des espaces interstitiels uniformes (Reznikov et al., 2018). Les dimensions de ces structures empilées sont donc estimées à 100 nm de longueur pour 20 nm à 40 nm de largeur et 20 nm d'épaisseur dans laquelle des espaces interstitiels uniformes de 1 nm à 2 nm sont discernables (Reznikov et al., 2018). Ces espaces interstitiels occupent vraisemblablement une fonction structurante, dans laquelle l'eau (Wang et al., 2016, 2013), les anions citrates ( $C_6H_5O_7^{3-}$ , Hu et al., 2010), les précurseurs phosphocalciques (Duer, 2015), les protéoglycanes (Sun et al., 2024; Wang et al., 2016) et les interactions organiques (Bertinetti et al., 2015; Ping et al., 2022; Sun et al., 2024) jouent le rôle de médiateurs. Ces empilements montrent enfin de légères torsions sous leur forme finale, réalisant une morphologie décrite comme « *fan blade like* » (Reznikov et al., 2018) et s'inscrivant dans une organisation quasi-fractale hélicoïdale plus large dans les niveaux structurels supérieurs (Reznikov et al., 2018). Cette organisation spatiale en plaquettes parallèle n'est pas reproduite en milieu déshydraté mais peut, en conditions expérimentales,

survenir en milieu libre hydraté, sans l'intervention de treillis de construction (*scaffold*, Wang et al., 2016, 2013). La structuration des plaquettes d'hydroxyapatites en empilement parallèle et leur cohésion assurée par le milieu interstitiel hydraté nécessite la présence d'ions  $\text{CO}_2^{3-}$ , substitutions ayant été mises en évidence au niveau de la couche superficielle amorphe des plaquettes minéralisées (Von Euw et al., 2017). Enfin, la cohésion des plaquettes dépend également de la présence des anions citrates  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$  au niveau de la surface amorphe, se substituant au niveau d'un site  $\text{PO}_4^{3-}$  de l'hydroxyapatite et offrant ainsi une large disponibilité d'interactions hydrogènes avec les molécules d' $\text{H}_2\text{O}$  environnantes (Davies et al., 2014; Duer, 2015). La conformation des ions citrates et leur localisation à la surface amorphe de l'hydroxyapatite permettrait également d'assurer l'espacement uniforme de l'empilement et ainsi assurer l'accès à ces espaces interstitiels pour les molécules d' $\text{H}_2\text{O}$  (Duer, 2015). Ces couches interstitielles uniformes jouent ainsi un rôle majeur dans les compétences mécaniques de la matrice minérale osseuse en assurant la cohésion des plaquettes mais également en déterminant leur organisation spatiale (Davies et al., 2014; Duer, 2015; Wise et al., 2007).

### 1.4.3. Biomécanique au niveau structurel IV

Le module d'élasticité ( $E$ ) de la molécule de collagène de type I a pu être estimé dans de nombreuses études utilisant des méthodes de simulation de déformation longitudinale ( $\epsilon$ ) moléculaire. Ces valeurs estimées sont particulièrement variables :  $E = 2,4 \text{ GPa}$  ( $\epsilon = [0,00 - 0,10]$  ; Vesentini et al., 2013),  $E = 4,8 \text{ GPa}$  ( $\epsilon = [0,25 - 0,40]$  ; Lorenzo et Caffarena, 2005),  $E = [6,99 - 18,82] \text{ GPa}$  ( $\epsilon = [0,00 - 0,10]$  ; Buehler, 2006),  $E = 6,1 \text{ GPa}$  ( $\epsilon = 0,12$  ; Veld et Stevens, 2008),  $E = 4,5 \text{ GPa}$  ( $\epsilon = [0,00 - 0,10]$  ; Gautieri et al., 2008),  $E = 4,0 \text{ GPa}$  ( $\epsilon = 0,08$  ; Gautieri et al., 2009),  $E = 4,6 \text{ GPa}$  ( $\epsilon = [0,00 - 0,15]$  ; Gautieri et al., 2010). La variabilité de l'estimation de  $E$  dans ces études par simulation de *steered molecular dynamics* peut être expliqué par la variabilité des taux de déformations (pourcentage de déformation par unité de temps) imposés mais également par leurs valeurs bien plus élevées que possibles en conditions expérimentales (Tang et al., 2018; Vesentini et al., 2013). En effet, le module de Young augmente lorsque le taux de déformation augmente, ainsi, une valeur de  $E = [3 - 4] \text{ GPa}$  pour des taux de déformations intermédiaires ( $\epsilon_{\%} < 1,3.10^8 \text{ \%}\cdot\text{s}^{-1}$ ) est généralement retenue (Tang et al., 2018; Vesentini et al., 2013). Le module de Young semble également être influencé par la longueur de la molécule de collagène et son motif polypeptidique (Pradhan et al., 2011; Tang et al., 2018; Uzel et Buehler, 2009). L'influence de la longueur se traduit notamment par l'existence d'un

plateau autour entre 200 nm et 300 nm au-delà duquel la résistance mécanique de la molécule ne peut être optimisée (Buehler, 2006). Cette limite a également été constatée dans le cadre de mesures expérimentales et correspondrait à la longueur maximale de la molécule de collagène en conditions physiologiques, à savoir 300 nm (Bozec et Horton, 2005; Puxkandl et al., 2002; Sasaki et Odajima, 1996).

Dans le cadre d'une déformation longitudinale et pour des taux de déformations intermédiaires ( $\epsilon\% < 1,3.10^8 \text{ \%}\cdot\text{s}^{-1}$ ), trois régimes de déformations successifs représentatifs d'un comportement mécanique non linéaire ont été décrits pour la molécule de collagène de type I (Tang et al., 2018). Dans un premier temps, la molécule de collagène se détend progressivement de sa conformation en triple hélice empacétée dans le régime  $\epsilon = [0,00 - 0,10]$ , puis les chaînes  $\alpha$  se désenroulent selon un mode non linéaire dans le régime  $\epsilon = [0,10 - 0,30]$ , enfin le squelette carboné des chaînes  $\alpha$  s'étirent rapidement dans le régime de déformation supérieur à 30% d'allongement (Fratzl et al., 1998; Tang et al., 2018; Zhou et al., 2015).

Au contraire, pour des taux de déformations importants et équivalents à  $\epsilon\% > 1,3.10^8 \text{ \%}\cdot\text{s}^{-1}$ , la structure en triple hélice est préservée jusqu'à des déformations équivalentes à  $\epsilon = 0,50$  (Tang et al., 2018). Le nombre de liaisons hydrogènes d'une triple hélice de collagène sous régime de tension dépend également du taux de déformation (Tang et al., 2018). Ainsi, pour des taux de déformations élevés ( $\epsilon\% > 1,3.10^8 \text{ \%}\cdot\text{s}^{-1}$ ), le nombre de liaisons hydrogènes diminue linéairement avec l'augmentation de la déformation, tandis que pour des taux de déformations intermédiaires et bas ( $\epsilon\% < 1,3.10^8 \text{ \%}\cdot\text{s}^{-1}$ ), la diminution du nombre de liaisons hydrogènes suit un modèle non linéaire (Tang et al., 2018).

Concernant les régimes de flexion, la molécule de collagène de type I, peut être considérée comme adoptant un comportement semi-flexible (Rezaei et al., 2018). La longueur de persistance évaluant la longueur maximale avant une altération du squelette carboné de la molécule est équivalente à 90 nm dans les régimes de flexion, montrant un équilibre entre les compétences de rigidité et de flexibilité (Rezaei et al., 2018). Dans les régimes longitudinaux, la longueur de persistance a été évaluée entre 10 nm et 20 nm (Camp et al., 2011; Hillgärtner et al., 2018; Lovelady et al., 2014; Sun et al., 2002), avant que la molécule de collagène n'enclenche les régimes de déformations précédemment décrits (Tang et al., 2018).

La matrice minérale est le principal agent de la réponse élastique du tissu osseux (Alijani et Vaughan, 2022). Cette prédominance de la réponse mécanique dans le domaine élastique de la matrice minérale par rapport à la matrice organique est notamment liée à l'alignement parallèle des plaquettes d'hydroxyapatites dont l'axe  $c$  est orienté entre 0 et 20° par rapport au grand axe

des molécules de collagène de type I (Alijani et Vaughan, 2022; Reznikov et al., 2018). À l'échelle des plaquettes d'hydroxyapatites, cette prédominance de la réponse élastique se traduit par un module de Young axial important, variable selon le degré de minéralisation (Alijani et Vaughan, 2022; Lin et al., 2017). Ces caractéristiques sont définies par les modes de rupture de l'interface de cohésion des plaquettes minéralisées, distincts selon le régime de charge. Ainsi, dans le cas d'une compression la rupture de la matrice interstitielle s'effectue par glissement inter plaquettes (cisaillement) tandis que dans le cas d'un régime de tension, elle s'effectue par ouverture des espaces interstitiels (Libonati et al., 2014; Samuel et al., 2014). Ces différents modes de rupture expliquent notamment la limite élastique plus élevée de la matrice minéralisée dans les régimes de compression ( $E = [55,3 - 65,1]$  GPa, Hang et Barber, 2011; Nair et al., 2013) autorisant une déformation plus importante par glissement des plaquettes minéralisées, que dans les régimes de tension ( $E = [27,0 - 39,9]$  GPa, Hang et Barber, 2011; Nair et al., 2013) dans lesquels la rupture en ouverture impliquent une rupture de l'interface inter-plaquettes plus précoce (Libonati et al., 2014; Lin et al., 2017).

La biomécanique du niveau structurel osseux IV montre la prédominance de la matrice extra-collagénique sur la matrice organique dans le maintien des compétences mécaniques dans le domaine élastique (Alijani et Vaughan, 2022). La longueur des molécule de collagène de type I joue un rôle prépondérant dans leurs régimes de déformation ce qui impactera la structuration des microfibrilles de collagène au niveau structurel suivant (Buehler, 2006). Enfin, les compétences mécaniques du tissu osseux à l'échelle macroscopique sont déjà discernables à l'échelle des molécules de collagène de type I et des empilements de plaquettes d'hydroxyapatites montrant un comportement mécanique favorable dans les régimes de compression (Alijani et Vaughan, 2022).

### **1.5. Niveau structurel V : microfibrilles de collagène et agrégats minéraux**

Le cinquième niveau structurel d'organisation du tissu osseux est celui de l'agencement des molécules de collagène de type I sous la forme de microfibrilles et de l'agglomération des plaquettes minéralisées sous formes d'agrégats (Reznikov et al., 2018).

### 1.5.1. Structure des microfibrilles de collagène de type I.

Les molécules de collagène de type I s'agglomèrent sous forme pentamérique décalée (périodicité D d'une molécule de collagène tous les 67 nm) s'enroulant de manière irrégulière dans une structure spiralée à pas droit (Orgel et al., 2006). Ce décalage des molécules de collagène au sein des microfibrilles est à l'origine des régions de *gap* et *overlap* visibles en diffraction par rayons X (Hodge et Petruska, 1963). Cet arrangement pentamérique spiralé révèle une organisation quasi-hexagonale des unités de microfibrilles en vue équatoriale (Hulmes et al., 1995). La D – périodicité des microfibrilles montre un enroulement complet ou partiel de deux molécules de collagènes au sein de la microfibrille tous les 67 nm (Orgel et al., 2006). Cette organisation est à l'origine de la délimitation de la molécule de collagène en cinq segments ; les segments D1, D2, D3 et D4 mesurant chacun 67 nm et le segment D5 mesurant environ 30 nm (= 0,46 D, Zhu et al., 2018). La SRU (*Small Repeating Unit*) d'une microfibrille représente alors l'agencement des quatre domaines D1, D2, D3, D4 (67 nm) de quatre molécules de collagène auxquelles vient s'ajouter le segment D5 (30 nm) d'une cinquième molécule de collagène pour former une période D complète de 67 nm (Orgel et al., 2006; Zhu et al., 2018). Cet agencement occasionne la superposition de cinq molécules de collagène sur 0,46 % de la périodicité D (correspondant à la longueur du segment D5 de la cinquième molécule de collagène) et la superposition de seulement quatre molécules sur 0,54 % de la périodicité D (en raison de l'absence du segment D5 de la cinquième molécule de collagène). La zone correspondant à un empilement de cinq molécules sur 0,46 D est nommée *overlap* et la zone correspondant à l'absence de la cinquième molécule de collagène sur 0,54 D est nommée *gap* (Hodge et Petruska, 1963; Orgel et al., 2006; Zhu et al., 2018).

Les mécanismes à l'origine de la structuration et de la stabilité des microfibrilles sont en partie liés à la capacité de certains acides aminés des chaînes  $\alpha$  à former des liaisons intercollagéniques autrement appelées *cross links* (Orgel et al., 2014). Ces interactions intercollagéniques covalentes suivent trois mécanismes principaux : la condensation de deux hydroxylysines sous la forme d'une déhydrolysil – norleucine après déamination oxydative de l'une des hydroxylysines (Smith-Mungo et Kagan, 1998; Yamauchi et al., 2019), la glycosylation avancée de deux hydroxylysines (Avery et Bailey, 2006) ou encore l'action d'une transglutaminase liant un résidu d'acide glutamique et un résidu lysine sous la forme d'un résidu N<sup>ε</sup>( $\gamma$ -glutamyl)lysine (Esposito et Caputo, 2005).

À l'instar des interactions hydrogènes médiées par les molécules d'H<sub>2</sub>O existantes dans les mécanismes de stabilisations intrachânes et interchânes, un large réseau interstitiel hydraté étaye le rôle des liaisons covalentes de type *cross links* (Bella, 2016). Ce réseau induit une structuration normée par des forces répulsives à très faibles distances et attractives à distances plus élevées, jouant le rôle de médiateurs entre les triples hélices de collagène formant les microfibrilles (Bella et al., 1995; Leikin et al., 1994; Okuyama et al., 1981).

### 1.5.2. Organisation des empilements de plaquettes

Les empilements de plaquettes d'hydroxyapatites s'organisent en agrégats plus importants prenant la forme de coin (*wedge-shaped*, Reznikov et al., 2018). Ces grands agglomérats mixant des plages de cristaux aciculaires et d'empilements plaquettaires minéralisés dépassent la dimension des espaces interfibrillaires et celle de la période D des microfibrilles de collagène (Reznikov et al., 2014b). Cette dernière constatation implique que ces agglomérats forment un réseau continu, à la fois extrafibrillaire et intrafibrillaire impliquant plusieurs microfibrilles de collagène (Reznikov et al., 2018). Ces agrégats de minéralisation coïncident avec les dimensions moyennes des espaces extrafibrillaires (200 nm à 300 nm), l'agrégation des unités minéralisées d'hydroxyapatites seraient ainsi limitées dans leurs dimensions longitudinales par le confinement spatial des espaces extrafibrillaires (Reznikov et al., 2018). Ce modèle de croissance des agrégats minéraux d'hydroxyapatites semble être confirmé par la croissance post-mortem des minéraux d'hydroxyapatites dans un contexte de décomposition de la matrice organique collagénique (Wess et al., 2002).

### 1.5.3. Biomécanique au niveau structurel V

Les propriétés mécaniques des microfibrilles de collagène sont inférieures à celles des molécules de collagène isolées (Tang et al., 2018; Vesentini et al., 2013). Ce comportement mécanique est lié au mode de déformation des microfibrilles, mettant en jeu un nombre de liaisons covalentes de type *cross links* et de liaison hydrogènes moins nombreuses que les lésions interchânes et intrachânes des triples hélices de collagène isolée (Tang et al., 2018). Les microfibrilles présentent cependant un comportement mécanique non linéaire, à l'image de celui décrit pour les molécules de collagène isolées (Gautieri et al., 2010b). En effet, dans les régimes de déformation longitudinale équivalent à  $\epsilon < 0,10$ , le module de Young est estimé à E

$\approx 300$  MPa, tandis que dans les régimes de déformations plus importants ( $\varepsilon > 0,10$ ), le module de Young est estimé à  $E \approx 1,2$  GPa (Gautieri et al., 2010b). Dans les régimes de déformation faible ( $\varepsilon < 0,10$ ), la structure quasi-fractale des microfibrilles de collagène entraîne un ensemble de mécanismes moléculaires (désérialisation des molécules de collagène et glissement *via* les protéoglycanes) aboutissant à un simple désempaquetage des microfibrilles (Gautieri et al., 2010b; Vesentini et al., 2013). Ce désempaquetage se traduit par une dissipation d'énergie importante, jouant le rôle d'amortisseur viscoélastique (Nair et al., 2013; Tang et al., 2018; Vesentini et al., 2013). Dans les régimes de déformation plus élevés ( $\varepsilon > 0,10$ ), l'étirement des molécules de collagène entraîne la rigidification de la structure et l'obtention d'un module d'élasticité beaucoup plus élevé (Gautieri et al., 2010b). Les propriétés mécaniques des microfibrilles sont donc dépendantes du régime de déformation, évoluant d'un simple désempaquetage à une élongation des molécules de collagène (Gautieri et al., 2010b; Tang et al., 2018).

La limitation de la longueur des particules minéralisées au sein des espaces extrafibrillaires impacte le ratio d'aspect de la matrice minéralisée, en favorisant la distribution d'un réseau continu de « petites » unités minérales au sein d'un milieu interstitiel hydraté (Reznikov et al., 2018). Cette organisation de la matrice minérale privilégie ainsi le glissement de multiples unités minérales lors des régimes de compression, expliquant en partie le comportement mécanique prédominant de la matrice minérale par rapport à la matrice organique dans les régimes de compression (Libonati et al., 2014; Nair et al., 2013).

La biomécanique du niveau structurel osseux V confirme la prédominance de la matrice extra-collagénique sur la matrice organique dans le maintien des compétences mécaniques dans le domaine élastique (Alijani et Vaughan, 2022). De la même manière, l'agencement des empilements de plaquettes sous forme d'un réseau continu constitué de multiples unités réduites et liées par le milieu interstitiel, optimise la compétence mécanique du tissu osseux dans les régimes de compression (Libonati et al., 2014; Nair et al., 2013; Reznikov et al., 2018).

### 1.6. Niveau structurel VI : fibrilles de collagène minéralisée

Le sixième niveau structurel d'organisation du tissu osseux est celui de l'agencement des molécules des microfibrilles de collagène sous forme de fibrilles de collagènes minéralisées (Reznikov et al., 2018). Cette minéralisation des fibrilles intervient selon deux modes : celui de la minéralisation intrafibrillaire, confiné à certaines régions des fibrilles de collagène et celui



de la minéralisation extrafibrillaire formant un dense réseau minéral continu extrafibrillaire au sein de la matrice osseuse hydratée (Reznikov et al., 2018).

### 1.6.1. Structure des fibrilles de collagène de type I

Les microfibrilles interagissent *via* de nombreuses liaisons *cross-links* pour former des fibrilles concentriques de collagène (Hodge et Petruska, 1963; Perumal et al., 2008; Petruska et Hodge, 1964). Ces structures concentriques réunissant une centaine de microfibrilles présentent un diamètre variable d'environ 100 – 300 nm reproduisant l'organisation longitudinale spiralée des microfibrilles (Herr et Farndale, 2009; Perumal et al., 2008; Siadat et al., 2021). En vue équatoriale, les fibrilles présentent une organisation circulaire concentrique formée de la réunion de nombreuses unités quasi-hexagonales microfibrillaires (Herr et Farndale, 2009; Perumal et al., 2008). La conformation des microfibrilles implique que leur agencement sous forme de fibrilles ne peut s'effectuer que sous deux modèles actuellement décrits : le modèle de surface A, dans lequel les segments D5 et D4 sont présents à la surface de la fibrille de collagène (Perumal et al., 2008) et le modèle de surface B dans lequel les segments D1 constituent la surface de la fibrille (Herr et Farndale, 2009). Des modèles d'interactions surfaciques dynamiques des fibrilles semblent également pouvoir expliquer la disponibilité dépendante des conditions environnementales de certains sites de liaisons protéiques (Zhu et al., 2018). Ainsi, lors de l'agglomération sous forme de fibrilles, les microfibrilles de surface subiraient trois mouvements de conformations majeurs : une translation longitudinale du telopeptide C, un déplacement du segment D5 dans la région d'*overlap* ouvrant un espace d'interaction surfacique vers le segment D4, et une contraction de la région de *gap* vers le centre de la fibrille, augmentant le nombre de liaisons hydrogènes entre les microfibrilles au dépend de liaisons hydrogènes avec les molécules d'H<sub>2</sub>O et exposant une partie des segments D2 et D3 (Zhu et al., 2018). L'augmentation du nombre de liaisons hydrogène inter-collagéniques stabilise alors la structure des fibrilles (Zhu et al., 2018). Ces modifications de conformation joueraient un rôle important dans l'activité cellulaire, en exposant ou conservant des sites de liaisons protéiques sous une forme cryptique dans certaines conditions environnementales (Orgel et al., 2011, 2009; Zhu et al., 2018). L'exposition du segment D4 à la surface des fibrilles suite au mouvement de conformation du segment D5 libérerait ainsi les sites de liaisons de nombreuses protéines majeures dans la régulation du milieu matriciel : métalloprotéinases (collagénolyse), protéine acide sécrétée riche en cystéine (SPARC, assemblage et régulation de

la synthèse de la matrice organique), domaine récepteur à la discoidine (interaction cellule – matrice), phosphorine (minéralisation), fibronectine (réticulation) et intégrine (interaction cellule – matrice, Zhu et al., 2018).

Les fibrilles, par leurs interactions de surface, sont à la base des phénomènes de réticulation de la matrice organique (Zhu et al., 2018). Le taux de réticulation important des fibrilles de collagène de type I dans le tissu osseux rend difficile l'observation de fibrilles isolées dans des échantillons d'os (Reznikov et al., 2018). Il a ainsi pu être mis en évidence qu'au-delà d'une longueur de 200 nm, les fibrilles du tissu osseux avaient tendance à se réunir ou à se séparer des fibrilles adjacentes, en créant un réseau tridimensionnel complexe (Rezaei et al., 2018). Ce complexe réseau fibrillaire collagénique tridimensionnel offre alors un environnement de liaison et de communication essentiel entre les différentes unités du tissu osseux : cellules, minéraux, protéines collagéniques et protéines non collagéniques (Clarke, 2008; de Wildt et al., 2019).

### 1.6.2. Modèles de minéralisation intrafibrillaire et extrafibrillaire

La minéralisation de la matrice organique s'effectue à la fois au sein des espaces de confinement extrafibrillaires, mais également dans des zones privilégiées de précipitation minérale intrafibrillaires (McNally et al., 2012; Reznikov et al., 2018, 2014b).

Dans les espaces intrafibrillaires, le modèle conventionnel d'empilement multiples de plaquettes au sein des régions de *gap* (modèle dit du *deck of cards*, Landis et al., 1996) ne coïncide pas avec les observations plus récentes d'empilement restreint de deux à quatre plaquettes (*cf* 1.4.2) selon une orientation axiale *c* majoritairement parallèle aux grands axes des microfibrilles de collagène de type I (Jee et al., 2010; Reznikov et al., 2018). La localisation de ces espaces de minéralisation intrafibrillaires correspond pourtant bien à la région de *gap*, dans laquelle la vue équatoriale d'une fibrille de collagène de type I montre des canaux nanoporeux rectangulaires régulièrement espacés ménagés au sein de l'agencement des microfibrilles, non visibles dans les régions d'*overlap* (Mann, 1988; Silver et Landis, 2011; Xu et al., 2015). L'existence de ces nanopores comme espace de minéralisation a, en effet, pu récemment être mise en évidence par techniques de diffraction par rayons X (Xu et al., 2020, 2018). Un modèle alternatif de minéralisation de l'hydroxyapatite intrafibrillaire est alors actuellement proposé, en accord avec les observations récentes de la conformation du réseau minéralisé d'hydroxyapatites (Reznikov et al., 2018; Xu et al., 2020, 2018). Dans ce modèle,

les ions  $\text{Ca}^{2+}$  sont d'abord attirés électrostatiquement dans les nanopores des régions *gap* par les charges négatives des chaînes latérales des résidus acide aspartique ou acide glutamique en position  $X_{aa}$  ou  $Y_{aa}$  (Xu et al., 2018). Cette première fixation conduit à l'attraction des ions  $\text{PO}_4^{3-}$  qui vont former avec les ions  $\text{Ca}^{2+}$  un réseau ionique maintenu par les forces électrostatiques (Xu et al., 2018). L'extension de ce réseau entraîne la nucléation sous forme de phosphate de calcium amorphe du réseau ionique  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{PO}_4^{3-}$  (Xu et al., 2018) *via* le mécanisme des *clusters* ioniques de Posner (*cf* 1.2.2; Posner et Betts, 1975; Roohani et al., 2021). Le confinement des *clusters* de Posner et leur transformation cristalline ultérieure au sein des nanopores collagéniques contraint la croissance minérale dans une direction préférentielle, correspondant à celle de l'axe *c* du cristal d'hydroxyapatite osseuse (Xu et al., 2020). Les *clusters* de Posner non cristallisés et les *nuclei* cristallisés d'hydroxyapatites mal orientés au sein des nanopores sont éliminés par effet de mûrissement (Ostwald, 1897) ou par fusion avec un cristal en formation adjacent (Xu et al., 2020). Les plaquettes d'hydroxyapatites poursuivent ensuite leur minéralisation jusqu'à se tordre légèrement en suivant la structure tridimensionnelle spiralée de la fibrille de collagène et atteindre une zone d'*overlap* dans laquelle la cinquième molécule de collagène de la microfibrille prend la place du nanopore de minéralisation (Xu et al., 2020). La minéralisation finale de la fibrille de collagène montre finalement des plaquettes d'hydroxyapatites légèrement spiralées, dont l'axe *c* est parallèle à la conformation spiralée de la fibrille de collagène de type I (Reznikov et al., 2018; Xu et al., 2020, 2018).

La dimension des nanopores varient le long de la région de *gap* et présente ainsi deux régions distinctes dans ce nouveau modèle de minéralisation intrafibrillaire (Xu et al., 2020, 2018). Dans les régions visibles en microscopie électronique a3, a2, a1, e1 et e2 (zone N – terminale de la région *gap*), les nanopores sont par des dimensions uniformes, tandis que les régions d et c3 (zone N – terminale de la région *gap*) sont caractérisées par des dimensions non uniformes des nanopores variant de 1,8 nm à 4,0 nm (Xu et al., 2018). La tortuosité du réseau de nanopores des régions d et c3 pourrait alors entraîner une précipitation des éléments minéraux moins rapide, notamment dans le cadre de *clusters* dont la taille dépasse 1,8 nm (Xu et al., 2018). Cette structure nanoporeuse aurait également la capacité de filtrer le passage de certaines protéines non collagéniques promotrices ou inhibitrices de la minéralisation (Toroian et al., 2007). Cela serait notamment le cas pour l'ostéocalcine (promotrice), dont les dimensions, dans des conformations spécifiques, avoisinent les 1,4 nm, autorisant une diffusion nanoporeuse

(Toroian et al., 2007; Xu et al., 2018). Au contraire, la taille de la fêtuine (inhibitrice) ne permettait pas sa diffusion intrafibrillaire *via* le réseau nanoporeux (Xu et al., 2018).

En dehors du simple *template* de confinement formé par les nanopores des régions de *gap*, certaines caractéristiques de ces milieux confinés pourraient être à l'origine de la précipitation et de la nucléation facilitée des ions  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{PO}_4^{3-}$  dans ces régions (Xu et al., 2018). Ainsi, le confinement des nanopores impacterait la densité de l'eau interstitielle ( $1,0 \text{ g.cm}^{-3}$  dans les régions non confinées contre  $0,7 \text{ g.cm}^{-3}$  dans les nanopores, Xu et al., 2018). Cette densité plus faible de l'eau interstitielle des nanopores réduirait le coût enthalpique de dissolution des éléments solides hydratés amorphes, favorisant ainsi la minéralisation phosphocalcique locale (Xu et al., 2018).

La minéralisation des espaces extrafibrillaires est confinée dans ces dimensions longitudinales par le volume des espaces intercollagéniques dont la dimension maximale n'excède pas 200 – 300 nm (Reznikov et al., 2018). La croissance des cristaux aciculaires des espaces extrafibrillaires est donc limité par l'orientation longitudinale des fibrilles de collagène (Reznikov et al., 2018). À partir des zones de minéralisation intrafibrillaires, les cristaux aciculaires forment alors trois motifs dans les zones de minéralisation extrafibrillaires, dépendant du plan d'observation (Reznikov et al., 2018). Ces motifs filamenteux (plan d'observation longitudinal des fibrilles), en rosettes (plan d'observation transversal des fibrilles) et dentelés (plan intermédiaire d'observation), révèlent la structure de minéralisation des espaces extrafibrillaires (Doyle et al., 2023; Reznikov et al., 2018). Les cristaux aciculaires d'environ 100 nm sont projetés depuis les régions de *gap* vers l'espace extrafibrillaire où ils suivent l'axe de la fibrille en s'en écartant d'environ  $20^\circ$  le long d'une légère courbure avant de rejoindre à nouveau une région de *gap* plus éloignée (Reznikov et al., 2018). Cette légère courbure crée un espace supplémentaire de minéralisation pour une fibrille adjacente (Reznikov et al., 2018). Les cristaux s'assemblent ensuite latéralement en plaquettes légèrement courbées dont la réunion autour d'une ou plusieurs fibrilles crée un réseau dense et continu de minéralisation (Reznikov et al., 2018). Les motifs dentelés visibles dans les plans intermédiaires d'observation reflètent la complexité du réseau minéralisé, entourant et liant les nombreuses ramifications du réseau collagénique (Reznikov et al., 2018). En s'appuyant sur l'orientation du réseau collagénique, le réseau minéralisé mime la structure spiralée des fibrilles, dans un schéma quasi-fractal d'organisation (Reznikov et al., 2018).

### 1.6.3. Biomécanique au niveau structurel VI

Le comportement mécanique des fibrilles de collagène suit les principes mécaniques des niveaux structurels inférieurs. Ainsi, l'hydratation du milieu impacte positivement la réponse mécanique des fibrilles, effet visible par la réduction du module d'indentation dans le cadre d'un test sur une fibrille hydratée (Andriotis et al., 2018, 2015; Grant et al., 2009, 2008). L'hydratation des fibrilles augmente la disponibilité des liaisons hydrogènes liant les microfibrilles mais a également pour effet d'augmenter légèrement le volume des espaces inter-microfibrillaires (Andriotis et al., 2018, 2015; Grant et al., 2009, 2008). Cette augmentation de volume se traduit par une plus grande liberté de déempaquetage des microfibrilles, se matérialisant alors par une plus grande compliance de la fibrille dans les régimes de compression induisant une baisse importante du module d'indentation (Andriotis et al., 2023; Fullerton et Rahal, 2007).

La modification du comportement mécanique des molécules de collagène en fonction du taux de déformation, décrite par Tang et al. (2018) dans les régimes de tension, est également retrouvée au niveau structurel de la fibrille de collagène dans les régimes de compression. En effet, la vitesse d'indentation impacte négativement les propriétés mécaniques des fibrilles de collagène, ce qui est observé par l'augmentation du module d'indentation dans les régimes de vitesse élevée (Baldwin et al., 2014). Pour de tels régimes de déformation, les mécanismes de déempaquetage des molécules de collagène n'ont pas lieu, occasionnant une augmentation de la rigidité du matériau et un risque de fracture intercollagénique plus important (Andriotis et al., 2023; Baldwin et al., 2014).

Les propriétés mécaniques des fibrilles de collagènes peuvent également être influencée par le nombre de cycles de chargements (Liu et al., 2018). En effet, des déformations résiduelles persistantes à la suite de chargement dans des régimes de déformations faibles (Iqbal et al., 2019; Shen et al., 2008; van der Rijt et al., 2006; Yang et al., 2012; Zitnay et al., 2017). Ces déformations résiduelles des microfibrilles pourraient entraîner une augmentation d'environ 70% de la résistance mécanique dans certaines conditions et impactent positivement les propriétés mécaniques des fibrilles dès le premier cycle de chargement (Liu et al., 2018). Ces propriétés mécaniques dépendantes du taux de déformation et du nombre de charges caractérisent un fonctionnement non linéaire et viscoélastique des fibrilles de collagène (Andriotis et al., 2023). Ce comportement viscoélastique proviendrait des possibilités de glissement intermoléculaire *via* l'eau interstitielle et de réarrangement des liaisons hydrogènes

entre les microfibrilles constituant la fibrille de collagène (Shen et al., 2011; Silver et al., 2002). Ce modèle de comportement mécanique viscoélastique dépendant du temps expliqué par un glissement intermoléculaire par rupture et reformation de liaisons hydrogènes en milieu hydraté (Gautieri et al., 2012, 2009; Ghodsi et Darvish, 2015; Shen et al., 2011; Silver et al., 2002) est notamment en accord avec des modèles précédents de dépendance temporelle de la mécanique des liaisons hydrogènes (Bell, 1978).

Les fibrilles de collagène, à l'image des molécules de collagène de type I, présentent donc un comportement mécanique non linéaire, viscoélastique et anisotrope favorisant les régimes de déformations en tension dans l'axe de la fibrille (Andriotis et al., 2023; Gautieri et al., 2012; Nair et al., 2013; Vesentini et al., 2013). Ces propriétés mécaniques initiales de la matrice organique vont être modulées et optimisées par les phénomènes de biominéralisation (Ping et al., 2022).

La biominéralisation aurait pour premier effet d'engendrer un environnement de précontraintes au sein de la matrice osseuse (Ping et al., 2022). L'expulsion de l'eau au sein des espaces de minéralisation intrafibrillaire par des minéraux d'hydroxyapatite osseuse, par effet d'équilibre osmotique et électrique (effet Gibbs – Donnan, Niu et al., 2017) ou par transport capillaire (Olszta et al., 2007) créerait ainsi des contractions locales des fibrilles de collagènes pouvant atteindre 2% de la longueur des fibrilles (Ping et al., 2022). Ces contractions sont comparables à celles observées lors de la modification des propriétés mécaniques de fibrilles de collagène déshydratées (Andriotis et al., 2018, 2015; Grant et al., 2009, 2008; Masic et al., 2015). La contraction des fibrilles entraîne une déformation compressive de la face (100) ( $\epsilon_{\text{axe } c} = -0.033\%$  ;  $\epsilon_{\text{axe } a} = -0.063\%$ ) et une elongation de la face (001) ( $\epsilon_{\text{axe } c} = 0.049\%$  ;  $\epsilon_{\text{axe } a} = 0.056\%$ ) des cristaux de la phase minérale intrafibrillaire (Ping et al., 2022). Cette précontrainte compressive minérale atteindrait des valeurs équivalentes à 0,8 GPa pour les plaquettes d'hydroxyapatites osseuses (Bertinetti et al., 2015).

L'hydratation du milieu, à l'image du comportement rapporté pour les fibrilles de collagène isolées, impacte positivement le comportement mécanique des fibrilles de collagène minéralisée (Maghsoudi-Ganjeh et al., 2020). Ainsi, dans les régimes de compression et de tension, la matrice osseuse hydratée montre des liaisons d'interfaces entre la phase minérale et la phase organique plus labile mais plus tenace lors de la déformation que celles de la matrice osseuse déshydratée (Maghsoudi-Ganjeh et al., 2020). Le comportement de cette interface explique en partie la mécanique favorable du tissu osseux face aux cycles de répétitions de charge (Maghsoudi-Ganjeh et al., 2020). En effet, en mode de charge cyclique, les zones de

microfractures de l'interface sont le siège d'une réorganisation des liaisons hydrogènes (Gautieri et al., 2009) et des liaisons médiées par les protéines non collagéniques (liaisons dites « sacrificielles », Hansma et al., 2005) aboutissant à la conservation des mécanismes de dissipation d'énergie au fur et à mesure des chargements (Maghsoudi-Ganjeh et al., 2020).

Le module d'élasticité des fibrilles de collagène minéralisées atteint 1 – 3 GPa (Hang et Barber, 2011; Nair et al., 2013). Dans une analyse par éléments finis, le module d'élasticité de la matrice extrafibrillaire atteint 27,0 – 39,9 GPa dans les régimes de tension et 55,3 – 65,1 GPa dans les régimes de compression (Lin et al., 2017). Le comportement mécanique de la matrice extrafibrillaire est ainsi prépondérant par rapport à celui des fibrilles de collagène minéralisées dans le cadre de déformation survenant dans le domaine élastique (Lin et al., 2017). Ce comportement est également reproduit dans une analyse par éléments finis d'un chargement en tension ( $\epsilon_{33} = 0,1 \%$ ) des constituants de la matrice extrafibrillaire, montrant que la contrainte en tension maximale ( $S_{33}$ ) est située au centre des cristaux d'hydroxyapatites, les fibrilles de collagène jouant le rôle de transfert d'énergie entre les différentes phases minérales (Alijani et Vaughan, 2022). L'agencement quasi-parallèle des plaquettes d'hydroxyapatites extrafibrillaires le long de l'axe de charge est alors décisif dans ce rôle de dissipation de l'énergie de chargement (Alijani et Vaughan, 2022). La rigidité du tissu osseux dans les régimes de déformation élastique serait alors majoritairement issue de l'organisation et de la minéralisation importante de la matrice extrafibrillaire (Alijani et Vaughan, 2022; Lin et al., 2017). Dans ces régimes élastiques, les fractures d'interface organique – minérale (glissement ou ouverture) expliquent la plus grande compliance du tissu osseux dans les régimes de compression que dans les régimes de tension (Alijani et Vaughan, 2022; Lin et al., 2017).

Au contraire, dans les régimes de déformations post – élastiques, les contraintes maximales sont réparties au sein des fibrilles de collagène minéralisée (Lin et al., 2017). Après fracture définitive de l'interface extrafibrillaire – fibrille de collagène de type I, les fibrilles de collagène se déforment sous l'effet de la charge et transfèrent l'énergie de chargement aux plaquettes d'hydroxyapatites intrafibrillaires, expliquant l'augmentation de la contrainte dans les zones minérales pour des régimes de déformations importants (Lin et al., 2017).

La biomécanique des fibrilles de collagène minéralisées et de leur environnement extrafibrillaire définit le comportement mécanique du tissu osseux à l'échelle structurale de l'organe, à savoir un tissu compétent dans les régimes de compression et dans lequel le taux de minéralisation et l'hydratation du milieu jouent un rôle prépondérant dans ses capacités de

résilience (Lin et al., 2017). Les niveaux structurels supérieurs par la répétition de motifs quasi – fractaux renforcent ces capacités de rigidité et de résilience (Reznikov et al., 2014a).

### 1.7. Niveau structurel VII : modes d'organisation fibrillaires

Le septième niveau structurel d'organisation du tissu osseux est celui de l'agencement des fibrilles de collagène selon deux modes d'agencements : ordonnés et désordonnés (Reznikov et al., 2018).

#### 1.7.1. Structures des motifs d'organisation fibrillaires

L'organisation fibrillaire suit deux modes d'agencements distincts au sein des lamelles osseuses corticales et trabéculaires : un agencement par motifs ordonnés et orientés et un agencement de motifs désordonnés, non orientés (Reznikov et al., 2015, 2014b, 2014a). L'agencement ordonné traduit l'assemblage de fibrilles de collagènes sous forme de faisceaux, dans lesquels les fibrilles sont parallèles (Reznikov et al., 2014b). Au sein de ces motifs ordonnés d'organisation, la  $D$  – périodicité de deux fibrilles adjacentes est équivalente : les *gap* et *overlap* d'une microfibrille correspondent à ceux de la fibrille coalescente (Reznikov et al., 2015). Cette phase ordonnée forme environ 80 % du volume lamellaire (Reznikov et al., 2015, 2014b).

Entre ces fibrilles coalescentes, ordonnées et orientées, un réseau continu de fibrilles et de matériel extrafibrillaire forme l'agencement en motifs désordonnés (Ascenzi et Lomovtsev, 2006; Marotti, 1993; Reznikov et al., 2015, 2014b). Cette phase est constituée d'une importante quantité de matériel extrafibrillaire et d'un réseau de fibrilles de collagènes individuelles ne présentant pas d'orientation préférentielle (Reznikov et al., 2015, 2014b).

La densité fibrillaire moins importante de la phase désordonnée lui confère des propriétés mécaniques plus isotropique et compliant que la phase ordonnée, hautement anisotrope (Reznikov et al., 2015).

#### 1.7.2. Biomécanique au niveau structurel VII

L'agencement des fibrilles de collagène selon des motifs ordonnés et désordonnés implique l'existence de deux phases dont les propriétés mécaniques divergent aux niveau structurels



supérieurs (Reznikov et al., 2015, 2014b). Ainsi, l'alignement latéral des fibrilles augmentent le nombre de liaisons interfibrillaires et par conséquent la rigidité des motifs ordonnés dans les régimes de charges axiaux, conférant un caractère hautement anisotropique à ce mode d'organisation (Lin et al., 2017; Reznikov et al., 2015). Au contraire, la moindre compacité fibrillaire et l'agencement isotropique des fibrilles au sein des motifs désordonnés confère à ce mode d'organisation un comportement mécanique dont les compétences sont plus équilibrées selon l'axe de chargement, au détriment d'une rigidité moins importante (Reznikov et al., 2015). La détection exclusive du réseau de *canaliculi* ostéocytaire au sein de la phase désordonnée, dont l'isotropie et la moindre rigidité prédisposent à des déformations plus précoces en cas de chargement, pourrait également constituer un mécanisme efficace de mécanodétection (Reznikov et al., 2015).

### 1.8. Niveau structurel VIII : fibres de collagènes des motifs ordonnés

Le huitième niveau structurel d'organisation du tissu osseux est celui de l'agglomération des fibrilles de collagènes minéralisées sous forme de fibres ou faisceaux de collagène (Reznikov et al., 2018).

#### 1.8.1. Structure des fibres de collagène de type I

Le mode d'agencement ordonnés des fibrilles correspond à une organisation sous forme de fibres de collagènes dans lesquelles l'agglomération latérale par *cross linking* des fibrilles fait correspondre les régions de *gap* et d'*overlap* des fibrilles adjacentes (Reznikov et al., 2014b). Ces rassemblements fibrillaires forment alors des structures cylindriques d'environ 2 – 3  $\mu\text{m}$  de diamètre, présentant des espaces de coalescence constitués de fibrilles transversales isolées entre chaque fibrille alignée formant la fibre de collagène (Reznikov et al., 2014b, 2014a). Les interstices inter-fibres de chaque couche sont constituées d'une matrice de motifs fibrillaires désordonnés sans orientation préférentielle (Reznikov et al., 2015, 2014b).

L'alignement des fibrilles au sein des fibres de collagène montre un enroulement spiralé à pas large, donnant à la fibre de collagène une forme de « corde » (Reznikov et al., 2015, 2014b, 2014a; Wagermaier et al., 2006). Des variations de pas ont également pu être observées selon

la proximité des relations entretenues avec la phase de motifs désordonnés (Reznikov et al., 2015, 2014b).

### 1.8.2. Biomécanique au niveau structurel VIII

La spiralisation des fibres de collagènes, issues des compétences d'agglomération fibrillaire des molécules de collagène, entraîne une rigidification de la structure osseuse au sein de la phase de motifs ordonnés par augmentation du nombre de liaisons interfibrillaires (Reznikov et al., 2015). Dans un modèle où la matrice extrafibrillaire minéralisée subit les régimes de contraintes maximales dans le cadre des déformations élastiques et la phase fibrillaire joue un rôle prépondérant dans la dissipation de l'énergie mécanique post – élastique (Lin et al., 2017), la combinaison de la spiralisation des fibres de collagène et de l'agencement en motifs quasi – fractaux est un facteur majeur de la résilience mécanique osseuse (Reznikov et al., 2015). Cette spiralisation rejoint également le modèle de minéralisation intrafibrillaire présentant l'empilement des plaquettes d'hydroxyapatites sous une forme spiralée dans les zones de *gap* des microfibrilles (Xu et al., 2020, 2018, 2015). Le comportement mécanique des fibres de collagène serait ainsi lié à la dimension longitudinale et donc adapté aux régimes de compression et de tension (Lin et al., 2017; Reznikov et al., 2018, 2015). Dans la définition d'un matériau composite, les fibres de collagène joueraient alors le rôle de fibres de renforcement anisotropiques (compression et tension) tandis que la phase désordonnée assurerait un rôle de matrice isotropique, garantissant la cohésion de la structure dans les régimes de flexion et cisaillement (Reznikov et al., 2015).

Dans le cadre de l'étude de la biomécanique des fractures osseuses, le niveau structurel VIII endosse le rôle de pivot des mécanismes de protection du tissu osseux (Sabet et al., 2016). En effet, les mécanismes de prévention des fractures du tissu osseux peuvent être décrits comme un couplage entre des mécanismes intrinsèques d'augmentation de la résistance structurelle du tissu face à l'initiation et à la propagation des fissures et des mécanismes extrinsèques de protection, augmentant la ténacité de la zone de fissure (Launey et al., 2010; Ritchie et al., 2009). Les mécanismes intrinsèques interviennent donc en amont du front de fracture et les mécanismes extrinsèques suite à la propagation du front de fracture (Sabet et al., 2016). Le rôle pivot de la structuration osseuse au niveau structurel VIII intervient alors dans le déclenchement de ces différents mécanismes. Dans le cadre de la propagation de fractures inférieures à 1  $\mu\text{m}$ , les mécanismes intrinsèques prédominent et interviennent dans les niveaux structurels

inférieurs en dissipant l'énergie de charge jusqu'au régime de déformation plastique avant rupture (Launey et al., 2010; Ritchie et al., 2009; Sabet et al., 2016). Ce sont les mécanismes déjà décrits précédemment, à savoir : désérialisation des chaînes  $\alpha$  et désempaquetage des molécules de collagène de type I, des microfibrilles et des fibrilles de collagène par glissement interchaînes issus des ruptures et réarrangements hydrogènes *via* le mécanismes des liaisons sacrificielles (Andriotis et al., 2023; Gautieri et al., 2012; Hansma et al., 2005; Liu et al., 2018; Maghsoudi-Ganjeh et al., 2020; Tang et al., 2018; Vesentini et al., 2013; Zhou et al., 2015) et glissement des plaquettes d'hydroxyapatites au sein de la matrice extrafibrillaire (Alijani et Vaughan, 2022; Libonati et al., 2014; Samuel et al., 2014). Au-delà de cette frontière limite de 1  $\mu\text{m}$ , l'échec des mécanismes intrinsèques et la rupture des interfaces entre les phases organiques et minérales (Lin et al., 2017) annonce la prédominance des mécanismes extrinsèques dans la prévention de la propagation des fractures (Sabet et al., 2016). Ces mécanismes extrinsèques contrôlent uniquement la croissance du front de fracture et sa trajectoire (Launey et al., 2010; Ritchie et al., 2009; Ural et Vashishth, 2014). Ces mécanismes extrinsèques de prévention de la propagation des fractures sont majoritairement liés à l'organisation structurale des niveaux supérieurs (IX, X, XI, XII) et comprennent : la déflexion des fractures, la direction contrainte de la propagation du front de fracture et les mécanismes de pontage (Sabet et al., 2016). Ces mécanismes extrinsèques seront alors notamment liés à la structure particulière des lamelles osseuses, alternant des phases anisotropiques rigides et isotropiques plus compliantes, puis aux niveaux structurels supérieurs, aux discontinuités du tissu osseux : lignes cémentaires, empilement lamellaires, système haversien et ostéons (O'Brien et al., 2005; Reznikov et al., 2015).

### 1.9. Niveau structurel IX : organisation en lamelles osseuses

Le neuvième niveau structurel d'organisation du tissu osseux est celui de l'organisation des motifs ordonnés et désordonnés des fibrilles de collagène en couches lamellaires (Reznikov et al., 2018).

#### 1.9.1. Organisation des lamelles osseuses

L'assemblage latéral d'un motif ordonné de fibrilles de collagènes sous forme de fibres ou de faisceaux et de motifs désordonnés interstitiels forme une lamelle osseuse d'environ 6  $\mu\text{m}$

d'épaisseur (Reznikov et al., 2014a; Rodriguez-Palomo et al., 2023). Ces structures lamellaires organisées en couches présentent des caractéristiques communes et sont très peu variables selon le type d'os (immature « tissé », cortical ou trabéculaire) étudié (Reznikov et al., 2015, 2014b). Les lamelles d'os cortical sont ainsi observées sous forme de couches alternées dans lesquelles les fibres de collagène sont orientées selon le grand axe de l'organe osseux (Reznikov et al., 2014b). Entre chaque couche, l'orientation préférentielle des fibres de collagène varie selon un angle de  $45 - 80^\circ$  (Reznikov et al., 2014b). Les espaces interstitiels entre chaque fibre de collagène d'une même couche et entre chaque couche forment une matrice continue de motifs désordonnés dans laquelle des fibrilles de collagène isolées peuvent adopter une orientation préférentielle transverse par rapport au grand axe de l'os (Reznikov et al., 2014b; Rodriguez-Palomo et al., 2023). Cette matrice continue de motifs désordonnés abrite le réseau des *canaliculi* ostéocytaires, l'exposant à des déformations plus importantes et plus précoces en cas de chargement en raison de l'isotropie et de la moindre rigidité de la phase désordonnée par rapport à la phase ordonnée (Reznikov et al., 2015).

Les lamelles d'os trabéculaire présentent une organisation quasi-équivalente (Reznikov et al., 2015). L'orientation préférentielle des fibres de collagène suit le grand axe de la structure trabéculaire, notamment chez les jeunes sujets (Reznikov et al., 2015). L'orientation d'une couche divergente de fibres ordonnées de collagène par rapport à une couche dont l'axe préférentiel est orientée selon le grand axe de la structure trabéculaire varie selon deux types d'angulation :  $30 - 40^\circ$  et  $60 - 70^\circ$  (Reznikov et al., 2015). Cette angulation est également observée au niveau structurel supérieur dont les angles moyens inter-trabéculaires varient de  $30 - 40^\circ$  et de  $60 - 70^\circ$  (Reznikov et al., 2015). Ainsi, lors des bifurcations trabéculaires, chaque trabécule possède une série de lamelles osseuses dont l'orientation des fibres de collagènes suit la direction de la bifurcation trabéculaire (Reznikov et al., 2015).

La répétition de motifs quasi – fractaux est également observée au niveau structurel supérieur : spiralisation de l'os cortical et assemblage de spiralisation et motifs tétraédriques pour l'os trabéculaire (Reznikov et al., 2015; Rodriguez-Palomo et al., 2023). Notons que pour l'os immature « tissé » (*woven bone*), l'organisation structurale ne dépasse pas le niveau IX, se limitant à un empilement lamellaire (Reznikov et al., 2018, 2015; Rodriguez-Palomo et al., 2023).

### 1.9.2. Biomécanique au niveau structurel IX

Les lamelles osseuses montrent une organisation générale assimilable à celle d'un matériau composite contreplaqué (*plywood – like*), alternant des phases hautement anisotropiques et des phases moins rigides et plus isotropiques (Reznikov et al., 2015; Rodriguez-Palomo et al., 2023). Le nombre d'éléments ordonnés au sein des lamelles influencerait notamment de manière positive la ténacité et la déformation plastique avant rupture, en agissant comme des éléments protecteurs de l'extension des fractures (Alijani et Vaughan, 2024). La taille et la forme des plaquettes d'hydroxyapatites influencent fortement la ténacité finale des lamelles osseuses dans la même étude de simulation RVE (*damage-based Representative Volume Elements*, Alijani et Vaughan, 2024). En effet, l'organisation en plaquettes de l'hydroxyapatite osseuse implique une direction contrainte de la propagation des fissures, traversant les plaquettes au module d'élasticité élevé ( $E_c = [15,1 - 65,1]$  GPa, Casari et al., 2021; Hang et Barber, 2011; Kochetkova et al., 2021; Nair et al., 2013; Rho et Pharr, 1999; Spiesz et al., 2013) et réduisant ainsi la croissance du profil de fracture (Alijani et Vaughan, 2024). Le mécanisme déterminant de fracture sous charge axiale serait ainsi celui d'une décohésion entre la phase ordonnée et désordonnée des lamelles osseuses aboutissant à des profils de fractures rugueux (Alijani et Vaughan, 2024; Casari et al., 2021). L'orientation préférentielle des fibres de collagène et des lamelles selon le grand axe de l'organe osseux au sein des structures corticales et des trabécules dans l'os trabéculaire expliquent alors une partie des compétences mécaniques osseuses et de leur répartition au sein de ces deux types d'os (régime de compression majoritairement favorable au sein de l'os compact et adaptation conséquente, Rodriguez-Palomo et al., 2023).

### 1.10. Niveau structurel X : ostéons et paquets lamellaires

Le dixième niveau structurel d'organisation du tissu osseux est celui de l'organisation des lamelles osseuses par empilements au sein de l'os trabéculaire et sous forme d'ostéons au sein de l'os cortical (Reznikov et al., 2018).

### 1.10.1. Organisation lamellaire de l'os cortical : les ostéons

L'organisation des lamelles osseuses au sein de l'os cortical suit un schéma d'empilement concentrique centré sur un canal neurovasculaire central : le canal de Havers (Cooper et al., 1966; Havers, 1691). Ces unités concentriques, d'un diamètre d'environ 100 – 300  $\mu\text{m}$  sont nommés ostéons (Cooper et al., 1966; Havers, 1691; Yamada et al., 2014). Les ostéons primaires, issus des mécanismes de modelage durant la croissance et le développement osseux sont formés par encapsulation de capillaire sanguins par les lamelles osseuses immatures (Stover et al., 1992). Cette encapsulation dirige la future structure ostéonique dans laquelle le canal de Havers est tapissé d'anciens ostéoblastes sécréteurs de la matrice osseuse organique (ostéoïde) convertis en cellules bordantes à la suite du dépôt concentrique et de la minéralisation des lamelles osseuses (Matic et al., 2016). Le diamètre approximatif du canal neurovasculaire central de Havers est estimé à 40  $\mu\text{m}$  (Skedros et al., 2013). En coupe transversale, les ostéons primaires présentent ainsi des lamelles osseuses disposées en anneaux concentriques (Doube, 2022). En coupe longitudinale, les lamelles osseuses sont parallèles au canal de Havers, tout en ménageant une alternance des motifs ordonnés des fibrilles de collagènes entre chaque lamelle (Doube, 2022; Reznikov et al., 2014b). Chaque ostéon est individualisé des lamelles osseuses interstitielles et périphérique et des ostéons adjacents par une paroi minéralisée nommée ligne cémentaire ou paroi cémentaire (Obata et al., 2020). Les ostéocytes issus de l'encapsulation des ostéoblastes sécréteurs dans la matrice ostéoïde sont observés au sein de structures lacunaires des lamelles osseuses concentriques, nommées lacunes ostéocytaires (Dallas et al., 2013; Dallas et Bonewald, 2010). Ces lacunes ostéocytaires et le réseau canaliculaire qui leurs sont associées sont confinées à la phase de motifs désordonnés des lamelles osseuses (Reznikov et al., 2014b). La morphologie en fuseau des ostéocytes, efficace dans les fonctions de mécanodétection, serait également liée au même type de contrainte spatiale alternant des phases ordonnées et désordonnées au sein des lamelles osseuses (Hashimoto et al., 2023). Les porosités ostéocytaires peuvent représenter jusqu'à 1,45 % du volume total d'un échantillon osseux et forment un réseau dense et continu (79 connexions canaliculaires pour une lacune ostéocytaire en moyenne, Yu et al., 2020).

Les ostéons secondaires représentent l'équivalent des ostéons primaires dans les mécanismes de remodelage osseux post-développement (Parfitt, 1994). Leur structuration implique la coordination de multiples fonctions cellulaires (dégradation du tissu osseux, sécrétion de la matrice ostéoïde, progression directionnelle, minéralisation de la matrice ostéoïde), portées par

un ensemble cellulaire unique : l'unité multicellulaire (BMU : *Basic Multicellular Unit*, Parfitt, 1994). La BMU est constituée d'un front de progression ostéoclastique en charge de la dégradation de la matrice osseuse minéralisée : le cône de progression (*cutting cone*), et d'une « ligne arrière » ostéoblastique de synthèse de la matrice ostéoïde : le cône de fermeture (*closing cone*, Parfitt, 1994). Ces deux cônes cellulaires encapsulent un capillaire sanguin et sont suivis d'un front de minéralisation de la matrice ostéoïde sous forme de lamelles coniques encastrées (Doube, 2022). Contrairement aux ostéons primaires, les ostéons secondaires montrent ainsi une déposition concentrique de cônes de lamelles osseuses d'environ  $4 - 5^\circ$  (Doube, 2022). En coupe transversale, la visualisation de la structure sous forme d'anneaux concentriques lamellaires ne diffère donc pas de celle des ostéons primaires (Doube, 2022). Néanmoins, en coupe longitudinale, les lamelles osseuses montrent une morphologie en cônes empilés dans lesquels chaque cône présente une alternance de l'orientation des motifs fibrillaires ordonnés par rapport au cône suivant (Doube, 2022; Reznikov et al., 2015). Le ratio d'ostéons primaires par rapport au nombre d'ostéons secondaires décroît avec l'âge de l'individu, notamment dans les zones présentant un remodelage actif (Doube, 2022). Ces variations structurelles des ostéons pourraient impacter les compétences mécaniques de ce schéma d'organisation lamellaire (Doube, 2022). De la même manière, l'organisation différenciée des lamelles osseuses dans l'os cortical et trabéculaire impliquent des fonctionnements biomécaniques différents (structure dense périphérique *versus* structure réticulée interne, Reznikov et al., 2018)

### 1.10.2. Organisation lamellaire de l'os trabéculaire : paquets lamellaires

L'agencement des lamelles osseuses au sein de l'os trabéculaire s'effectue sous forme de « paquets » de lamelles parallèles, correspondant à un front de déposition ostéoblastique commun (Fratzl et Weinkamer, 2007). Les paquets lamellaires sont délimités à leur périphérie par des lignes cémentaires (Choi et Goldstein, 1992). Les paquets lamellaires les plus récents issus du remodelage osseux trabéculaire particulièrement actif interceptent les paquets lamellaires plus anciens selon un angle d'orientation moyen d'environ  $20 - 30^\circ$  (Reznikov et al., 2015). Le réseau ostéocytaire parcourt la phase de motif désordonné des lamelles osseuses en montrant une périodicité approximative d'une unité ostéocytaire tous les quelques dizaines de micromètres (Reznikov et al., 2015). Les cellules bordantes, issues du ralentissement de l'activité des ostéoblastes sécréteurs tapissent les parois externes des trabécules osseux (Harada

et Rodan, 2003). Les ostéoclastes nécessaires aux processus de remodelage sont également retrouvés en périphérie des trabécules et des paquets lamellaires en cours de remodelage (Harada et Rodan, 2003). Au sein des lamelles osseuses, trois types d'orientation collagénique prédominent : une orientation dans l'axe trabéculaire, une orientation à  $30 - 40^\circ$  par rapport à l'axe trabéculaire et une orientation à  $60 - 70^\circ$  par rapport à l'axe trabéculaire, favorable à la connectivité des angles intertrabéculaires (Reznikov et al., 2015). L'agencement sous forme de paquets lamellaires constamment remodelés et dont les paquets les plus récents ont tendance à s'orienter dans l'axe des trabécules forme une structure dite « *patchwork – like* » (Reznikov et al., 2015).

### 1.10.3. Biomécanique au niveau structurel X

Les propriétés mécaniques des ostéons isolés ont pu être évaluées dans le cadre de tests expérimentaux. Les ostéons montrent alors une prédominance de compétence mécanique pour les régimes de charges axiaux (compression, tension) par rapport aux régimes de charges en torsion ou flexion ( $E_c = 25,28 \pm 1,12$  GPa ;  $E_T = 10,84 \pm 6,98$  GPa –  $\varepsilon_F = 3,45 \pm 0,38$  % ;  $E_\theta = 17,17 \pm 3,35$  GPa –  $\theta_F = 0,18 \pm 0,004$  rad ;  $E_B = 3,32 \pm 1,20$  GPa –  $\Delta_F = 66,01 \pm 17,65$   $\mu\text{m}$  ; (Ascenzi et al., 1994, 1990; Ascenzi et Bonucci, 1967; Stockhausen et al., 2021). Dans une simulation par éléments finis multi-échelles, il a pu être montré que les profils de fractures étaient dépendants du cas de chargement pour les ostéons isolés (Gaziano et al., 2022). Le mécanisme des fractures au sein des ostéons est d'abord guidé par le système lacunaire ostéocytaire qui agit comme un amplificateur de contraintes (Gaziano et al., 2022). L'initiation et la propagation des fractures fait intervenir à la fois des mécanismes intralamellaire et extralamellaire. Ces derniers sont déclenchés dès l'apparition de microfractures, se rejoignant dans une dynamique de coalescence au sein des espaces interlamellaires (Gaziano et al., 2022). La coalescence des microfractures forme alors des bandes de fractures, caractéristiques d'un type de chargement : transversales et crénelées dans les régimes axiaux, zébrées dans les régimes de torsion et en « bois vert » dans les régimes de flexion (Gaziano et al., 2022).

Des morphotypes ostéoniques ont pu également être identifiées, selon le degré d'anisotropie de leurs lamelles osseuses et leur circularité (Skedros et al., 2013; Stockhausen et al., 2021). Ces morphotypes pourraient être le reflet d'une adaptation à la dynamique de cisaillement interlamellaire, délétère dans la propagation des fractures (Skedros et al., 2013). Le dépôt d'une lamelle osseuse périphérique hautement isotropique (*bright* ostéon) dans les régions osseuses



soumises à une prédominance de chargement en tension réduirait ainsi le risque de décohésion fracturaire liée à ces effets de cisaillement (Skedros et al., 2013). Une disposition plus anisotropique des lamelles périphériques (*dark* ostéon) est attendue au niveau des morphotypes ostéoniques distribués dans les régions à prédominance de chargement en compression (Skedros et al., 2013). Ces propriétés mécaniques attendues sont confirmés par des tests en nanoindentation montrant une rigidité plus importante des *dark* ostéons dans les régimes de compression ( $E_{\text{dark}} = 25,28 \pm 1,12 \text{ GPa}$  –  $E_{\text{bright}} = 19,29 \pm 1,54 \text{ GPa}$ , Stockhausen et al., 2021). Le taux de minéralisation calcique entretient une relation positive avec le module d'élasticité des ostéons (Stockhausen et al., 2021). Le diamètre des ostéons ne semble, en revanche, pas lié intégralement à la distribution des morphotypes (Skedros et al., 2013).

La morphologie des ostéons secondaires en empilement de cônes lamellaires pourrait impacter la répartition des mécanismes fracturaires intra-lamellaires et inter-lamellaires en déviant le front de fracture vers le canal de Havers ou la ligne cémentaire (Doube, 2022). Les effets de cisaillements interlamellaires seraient diminués dans le cas de l'empilement de cônes des ostéons secondaires par rapport à la structure cylindrique des ostéons primaires (Doube, 2022). Une conséquence notable de cette structuration serait l'effet de coin favorable aux propriétés mécaniques des ostéons secondaires dans les régimes de compression (Doube, 2022). Dans les régimes de tension, cette organisation favoriserait les mécanismes inter-lamellaires dans la propagation des fractures (Doube, 2022). Enfin, des observations expérimentales ont pu mettre en avant le rôle de prévention de la propagation des fractures des ostéons et des lignes cémentaires dans le cadre de microfractures ne dépassant pas les 300  $\mu\text{m}$  (O'Brien et al., 2005). Au-delà de 300  $\mu\text{m}$ , les microfractures présentent la capacité de se propager dans les structures ostéoniques (O'Brien et al., 2005). Si la microfractures atteint le canal de Havers du système ostéonique, sa propagation ne rencontre alors que peu de freins vers une progression fracturaire à l'échelle macroscopique (O'Brien et al., 2005).

Le module d'élasticité des paquets lamellaires est inférieur à celui des structures ostéoniques dans le cadre de mesures expérimentales ( $E_{\text{paquet}} = 11,4 \pm 5,6 \text{ GPa}$  –  $E_{\text{ostéon}} = 20,1 \pm 5,4 \text{ GPa}$  pour Zysset et al., 1999). Les mécanismes de remodelage constants de l'os trabéculaire lui confèrent cependant des propriétés hautement anisotropiques, en orientant les nouveaux paquets lamellaires dans l'axe du trabécule et en « piégeant » les anciens paquets en profondeur en raison du caractère surfacique du remodelage osseux trabéculaire (Hammond et al., 2018). La structure trabéculaire est ainsi hautement hétérogène, montrant des paquets lamellaires moins minéralisés en surface et des paquets lamellaires anciens, hautement minéralisés au

centre des trabécules (Hammond et al., 2018). L'incorporation de ces paramètres hétérogènes et anisotropes dans des modèles d'éléments finis modifie la réponse mécanique du trabécule, mettant en avant les propriétés complexes des paquets lamellaires trabéculaires, ne se limitant pas à leurs propriétés mécaniques en compression (Hammond et al., 2018). L'hétérogénéité de minéralisation des paquets lamellaires pourrait constituer un mécanisme efficace dans la prévention de la propagation des fractures à l'échelle microstructurale, comme le confirme l'observation de patterns plus diversifiés de minéralisation chez des patientes atteintes d'ostéoporose non fracturaire comparée à un groupe atteint de fractures (Ciarelli et al., 2009). L'approche biomécanique du niveau structurel X confirme le comportement multiéchelle anisotrope de l'os, particulièrement favorable dans les régimes de charge axiaux. La répétition de motifs quasi – fractaux structurés associé à l'incorporation de phases moins denses et moins structurées (motifs désordonnés, matrice extrafibrillaire, phase organique) dans les niveaux d'organisation inférieurs expliquent la rigidité et la ténacité du tissu osseux (Reznikov et al., 2018).

### 1.11. Niveau structurel XI : os cortical et os trabéculaire

Le onzième niveau structurel d'organisation du tissu osseux est celui de l'agencement des ostéons sous forme d'os cortical périphérique et des plaquettes lamellaires sous forme d'un réseau trabéculaire central (Reznikov et al., 2018). À l'échelle de l'organe osseux, cette organisation impacte les caractéristiques qualitatives de l'os : densité, porosité, orientation ostéonique, épaisseur des trabécules, nombre de trabécules, indice de connectivité et indice de séparation trabéculaire (Fanuscu et Chang, 2004; Kim et al., 2013; Nomura et al., 2003; Schwartz-Dabney et Dechow, 2003; von Wöhrn, 1977).

#### 1.11.1. Organisation de l'os cortical

L'os cortical constitue l'agencement périphérique du tissu osseux à l'échelle de l'organe (Mirzaali et al., 2016). L'unité d'organisation principale de l'os cortical est le système ostéonique ou système Haversien, composée d'ostéons primaires et secondaires (Doube, 2022; Fratzl et Weinkamer, 2007). Les ostéons secondaires *via* la progression des BMU endossent le rôle de remodelage du tissu cortical (Doube, 2022). Entre les systèmes ostéoniques, des paquets

lamellaires concentriques forment les systèmes interstitiels (Fratzl et Weinkamer, 2007). À l'approche de la surface osseuse externe, le système périphérique de paquets lamellaires est situé sous une couche cellulaire d'ostéoblastes ou cellules bordantes, recouvert d'une couche fibroblastique et d'une couche fibroblastique périostée (Chang et al., 2017). La macroporosité du tissu osseux cortical est estimée à 5 – 15 % du volume total (Morgan et al., 2018; Wachter et al., 2001; Zioupos et al., 2008a). Ces porosités sont issues de trois systèmes canaux : le système Haversien au centre des ostéons, le système latéral de Volkmann liant les canaux de Havers dans la dimension transversale et le réseau canaliculaire ostéocytaire (Yu et al., 2020). L'os cortical peut ainsi être assimilé à un matériau composite formé de poutres ostéoniques et d'une matrice non ostéonique (Yamada et al., 2014). Les paramètres morphologiques liés à la porosité de l'os cortical, à l'orientation et au morphotype des ostéons détermine en partie les compétences mécaniques de l'os cortical (Mirzaali et al., 2016; Stockhausen et al., 2021). Les paramètres morphologiques suivants : porosité, densité des lignes cémentaires, nombre et diamètre des ostéons seraient notamment indépendants du sexe chez les humains modernes dans la même tranche d'âge (Britz et al., 2009; Mirzaali et al., 2016; Thomas et al., 2005) tandis que la porosité serait plus importante chez les sujets plus âgés (Mirzaali et al., 2016). La distribution et le taux de minéralisation du tissu cortical présente des hétérogénéités qui augmentent avec l'âge (Bergot et al., 2009).

Au-delà de ces hétérogénéités de minéralisation et de morphotype ostéoniques, la morphologie particulière de l'os mandibulaire est caractérisée par une répartition hétérogène de l'orientation des ostéons corticaux (Chung et Dechow, 2011; Nomura et al., 2003). L'orientation des ostéons est ainsi parallèle à l'axe du corps mandibulaire au niveau de la symphyse, tant au niveau buccal que lingual (Nomura et al., 2003). La partie inférieure du corps mandibulaire comprend, de même, des ostéons « horizontaux » (Nomura et al., 2003). Les régions buccales et linguales supérieures du *corpus* sont caractérisées par une progression de l'orientation des ostéons : obliques dans le sens supéropostérieur pour 1/6<sup>ème</sup> antérieur du corps mandibulaire, les ostéons s'orientent tous parallèlement au grand axe dans les 2/6<sup>èmes</sup> suivants pour reprendre une orientation oblique dans le sens supéropostérieur dans la moitié terminale (Nomura et al., 2003). Enfin, les zones intermédiaires verticales du corps mandibulaire montrent une variabilité de l'orientation ostéonique entre les régions buccales et linguales : d'abord orientés parallèlement au corps mandibulaire jusqu'au 4/6<sup>èmes</sup> de la longueur, les ostéons s'orientent dans le sens supéropostérieur dans le tiers terminal en lingual tandis qu'en buccal la distribution s'inverse

en montrant une oblicité supéropostérieure pour 1/6<sup>ème</sup> antérieur du corpus puis une orientation parallèle au grand axe dans les 5/6<sup>èmes</sup> suivants (Nomura et al., 2003).

L'os cortical mandibulaire présenterait enfin une distribution hétérogène de densité, variant entre 2024,0 mg.cm<sup>-3</sup> et 1747,0 mg.cm<sup>-3</sup> (Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). Les régions buccales et linguales du corps mandibulaire et linguales de la symphyse montrent ainsi des densités d'os cortical plus importantes ( $d = [1968,7 - 2024,0]$  mg.cm<sup>-3</sup>) que les régions symphysaires buccales ( $d = [1747,0 - 1913,2]$  mg.cm<sup>-3</sup>, Schwartz-Dabney et Dechow, 2003).

Ces hétérogénéités de distribution seront également observables au dernier niveau structurel, la mandibule humaine moderne étant caractérisée par une distribution asymétrique de l'os cortical dans la région symphysaire et le *corpus* (Dechow, 2017; Demes et al., 1984; Schwartz-Dabney et Dechow, 2003).

### 1.11.2. Organisation de l'os trabéculaire

L'os trabéculaire est le constituant interne du tissu osseux à l'échelle de l'organe (Chang et al., 2017). Il peut être défini à l'échelle micrométrique par sa macroporosité, variant entre 40% et 90% selon les régions (Morgan et al., 2018). Il est constitué d'un ensemble de paquets lamellaires formant un réseau dense de trabécules plus ou moins cylindriques en constant remodelage (Reznikov et al., 2015). Ces trabécules sont recouvertes d'une couche périphérique cellulaire d'origine ostéoblastique, à l'interface du tissu hématopoïétique intertrabéculaire et central occupant environ 75 % du volume total interne osseux (Chang et al., 2017; Harada et Rodan, 2003). La connectivité du réseau trabéculaire pourrait être caractérisée par la répétition de motifs tétraédraux (Reznikov et al., 2015). L'angle moyen de « branchement » d'un trabécule serait alors celui de l'angle dièdre d'un tétraèdre équilatéral d'angle central 109,5°, soit 70,5° (Reznikov et al., 2015).

Les hétérogénéités de qualité du tissu osseux décrites précédemment pour l'os cortical sont également retrouvées au niveau de la structuration de l'os trabéculaire mandibulaire (Fanuscu et Chang, 2004; Kim et al., 2013). Ainsi, l'épaisseur moyenne des trabécules serait significativement plus importante dans les régions antérieures du corps mandibulaire ( $Tb.th_{précanin} = 0,33 \pm 0,05$  mm –  $Tb.th_{postcanin} = 0,23 \pm 0,07$  mm, Kim et al., 2013). De même, la densité osseuse estimée par un rapport du volume osseux sur le volume total d'un échantillon (*Bone Volum / Total Volum* : BV/TV) serait significativement moins importante dans le *corpus* mandibulaire postcanin (Fanuscu et Chang, 2004). Le nombre de trabécules serait également

plus important dans les zones antérieures du corps mandibulaire, paramètre couplé à un taux de connectivité deux fois plus importants dans la région symphysaire que dans le *corpus* postcanin (Fanuscu et Chang, 2004; von Wowern, 1977). Le caractère plus ou moins cylindrique des trabécules osseux, caractérisé par l'indice de modélisation structurelle ne serait, au contraire, que très peu variable au sein de l'os mandibulaire (Fanuscu et Chang, 2004; Kim et al., 2013). Les variations qualitatives de l'os trabéculaire sont généralement interprétés comme une réponse adaptative locale aux environnements de charge via les mécanismes de remodelage osseux (Oftadeh et al., 2015).

### 1.11.3. Biomécanique au niveau structurel XI

Les deux éléments constitutifs du tissu osseux, l'os cortical et trabéculaire présentent des propriétés mécaniques complémentaires issues de leurs différences microstructurelles (Choi and Goldstein, 1992).

La structure ostéonique dense et ordonnée de l'os cortical lui confère des propriétés mécaniques d'isotropie transversale (Morgan et al., 2018). En effet, les propriétés élastiques et la ténacité de l'os cortical sont plus importantes dans le cadre d'un chargement axial (dans la direction des ostéons) que dans le cadre d'un chargement transverse radial ou circonférentiel (Kalsi et al., 2023; Morgan et al., 2018). Les constantes mécaniques de l'os cortical estimées dans le cadre de tests directionnels expriment son statut de matériau isotropique transverse dans le domaine linéaire élastique :  $E_{axial} = 18,16 \pm 1,88$  GPa ;  $E_{transversal} = 10,10 \pm 2,40$  GPa (Mirzaali et al., 2016) ;  $E_{axial} = 20,22 \pm 3,12$  GPa ;  $E_{transversal} = 12,43 \pm 2,37$  GPa (Li et al., 2013) ;  $E_{radial} = 6,49 \pm 3,22$  ;  $E_{circonférentiel} = 5,65 \pm 1,61$  GPa (Dong et al., 2012). Dans le domaine élastique, la rigidité de l'os cortical est plus importante dans les régimes de charges compression – tension ( $E = 18,16 \pm 1,88$  GPa ; Mirzaali et al., 2016) que dans les régimes de flexion ( $E_B = 5,44$  GPa; Choi et al., 1990) et de cisaillement – torsion ( $G = 3,30 \pm 4,40$  GPa ;  $\tau = 66,31 \pm 7,51$  MPa; Mirzaali et al., 2016; Sun et al., 2022). Le caractère isotropique de l'os cortical est également retrouvé dans les constantes mécaniques caractérisant les déformations post-élastiques :  $\sigma_{0,2c}^{axial} = 147,89 \pm 16,36$  MPa ;  $\epsilon_{0,2c}^{axial} = 0,98 \pm 0,09$  % ;  $\sigma_{uc}^{axial} = 153,59 \pm 21,63$  MPa ;  $\sigma_{0,2c}^{radial} = 44,10 \pm 21,10$  MPa ;  $\epsilon_{0,2c}^{radial} = 0,84 \pm 0,23$  % ;  $\sigma_{uc}^{radial} = 63,10 \pm 20,70$  MPa ;  $\sigma_{0,2c}^{circonférentiel} = 41,80 \pm 19,40$  MPa ;  $\epsilon_{0,2c}^{circonférentiel} = 0,83 \pm 0,42$  % ;  $\sigma_{uc}^{circonférentiel} = 65,2 \pm 13,8$  MPa (Dong et al., 2012; Mirzaali et al., 2016). La courbe de contrainte – déformation de l'os cortical dans un régime de tension axiale montre une relation bilinéaire entre un régime linéaire élastique et une

inflexion vers un régime de déformation plastique linéaire (écrouissage) à partir de la limite d'élasticité ( $\epsilon_y \approx 0,75\%$  –  $\sigma_y \approx 120$  MPa, Morgan et al., 2018). La limite de rupture de l'os cortical dans ce régime de tension axiale est atteinte brutalement pour des valeurs de déformation équivalente à  $\epsilon_u = 1,9 \pm 0,6\%$  (Mirzaali et al., 2016; Morgan et al., 2018). Dans les régimes de compression axiaux, l'os cortical montre des limites de contrainte et de déformation élastique plus élevées qu'en tension, précédant une phase d'écrouissage très rapide suivie d'une phase de striction avant rupture autour d'une limite de déformation d'environ 1,5 % (Morgan et al., 2018). Cette ductilité de l'os cortical dans les régimes de compression et tension axiaux n'est pas reproduite dans les régimes de compression et tension transversaux montrant des caractéristiques de rupture plus fragile que ductile (Kalsi et al., 2023; Morgan et al., 2018). L'os cortical montre ainsi une « prédisposition » à supporter les charges compressives dans la direction préférentielle ostéonique (Li et al., 2013; Morgan et al., 2018). Les propriétés mécaniques de l'os cortical sont altérées dans le cadre de chargements en tension transverse (Li et al., 2013; Morgan et al., 2018). L'étude de l'accumulation de dommages mécaniques entre des régimes de charges axiaux composés (compression puis tension ou tension puis compression) montre que la phase d'écrouissage post-élastique de l'os cortical en compression n'est pas affectée par une précharge en tension (Mirzaali et al., 2015). Au contraire, la surcharge en compression réduit la phase d'écrouissage de l'os cortical sous tension, diminuant ainsi sa ténacité (Mirzaali et al., 2015). Le taux de déformation impacte peu les compétences mécaniques de l'os cortical dans les limites observées durant les activités physiologiques ( $\epsilon\% \approx [0,1 - 1]\% \cdot s^{-1}$ , Morgan et al., 2018). Cependant, il a pu être montré qu'au-delà de ces valeurs, l'os cortical présentait des caractéristiques de transition ductile – fragile dans les régimes axiaux (Hansen et al., 2008; Zioupos et al., 2008b).

Au contraire de l'os cortical dense dont l'isotropie transverse est assurée par les ostéons, l'os trabéculaire présente une structure hautement poreuse dont l'anisotropie est assurée par un alignement de trabécules sous la forme de motifs tétraédraux (Morgan et al., 2018; Reznikov et al., 2015). Ces propriétés mécaniques sont alors majoritairement déterminées par son degré de porosité, les caractéristiques du réseau trabéculaire et les caractéristiques structurales des trabécules (Fanuscu et Chang, 2004; Kim et al., 2013; Morgan et al., 2018; von Wowern, 1977). La ténacité de l'os trabéculaire est plus importante dans les régimes de compression que de tension et plus faible dans les régimes de cisaillement (Keaveny et al., 1999). La courbe de contrainte – déformation de l'os trabéculaire est caractérisée par l'absence de limite élastique franche, les valeurs approximatives de limite élastique et de striction de ce tissu en tension et

compression sont :  $\sigma_y \approx 1,7 \text{ MPa}$  ;  $\sigma_{yc} \approx 2,1 \text{ MPa}$  ;  $\varepsilon_y \approx \varepsilon_{yc} \approx 0,7 \%$  ;  $\sigma_u \approx 2,4 \text{ MPa}$  ;  $\sigma_{uc} \approx 2,6 \text{ MPa}$  ;  $\sigma_u \approx \sigma_{uc} \approx 1,5 \%$  (Fondrk et al., 1999; Keaveny et al., 1999). L'os trabéculaire montre une ductilité beaucoup plus importante que l'os cortical, caractérisée par une longue phase de déformation post-élastique, pouvant conserver les propriétés mécaniques du tissu pour des déformations équivalentes à  $\varepsilon > 50 \%$  (Morgan et al., 2018). L'hétérogénéité des caractéristiques morphologiques de l'os trabéculaires explique la grande variabilité de ces propriétés mécaniques à l'échelle osseuse. Ainsi, le module d'élasticité de l'os trabéculaire peut varier de  $E = 10 \text{ MPa}$  à  $E = 3 \text{ GPa}$  selon les sites de prélèvements et les études (Ciarelli et al., 2009; Misch et al., 1999; Morgan et Keaveny, 2001). La variabilité du module d'élasticité est majoritairement liée majoritairement à la densité apparente et au BV/TV des échantillons (Morgan et al., 2003).

L'os cortical et trabéculaire présentent ainsi des propriétés mécaniques communes avec une isotropie transverse favorable aux régimes de compression axiaux (Morgan et al., 2018). Ils présentent également des propriétés divergentes mais complémentaires caractérisées par un comportement mécanique plus performant dans les régimes élastiques pour l'os cortical au détriment d'une ductilité moindre dans les phases post-élastiques, dans lesquelles l'os trabéculaire développe une ténacité bien plus importante (Morgan et al., 2018).

Ces propriétés mécaniques générales des deux constituants du tissu osseux sont modulées par l'hétérogénéité de leurs caractéristiques morphologiques à l'échelle de l'organe osseux. Ainsi, la distribution inhomogène de l'orientation préférentielle des ostéons et de la densité de l'os cortical mandibulaire impacte la qualité locale des propriétés mécaniques corticales (Chung et Dechow, 2011; Nomura et al., 2003; Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). La mandibule humaine présente notamment une hétérogénéité de la distribution de ces propriétés mécaniques plus importante que pour les autres éléments osseux (Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). Ces hétérogénéités peuvent être résumées ainsi : la région faciale inférieure de la symphyse présente un module de cisaillement moyen  $G_{12}$  (module de cisaillement entre l'axe 1, normal par rapport à la surface osseuse et l'axe 2 défini par l'axe de moindre élasticité par mesure ultrasonique) moins important que les autres régions symphysaires, l'os cortical facial du *corpus* montre des valeurs plus importantes de module d'élasticité  $E_3$  (module d'élasticité dans l'axe de plus grande élasticité évalué par mesure ultrasonique) et de module de cisaillement  $G_{23}$  (module de cisaillement entre axe de moindre et plus grande élasticité) que l'os cortical lingual du *corpus*, la région symphysaire a un module d'élasticité  $E_2$  (pour les régions buccales et linguales) et des modules de cisaillement (pour la région faciale) moins importants que les régions du corps

mandibulaire (Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). La direction d'élasticité maximale est variable et liée à la microstructure de l'os mandibulaire (Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). La symphyse latérale présente ainsi une direction préférentielle d'élasticité parallèle au plan occlusal, cette orientation est légèrement accentuée à l'abord de la transition vers le *corpus* pour les régions linguales (4,4° à 9,5° d'orientation inféro – postérieure par rapport au plan occlusal) et clairement augmentée dans les régions buccales supérieures (31,2° à 39,9° d'orientation supéropostérieure, Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). Le bord inférieur du corps mandibulaire est caractérisé par une augmentation antéropostérieure de l'orientation préférentielle par rapport au plan occlusal variant de 13,5° à 32,2° en direction supéropostérieure dans les régions buccales et de 0,0° à 18,0° pour les régions linguales (Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). La région verticale moyenne du *corpus* est marquée par une orientation supéropostérieure de la direction préférentielle d'élasticité plus importante sur le bord buccal que lingual (31,3° et 22,1°, Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). La région verticale moyenne du *corpus* lingual montre notamment une région orientée parallèlement au plan occlusal entre la seconde et la troisième molaire inférieure (Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). L'os alvéolaire supérieur du *corpus* montre une progression de l'orientation supéropostérieure d'avant en arrière et une variance importante entre les secteurs buccaux et linguaux (20,2° à 44,0° pour le bord facial, 2,2° à 9,1° pour le bord lingual, Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). Ces directions préférentielles sont accompagnées de comportement plus ou moins anisotropiques selon les régions (Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). Ainsi, le module d'élasticité  $E_1$  (dans la direction normale à la surface osseuse) ne varie que très peu entre les sites de prélèvement du corps mandibulaire et de la symphyse ( $E_1 = [10,0 - 17,9]$  GPa, Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). De la même manière, le module d'élasticité  $E_2$  (dans la direction de moindre élasticité) ne montre qu'une légère augmentation de ses valeurs pour les zones postérieures faciales du *corpus* par rapport aux autres régions de la symphyse et du corps mandibulaire (14,0 – 17,9 GPa *versus* 18,0 – 21,9 GPa, Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). Enfin, le corps mandibulaire montre une importante variation de son module d'élasticité  $E_3$  (dans la direction de plus grande élasticité) entre les régions faciales et linguales, s'accroissant dans les régions les plus postérieures (18,0 – 21,9 GPa en lingual *versus* 22,0 – 25,9 GPa en facial et jusqu'à 26,0 – 29,9 GPa dans les zones supéropostérieures molaires, Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). Cette mosaïque de régions anisotropiques et de directions préférentielles reflètent les régimes de charges complexes s'exerçant sur la mandibule humaine (Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). Au niveau structurel supérieur, ces hétérogénéités «qualitatives»

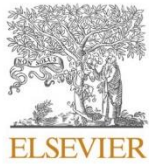


seront complexifiés par des paramètres « quantitatifs » liés à la distribution relative d'os cortical et trabéculaire au sein de l'os mandibulaire (Demes et al., 1984; Schwartz-Dabney et Dechow, 2003).

### 1.12. Niveau structurel XII : os mandibulaire

Le dernier niveau structurel d'organisation du tissu osseux est celui de la distribution relative d'os cortical et d'os trabéculaire au sein de l'organe osseux (Reznikov et al., 2018). Notons que l'organisation hiérarchique du tissu osseux proposée par Reznikov et al. (2018) pourrait, dans le cadre d'une vision fonctionnaliste, être amendée d'un niveau supplémentaire : celui de la morphologie externe de l'organe osseux. À l'échelle de l'os mandibulaire, la corrélation entre l'environnement de charge et la morphologie externe est en dehors des objectifs portés par notre problématique de recherche (*Est ce que la distribution de l'os cortical du corpus et de la symphyse mandibulaire covarie avec l'environnement de charge chez les humains modernes ?*). Les références suivantes synthétisent l'état des connaissances entre la covariation de la morphologie externe mandibulaire et l'environnement de charge dans les populations du passé : Galland et al., 2016; Hoover et Williams, 2016; Lukacs, 2017; May et al., 2018; Paschetta et al., 2016; Pokhojaev et al., 2019; Rando et al., 2014; von Cramon-Taubadel, 2011. Ces études montrent généralement un impact important des stratégies de subsistances (notamment lors de la transition chasseur – cueilleur – collecteur vers agriculteur – éleveur) sur la morphologie mandibulaire externe, dépassant les simples effets allométriques et présentant une répartition inhomogène potentiellement liée à la répartition spatiale des régimes de charges.

Dans le cadre notre problématique, la distribution interne de l'os cortical serait caractérisée par une asymétrie entre les régions faciales et linguales de la symphyse et du *corpus* (Demes et al., 1984). La combinaison d'un régime de torsion et cisaillement lors des activités mandibulaires serait notamment corrélée à cette distribution asymétrique (Demes et al., 1984). La vérification de ce postulat, caractérisant l'organisation de la symphyse et du corps mandibulaire au dernier niveau structurel défini par Reznikov et al. (2018) a été menée *via* la publication d'une revue systématique de la littérature dans la revue *Archives of Oral Biology* (Decaup et al., 2023).



## Is the distribution of cortical bone in the mandibular corpus and symphysis linked to loading environment in modern humans? A systematic review

Pierre-Hadrien Decaup<sup>a,b,\*</sup>, Christine Couture<sup>a</sup>, Elsa Garot<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Université de Bordeaux, PACEA, UMR 5199, Pessac, France

<sup>b</sup> Université de Bordeaux, UFR des Sciences Odontologiques, Bordeaux, France

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Mandible  
Biomechanics  
Cortical bone  
Function  
Load

### ABSTRACT

**Objective:** The human mandible is a unique bone with specific external and internal morphological characteristics, influenced by a complex and challenging loading environment. Mandibular cortical thickness distribution in cross-sections is reported to be related to facial divergence patterns, cultural and dietary habits and more generally, specific loading environment. This review hypothesises that a process of environmental mechanical sensitivity is involved in the distribution of cortical bone in the mandibular corpus and symphysis in modern humans, and that loading regimes can influence this distribution pattern. Based on a review of the recent literature, this study aims to answer the following question: "Is the distribution of cortical bone in the mandibular corpus and symphysis linked to the loading environment in modern humans?"

**Design:** A systematic review was undertaken using the PubMed/Medline, Scopus and Cochrane Library databases for publications from 1984 to 2022 investigating the relationship between cortical bone distribution in the mandibular corpus and the loading environment. A subgroup meta-analysis was performed to determine the overall effect of facial divergence on cortical thickness.

**Results:** From a total of 2791 studies, 20 fulfilled the inclusion criteria. The meta-analyses were performed in eight studies using a randomised model, finding a significant overall effect of facial divergence on cortical thickness in posterior areas of the mandible ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** Within the limitations of this review, specific loading regimes and their consequent variables (diet, culture, facial divergence) were linked to cortical thickness distribution. Sex was found to be unrelated to cortical thickness pattern.

### 1. Introduction

The bone is an adaptive tissue, with environmental factors leading to functional anatomical modifications (Harada & Rodan, 2003). Apart from biological and biochemical factors, the loading environment is a major factor at work in this adaptive system (Alliston, 2014). Multiple mechanical models have been suggested in the current literature, but their underlying mechanisms are still unclear (García-Aznar et al., 2021; Pearson & Lieberman, 2004). The mandible is a complex load-bearing bone due to its position, shape and multiple functions (chewing, swallowing, breathing, speaking, gripping). Several mandibular loading regimes and subsequent patterns of deformation have been identified from in vitro studies, including non-human primate studies (Daegling & Hylander, 1998; Hylander, 1979, 1984; Hylander et al., 1998; Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021; van Eijden, 2000). For

example, in the mandibular corpus, unilateral molar biting at the working side results in a positive sagittal bending of the mandible, a negative anteroposterior torsion which consists in an inversion of the basal border, a positive sagittal shear and a lateral transverse bending, also referred to as wishboning (Hylander, 1984; Koriath et al., 1992; Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021; van Eijden, 2000). Positive sagittal bending leads to tension at the lower border and compression at the upper border of the corpus, and constitutes the predominant deformation occurring in the working side during unilateral biting (Koriath et al., 1992). On the balancing side, the corpus experiences negative sagittal bending, negative sagittal shear, lateral transverse bending and negative anteroposterior torsion, which, in this side, consists in an eversion of the basal border of the corpus (Hylander, 1984; Koriath et al., 1992; Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021; van Eijden, 2000). Negative sagittal bending leads to compression

\* Correspondence to: UMR PACEA 5199, Université de Bordeaux, Bât B2, Allée Geoffroy Saint-Hilaire CS 50023, 33615 Pessac Cedex, France.  
E-mail address: [pierre-hadrien.decaup@u-bordeaux.fr](mailto:pierre-hadrien.decaup@u-bordeaux.fr) (P.-H. Decaup).

<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2023.105718>

Received 3 January 2023; Received in revised form 25 April 2023; Accepted 6 May 2023

Available online 10 May 2023

0003-9969/© 2023 Elsevier Ltd. All rights reserved.

at the lower border and tension at the upper border of the corpus and this deformation is combined with the eversion of the basal border to constitute the predicted typical deformation: helically upward and towards the working side (van Eijden, 2000). In the current model, symphysis is hypothesised to experience positive frontal bending, frontal shear, lateral transverse bending or wishboning, and twisting (Dobson & Trinkaus, 2002; Hylander, 1979b, 1984; Koriath et al., 1992; Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021; van Eijden, 2000). Lateral transverse bending, or “wishboning”, leads to a compression of the buccal part and tension in the lingual part of the symphysis. Frontal bending produces a compression of the alveolar part and tension in the inferior part, as well as torsion between the loaded and balancing sides, resulting in dorso-ventral and antero-posterior shear (Dobson & Trinkaus, 2002; Hylander, 1979b). Fig. 1 illustrates the different predicted deformations of the mandibular corpus and symphysis associated with the loading regimes of a unilateral molar biting model.

In this complex loading environment, several studies have identified specific external and internal anatomical modifications of the mandible (Daegling, 1989; Demes et al., 1984; Hylander, 1979b). For instance, in the Neandertal mandible from Regourdou (France), a particular pattern of cortical bone apposition was identified in the same areas where unusual premolar wear facets were identified (Fiorenza et al., 2019). Another feature is the consistently thicker buccal cortical bone compared to the lingual cortical bone in the post-canine corpus identified in several anthropoid genus (Daegling, 1992, 2002; Daegling & Grine, 1991; Demes et al., 1984; Holmes & Ruff, 2011; Kanazawa & Kasai, 1998; Kasai et al., 1996; Masumoto et al., 2001). In a biomechanical model where cortical bone adapts its properties to compensate for loads, uniform loads between the buccal and lingual sides cannot explain this uneven distribution. In 1984, Demes et al. suggested that in the post-canine corpus and especially in the molar area, shear forces resulting from occlusal forces affect the buccal cortical bone, while mixed shear forces and counteracting torsional forces affect the lingual cortical bone. On the lingual side, the addition of shear forces and counteracting torsional forces results in reduced strain on the buccal side (Demes et al., 1984). This hypothesis is still debated to this day (Ichim et al., 2007). Thanks to methodological developments, testing the hypothesis of Demes et al. (1984) is possible in vitro (Daegling & Hotzman, 2003) and in virtual environments (Gröning et al., 2013; Ichim et al., 2007). Another opportunity to assess the importance of cortical bone distribution in the mandibular corpus and symphysis in a biomechanical framework is to compare human samples with known divergences in dietary or cultural habits (Holmes & Ruff, 2011; Kanazawa & Kasai, 1998). Findings obtained with these comparative studies are less accurate than those obtained in numerical predictions, only allowing the interpretation of variability in loading regimes in the light of broader cultural or dietary variations. However, these methods offer the opportunity to better understand the dynamics of biomechanical adaptations on a population scale by studying the morphological variability of the human mandible in large samples. Other protocols explore the cortical bone distribution in the framework of indirect mechanical parameters, for instance facial divergence assessment (Kasai et al., 1996; Masumoto et al., 2001). Indeed, facial divergences have been related to masticatory muscle cross-sectional dimensions, volume, activities and bite force measurements in numerous studies (Ingervall & Bitsanis, 1987; Ingervall & Helkimo, 1978; Ingervall & Minder, 1997; Ingervall & Thilander, 1974; Kubota et al., 1998; Raadsheer et al., 1996; Sondang et al., 2003; Tuxen et al., 1999; van Spronsen et al., 1989, 1991, 1992; Weijts & Hillen, 1984a, 1984b, 1986). Consequently, morphological analyses of cortical thickness in groups separated by their facial divergences provide a better understanding of the links between muscular activity level in the masticatory apparatus and distribution of this bone in large and modern samples.

An experimental study conducted on rabbits found that the mandibular cortical bone can develop environmental mechanical sensitivity long after skeletal maturity is achieved (Scott et al., 2014).

The authors then hypothesised that this mechanism would be present in mammals in general (Scott et al., 2014). Numerous studies have investigated the interactions between loading regimes and the morphological adaptability of the mandibular bone in animal models with varying degrees of similarity to humans: *Pan troglodytes* (Smith et al., 2021), *Pongo pygmaeus* (Taylor, 2006; Vogel et al., 2014), *Gorilla beringei* (Taylor, 2006), *Macaca fascicularis* (Bouvier & Hylander, 1981a; Hylander, 1979a, 1984, 1986; Hylander et al., 1998; Hylander & Crompton, 1986; Panagiotopoulou & Cobb, 2011), *Macaca mulatta* (Bouvier & Hylander, 1981a, 1981b; Ross et al., 2012), *Cebus apella* (Ross et al., 2012), *Sapaju* (Ross et al., 2016), *Otolemur crassicaudatus* (Bouvier & Hylander, 1981a; Hylander, 1979a; Hylander et al., 1998; Ravosa et al., 2000), *Otolemur garnettii* (Ravosa et al., 2000), *Procolobus badius* and *Colobus polykomos* (Daegling & McGraw, 2009), *Callithrix jacchus*, *Saguinus fuscicollis* and *Saimiri sciureus* (Vinyard & Ryan, 2006), *Propithecus verreauxi* (Hylander et al., 2011), *Aotus trivirgatus* (Hylander et al., 1998), *Sus scrofa* (Organ et al., 2006), *Oryctolagus cuniculus* (Ravosa, Klopp et al., 2007; Ravosa, Kunwar et al., 2007; Scott et al., 2014; Terhune et al., 2020), *Rattus norvegicus* (Menegaz & Ravosa, 2017), *Mus musculus* (Ravosa, Klopp et al., 2007; Ravosa, Kunwar et al., 2007). These studies mostly investigate the adaptability of the mandible within an evolutionary perspective. For instance, they may provide insights into the evolutionary significance of symphyseal fusion in adapting to new diets in primates (Hylander et al., 1998). Any study of the relationship between bone cortical distribution and loading regime in humans implies that the animal models must be comparable to humans, i.e., they must exhibit similar loading regimes. A study from 2020 suggests that these loading regimes are common to many anthropoids, and finds that the *Macaca mulatta* mandible shares similar pattern in terms of overall deformation with the human mandible (Panagiotopoulou et al., 2020). Furthermore, a similar pattern of uneven distribution of cortical bone in the post-canine corpus has been identified in other anthropoid genus (Daegling, 1992, 2002; Daegling & Grine, 1991). Although a new study confirms that the overall deformation regimes in the mandibles of *Macaca*, *Pan* and humans are similar, the same study states that the orientation of particular muscle groups can influence interspecific differences in terms of loading regimes (Smith et al., 2021). For these authors, the *Pan* muscle configuration is a more suitable model for the study of mandibular biomechanics in hominids than the *Macaca* morphology (Smith et al., 2021). These differences are particularly observable in the anterior corpus (Smith et al., 2021). Other studies also highlight the unique aspect of the human mandible and its biomechanical environment (Daegling & Hotzman, 2003; Ichim et al., 2006a, 2006b, 2007). This specific environment could be the result of a unique pattern of masseter recruitment which differs from that of other anthropoids (Hylander et al., 1998, 2000; Van Eijden et al., 1993). The unique aspect of the modern human mandible is also expressed in a more vertically oriented symphysis and the presence of a chin (Dobson & Trinkaus, 2002). Thus, although animal studies can control for confounding factors and provide accurate biomechanical interpretations, the human mandible, with its pattern of muscle recruitment, muscular orientations and symphyseal anatomy, exhibits specific characteristics that call for specific studies.

In this context, this review hypothesises that a process of environmental mechanical sensitivity is involved in the distribution of cortical bone in the mandibular corpus and symphysis in modern humans, and that loading regimes can influence this pattern of distribution, as in Demes et al.'s (1984) framework. Our work thus aims to answer the following question: “Is the distribution of cortical bone in the mandibular corpus and symphysis linked to the loading environment in modern humans?”.

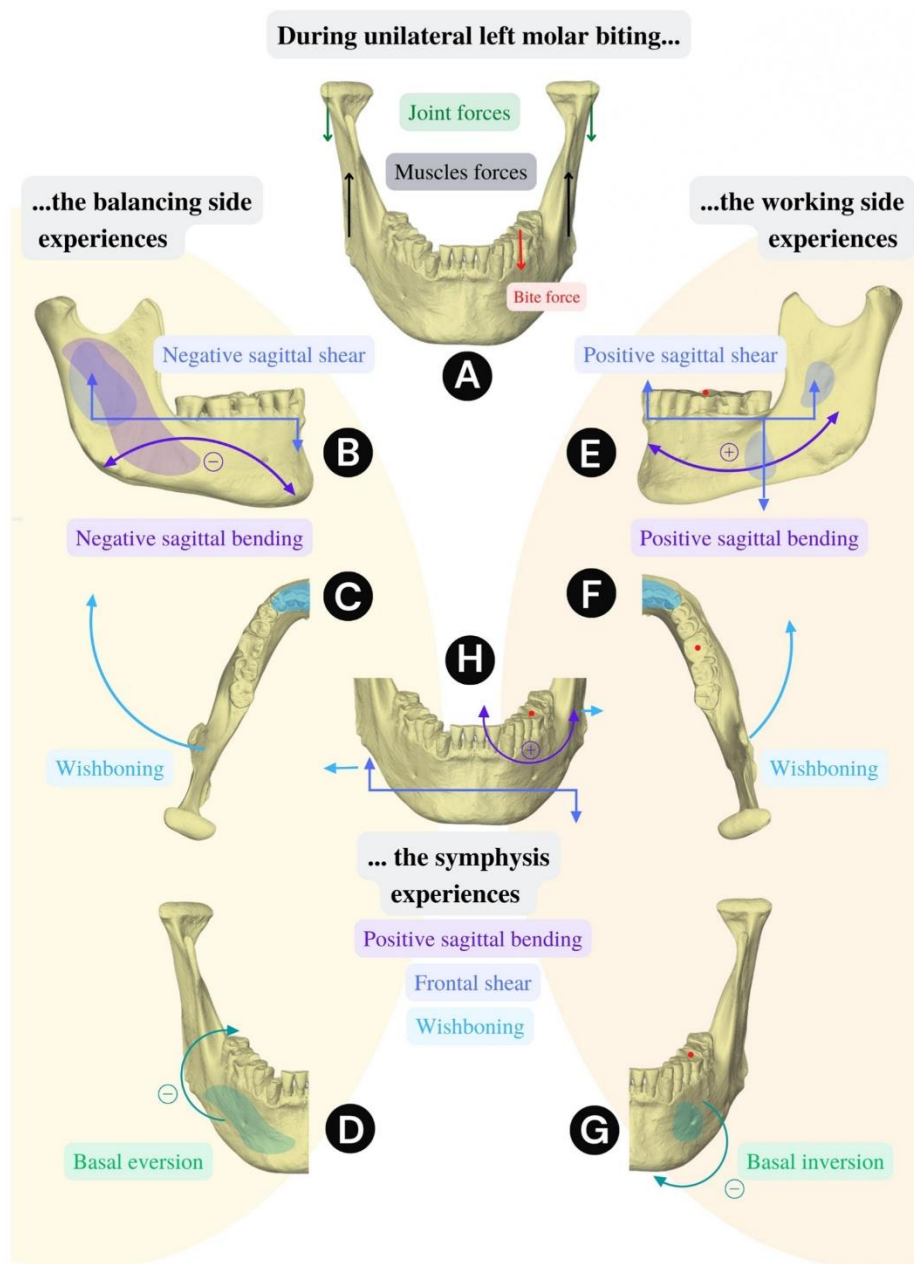
## 2. Materials and methods

A detailed search of the literature published from 1984 to April 2022 was conducted. In 1984, Demes and colleagues proposed that the human

# 1. Approche structurale de la biomécanique osseuse

P.-H. Decaup et al.

Archives of Oral Biology 152 (2023) 105718



**Fig. 1.** Schematized predicted deformations in the human mandible during unilateral biting according to relevant studies (Dobson & Trinkaus, 2002; Hylander, 1979b, 1984; Koriath et al., 1992; Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021; van Eijden, 2000). (A). Loading scenario; unilateral molar biting: straight black arrows indicate the vertical components of muscle forces, straight green arrows indicate the vertical components of joint forces, straight red arrows indicate the unilateral molar bite force. (B). Balancing side of the mandible, lateral view: in the balancing side, the corpus experiences negative sagittal bending (curved purple arrows) and negative sagittal shear (straight blue arrows). Sagittal shear forces are mainly influential in a region between muscle force and joint force (blue dot). Negative sagittal bending forces are mainly influential in the ramus and the posterior corpus (purple dot). (C). Balancing side of the mandible, upper view: in the balancing side, the mandible experiences lateral transverse bending or wishboning (curved blue arrows). This moment of bending decreases from the anterior regions of the mandible (blue dot) to the posterior regions. These moments are supposed to occur during late power stroke due to deep-masseter force laterally exerted on the balancing-side mandible. (D). Balancing side of the mandible, frontal view: in the balancing side, the mandible experiences an eversion of the basal border (negative anteroposterior twisting indicated by curved green arrow). This deformation occurs constantly along the corpus (green dot). (E). Working side of the mandible, lateral view: in the working side the corpus experiences positive sagittal bending (curved purple arrows) and positive sagittal shear (straight blue arrows). Sagittal shear forces are supposed to be the strongest and negative between the bite point and the ramus and positive forward from the bite point and in the ramus part (blue dots). (F). Working side of the mandible, upper view: in the working side, the mandible experiences lateral transverse bending or wishboning (curved blue arrows). This moment of bending decreases from the anterior regions of the mandible (blue dot) to the posterior regions. These moments are supposed to occur during late power stroke due to superficial-masseter residual force and bite force exerting a lateral pull on the working-side

mandible. (G). Working side of the mandible, frontal view: in the working side, the mandible experiences an inversion of the basal border (negative anteroposterior twisting indicated by curved green arrow). These twisting moments are supposed to vary depending on the bite points (green dots indicate the peak moments in case of unilateral molar biting). (H). Symphysis, frontal view: in the symphysis, positive sagittal bending (curved purple arrows) would be centred around the bite point, frontal shear (straight blue arrows) would result in a mixed loading regime of superior balancing-side muscle forces and inferior working-side bite force, and wishboning (straight light blue arrows) would compress the labial cortical area and tense the lingual cortical area. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

mandibular cortical bone is thicker buccally and thinner lingually in posterior cross-sections due to a combination of torsional and shear forces at the balancing and biting sides during masticatory activities (Demes et al., 1984). Our systematic review was performed in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA statement) checklist (Page et al., 2021).

## 2.1. Search strategy and selection criteria

Studies testing the link between the distribution of mandibular cortical bone and mandibular bone function in humans were included. Three online databases were used to identify relevant references: Medline via PubMed, Scopus, and the Cochrane Library. Moreover, a manual search in the reference lists of selected studies was performed. The following combinations of terms were entered into the search fields: [cort\* OR (outer AND bone) OR (cross-section\*)] AND [mandible OR (lower AND jaw) OR jaw OR mandib\* ] AND (distrib\* OR pattern OR symmetr\* OR asymmetr\*) AND (funct\* OR biomech\* OR strain\* OR stress\* OR force OR muscle OR muscul\* OR masticat\* OR para-masticat\* OR activit\*). The search was not limited to specific languages. The title and abstract of the identified studies were screened by two reviewers for eligibility. If necessary, a consensus was obtained through discussion with a third reviewer. We chose to exclude from the sample studies that did not explore a link between the distribution of the human mandibular cortical bone and mandibular loading regimes, studies that did not include a human sample, literature reviews, case-reports, and studies that exclusively focused on the ramal or condylar part of the mandible. We chose to exclude studies that did not include mechanical parameters in their research. In this context, a mechanical parameter is defined as a variable which allows an exploration of the adaptability of cortical bone: it may be simulated loading (as in finite element analysis) or documented variability of loading (cultural or dietary shift in habits) or, also, an indirect indicator of loading variability (facial divergence types, for instance). We chose to exclude experimental studies on animals. Our review aims to understand the human mechanisms underlying cortical bone distribution in the mandibular corpus and symphysis, and their link with the loading environment. As loading regimes may differ between species in certain parts of the corpus (Daegling & Hotzman, 2003; Ichim et al., 2006a, 2007; Smith et al., 2021), as specific masseter recruitment in humans could impact loading regimes (Hylander et al., 1998, 2000; Van Eijden et al., 1993), as human symphysis orientation and the presence of a chin are unique (Dobson & Trinkaus, 2002), and as data on human mandibles are available, this systematic review excluded animal models. These models will nevertheless serve as a comparative basis for discussion. Redundant studies that were identified in more than one database were removed. The three reviewers then independently read the studies in their entirety, searching for inclusion criteria. Finally, the reference sections of the included studies were subjected to a manual search to identify additional publications not found in the databases.

## 2.2. Data extraction

Data extraction was performed by two reviewers using tables (Word Microsoft Office, Microsoft©, CA, USA) and checked by the third reviewer. Disagreements were discussed and a consensus reached. The aim, study design, participant characteristics, methods, and outcomes of each study were collected.

## 2.3. Assessment of risk of bias

Due to the specificity of the research topic, both in vitro studies and in vivo studies were included. To date, a standardised quality assessment tool for in vitro studies in the field of biology has not been achieved (Tran et al., 2021). Therefore, we chose to adapt the assessment of risks of bias to each type of included study: cross-sectional studies (comparative studies in living samples), comparative studies of archaeological

specimens, experimental mechanical studies and finite element analysis. The assessment of cross-sectional studies (comparative studies in living samples) was based on the Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for analytical cross-sectional studies (Moola et al., 2020). The assessment of comparative studies of archaeological specimens was based on a modified checklist of the same appraisal tool. This checklist included the following six items: (1) were the study subjects and the setting described in detail? (2) Was the measurement made in a valid and reliable way? (3) Were confounding factors identified? (4) Were the strategies to deal with confounding factors stated? (5) Were the outcomes measured in a valid and reliable way? (6) Was an appropriate statistical analysis used?

The assessment of experimental studies (mechanical test) was based on a specially designed checklist. This checklist included the following four items: (1) Was the experimental protocol adapted to the research question? (2) Were the subject(s) and the setting(s) described in detail? (3) Was the measurement made in a valid and reliable way? (4) Was an appropriate statistical analysis used?

If the author reported the item and provided an appropriate response, the study received a 'yes' for the item; if there was no information or an inappropriate response, the study received a 'no' for the item. The total percentage of positive responses was calculated for all the included studies and served as a basis for critical appraisal. If a study had more than 2 invalid criteria, its eligibility was rediscussed and a consensus on inclusion was obtained through discussion or consultation with a third reviewer.

The qualitative analysis of finite element analysis studies was challenging, as various levels of accuracy of theoretical models could potentially be relevant to investigate the problem (Apicella et al., 2010; Merema et al., 2021; Strait et al., 2005). We chose to compare these studies through an adapted checklist. This checklist included the following seven items: (1) Did the model of analysis fit with the research question? (2) How complex was the model design with regard to the number of materials? (3) What were the characteristics of the model materials? (4) What type of finite element was used? (5) How many elements were in the model? (6) What were the boundary conditions? (7) What was the loading scenario?

Studies that provided local models (as opposed to global models, i.e., a whole mandible) were discussed in terms of eligibility. A consensus on inclusion was obtained through discussion or consultation with a third reviewer.

## 2.4. Statistical analysis

Review Manager (RevMan) version 5.4.1 ("The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). Version 5.4.1. Copenhagen 2014.") was used to perform the heterogeneity calculation and meta-analysis using a random effects model in the subgroups of the comparable cross-sectional studies included. A p-value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant in terms of overall effect (Z-test). The significance of any discrepancies in the estimates with other studies was assessed by means of the  $I^2$  statistic, which describes the percentage of total variation across studies that is due to heterogeneity.

## 3. Results

### 3.1. Study selection

The details of the literature search and the article selection process are summarised in Fig. 2. The research resulted in 1440 publications from PubMed, 1324 publications from Scopus and 27 from the Cochrane Library. From a total of 2791 citations, 2735 were excluded in accordance with the selection criteria. The reference lists in the remaining 56 publications were screened manually to identify publications not identified in previous searches; nine more citations were included. After a full-text reading of the remaining 65 articles, a further 43 were excluded

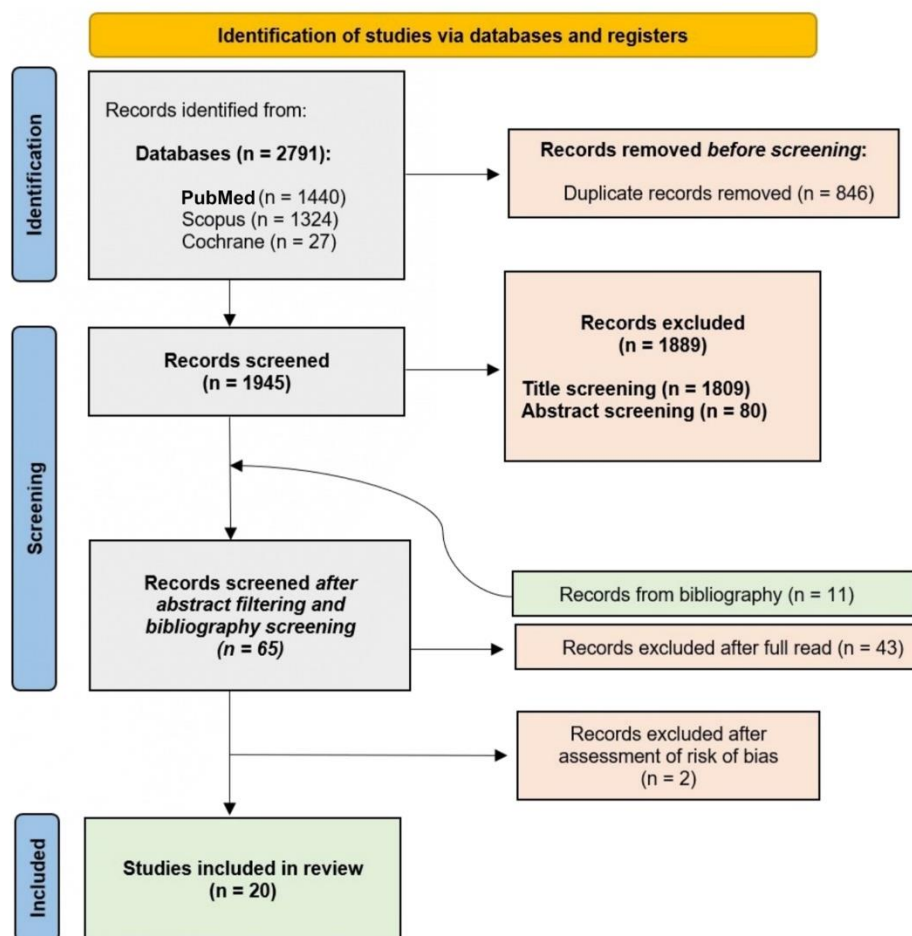


Fig. 2. Flowchart of study selection according to PRISMA statement.

due to a lack of inclusion criteria. The assessment of the risk of bias led to the exclusion of two additional citations (Benazzi et al., 2012; Hirabayashi et al., 2002) as they proposed an inappropriate modelling of finite element analysis to answer the research question. Previous studies have shown that the validity of a mandibular finite element model depends on inputs such as the modelling of a periodontal ligament, the degree of accuracy of temporomandibular joint models, the inclusion of orthotropic regions or even muscle orientation modelling (Apicella et al., 2010; Gröning et al., 2011, 2012). In this context, choosing a local model (section of the mandible) rather than a global model seemed inadequate to simulate strains and stresses in a valid way. This choice could only be a suitable option in the case of a global-local approach in which the boundary conditions of the global model are reproduced in a validated local model (Mao & Sun, 1991), which was not the case in the two excluded studies (Benazzi et al., 2012; Hirabayashi et al., 2002). A total of 20 articles were finally included in the systematic review. Table 1 presents the included studies and their main characteristics and findings.

### 3.2. Study characteristics

The 20 included publications consist of comparative studies of archaeological specimens (n = 8), cross-sectional studies in current human populations (n = 8), finite element analysis studies (n = 2) and mechanical experiments (n = 2).

Sample sizes in the comparative studies of archaeological specimens range from 118 (Toro-Ibacache et al., 2019) to 19 (Nakajima & Osato, 2013) specimens. Sample sizes in cross-sectional studies range from 678 (Gandhi et al., 2021) to 20 (Holton et al., 2014) participants. In the two mechanical studies included (Daegling & Hotzman, 2003; Daegling & Hylander, 1998), strain measurements were performed in five formalin fixed hemi-mandibles. In the two finite element analyses included (Gröning et al., 2013; Ichim et al., 2007), each model was derived from one specific dried mandible.

Only one cross-sectional study (Holton et al., 2014) included a direct mechanical parameter (bite force measurement) in its protocol. All other cross-sectional studies (Gandhi et al., 2021; Horner et al., 2012; Ozdemir et al., 2013; Sadek et al., 2016; Schneider et al., 2020; Swasty et al., 2011; Veli et al., 2014) split the samples into indirect mechanical parameters such as gonial angle assessments or other facial divergence measures. The comparative studies on dry bones used indirect mechanical assessments to design their study samples. These indirect mechanical parameters could be related to facial divergence (Kasai et al., 1996; Masumoto et al., 2001; Nakajima & Osato, 2013; Tsunori et al., 1998) or inferred from the cultural and dietary habits of the populations included (Fukase & Suwa, 2008; Holmes & Ruff, 2011; Kanazawa & Kasai, 1998; Toro-Ibacache et al., 2019). The finite element analyses (Gröning et al., 2013; Ichim et al., 2007) and mechanical experiments (Daegling & Hotzman, 2003; Daegling & Hylander, 1998) simulated the following load regimes as mechanical inputs: torsion, combined torsion

# 1. Approche structurale de la biomécanique osseuse

**Table 1**  
Characteristics of the included studies (n = 20).

N°	Reference	Design	Material	Method	Mechanical variable
1	Daegling and Hylander (1998)	Mechanical experiment	Formalin fixed hemi-mandibles (n = 5)	Strain measurement (4 sites in basal post-canine corpus) during twisting (10 times of 5 s loading – 5 s unloading)	Loading conditions simulate torsional loading. 10 times of 5 s loading – 5 s unloading
2	Daegling and Hotzman (2003)	Mechanical experiment	Formalin fixed hemi-mandibles (n = 5)	Strain measurement (6 sites in post-canine corpus) during 6 load cases to test the predictions outlined by Demes et al. (1984)	Loading conditions simulate scenarios of combined loads of torsion and direct shear
3	Fukase and Suwa (2008)	Comparative study	Dried mandibles Adult series (n = 59, 27 Jomon, 32 modern) Growth series (n = 54, 27 Jomon, 37 modern)	Computed-Tomography Cross-sectional geometry at symphysis	Harder and tougher diet in Jonion (n = 27, 5000 – 2350 BP) than in modern Japanese (n = 29 1890 – 1920)
4	Gröning et al. (2013)	Finite element analysis	Finite element models with altered distribution of cortical bone from 1 dried mandible	Strain and stress measurements in 2 finite element models with altered distribution of cortical bone (solid and constant models). Comparison of peak strains in solid model with corresponding distribution of cortical bone in CT slices from original model. Comparison of strain magnitudes in constant model with mapping of cortical thickness distribution in original model.	12 different load cases were simulated for each model: incision with all four incisors, right and left canine bites (including the lateral incisors and the first premolars), bites on the right and left first molars and bites on the right and left second molars)
5	Gandhi et al. (2021)	Cross-sectional study	Living sample N = 678 (14 y – 28 y) (288 growing with 148 hyper, 70 normo, 70 hypodivergent) (390 nongrowing with 194 hyper, 70 normal, 126 hypodivergent) (360 females, 378 males)	Cone-Beam Computed Tomography to quantify cortical bone thickness at buccal side and at the level of coronal 2/3 and apical 1/3 of molar buccal root in 3 zones on each side (distal root M1, distal and mesial roots M2)	Indirect variable with facial patterns evaluations (hypo-, normo- or hyperdivergent) with respect to the inclination of the mandibular plane, facial height index and Frankfort mandibular plane angle
6	Holmes and Ruff (2011)	Comparative study	Dried mandibles Adult series (n = 21, 10 Arikara, 11 Tigara) Growth series (n = 84, 32 Arikara, 52 Tigara)	Bi-planar radiography and reconstruction of the cross section from cortical thickness measurements on the buccal, lingual and basal border of the mandibular corpus using asymmetrical hollow beam theoretical model. Cross-sectional ratios evaluated at Pm4-M1 (n = 105) and M1-M2 (n = 80).	Harder and tougher diet and cultural environment in Tigara Inupiat sample (n = 63, 1200 – 1770, Alaska) than in Arikara Native Americans (n = 42, 1650 – 1750, South Dakota)
7	Holton et al. (2014)	Cross-sectional study	Living sample N = 20 (Males, 18 – 40 y)	Computed-Tomography Cross-sectional geometry at symphysis	<i>In vivo</i> molar bite force magnitude measurements (18/20 subjects) Masticatory muscle force magnitude estimation with “straight-line” approach
8	Horner et al. (2012)	Cross-sectional study	Living sample N = 57 (30 hypodivergent, 27 hyperdivergent) (42 females, 15 males) (> 15 y)	Cone-Beam Computed Tomography to quantify cortical bone thickness at buccal and lingual sides in interradicular space between M1 and M2, M1 and P4, P4 and P3, P3 and C	Masticatory function interpreted by facial patterns evaluations (hypo- or hyperdivergent) with respect to the inclination of the mandibular plane
9	Ichim et al. (2007)	Finite element analysis	Finite element model from 1 dried mandible	Strain and stress measurements and validation of the numerical model with strain experiment on the dried mandible	Loading conditions simulate unilateral premolar and molars biting
10	Kanazawa and Kasai (1998)	Comparative study	Dried mandibles (n = 79, 39 Jomon, 40 modern) Males	Computed Tomography to quantify cortical bone thickness at lingual, buccal, basal level in lower incisor, second premolar, first molar and second molar sections	Harder and tougher diet in Jomon (8050 – 2250 BP) than in modern Japanese
11	Kasai et al. (1996)	Comparative study	Dried mandibles (n = 44) Males, Asiatic	Computed Tomography to quantify cortical bone thickness at lingual, buccal, basal level in lower incisor, second premolar, first molar and second molar sections	Jaw-closing muscle activity interpreted by gonial angle measurements
12	Masumoto et al. (2001)	Comparative study	Dried mandibles (n = 31, 7 short-faced, 17 average faced, 7 long faced) Males, modern Japanese (1880 – 1920)	Computed Tomography to quantify cortical bone thickness at lingual, buccal, basal level with 19 measures in first molar and second molar sections	Masticatory function interpreted by facial patterns evaluations (short, average or long-faced) with inclination of the mandibular plane, gonial angle, facial axis and mandibular arc measurements
13	Nakajima and Osato (2013)	Comparative study	Dried mandibles (n = 19, 8 with low gonial angle, 11 with high gonial angle) Indian	Lateral cephalometric radiography to quantify mandibular cortical width at mental foramen and antegonion points	Jaw-closing muscle activity interpreted by gonial angle measurements
14	Ozdemir et al. (2013)	Cross-sectional study	Living sample N = 155 (50 low-angle, 56 normal-angle, 49 high-angle)	Cone-Beam Computed Tomography to quantify cortical bone thickness at buccal side in interradicular space between M1 and M2, M1 and P4, P4 and P3, P3 and C and at 4 mm depth from alveolar crest	Masticatory function interpreted by facial patterns (facial divergence) evaluations with angular (S N/Go-Me) measurement and linear (S Go/N-Me) measurement

(continued on next page)

# 1. Approche structurale de la biomécanique osseuse

**Table 1** (continued)

N°	Reference	Design	Material	Method	Mechanical variable
15	Sadek et al. (2016)	Cross-sectional study	(83 females, 72 males) (20 – 45 y) Living sample N = 45 (17 average vertical dimension-normal mandibular angle, 13 high vertical dimension and high mandibular angle, 15 low vertical dimension and low mandibular angle) (25 females, 20 males) (18 – 35 y)	Cone-Beam Computed Tomography to quantify cortical bone thickness at buccal side in interradicular space from second molar on one side to second molar on the other side and at two depths of measurements (4 and 7 mm from the alveolar crest)	Masticatory function interpreted by facial patterns (facial divergence) evaluations with facial height and mandibular plane inclination measurements
16	Schneider et al. (2020)	Cross-sectional study	Living sample N = 290 (100 hyperdivergent, 90 hypodivergent, 100 normodivergent) (143 females, 147 males) (141 growing, 149 nongrowing)	Cone-Beam Computed Tomography to quantify cortical bone thickness at buccal side between C an P3, P3 and P4, P4 and M, M1 and M2, at 2 mm, 6 mm and 10 mm depth from the alveolar crest	Indirect variable with facial patterns evaluations (hypo-, normo- or hyperdivergent) with respect to the inclination of the mandibular plane, facial height index and Frankfort mandibular plane angle
17	Swasty et al. (2011)	Cross-sectional study	Living sample N = 111 (34 low vertical facial dimension, 43 average vertical facial dimension, 34 high vertical facial dimension) (67 females, 44 males)	Cone-Beam Computed Tomography to quantify cortical bone thickness at buccal (2 sites), basal (1 site) and lingual (2 sites) sides in 13 interradicular sites from distal right M2 to distal left M2 (M = midline of the symphysis, LDL = distal to left lateral incisor, LDC = distal to left canine, LDMP3 = distal to left PM3, LDPM4 = distal to left PM4, LDM1 = distal to left M1, LDM2 = distal to left M2, RDL, RDC, RDPM3, RDPM4, RDM1, RDM2)	Masticatory function interpreted by facial patterns (facial dimension) evaluations with facial height and mandibular plane inclination measurements
18	Toro-Ibacache et al. (2019)	Comparative study	Living sample Dried mandibles (n = 118 for symphysis measurements, 35 intense masticatory load, 39 medium masticatory load, 23 low masticatory load, 13 low class II and 8 low class III) (n = 97 for left first molar measurements, 34 intense masticatory load, 23 medium masticatory load, 19 low masticatory load, 13 low class II and 8 low class III) (n = 97 for first right molar measurements, 30 intense masticatory load, 28 medium masticatory load, 18 low masticatory load, 13 low class II and 8 low class III) (56 females, 62 males)	Computed Tomography to quantify cortical bone thickness and cross-sectional geometry at symphysis and immediately distal from right and left first molars	Masticatory load interpreted from anthropological studies which rely on the changes in subsistence economy from ancient to current populations, and what food items were common in them
19	Tsunori et al. (1998)	Comparative study	Dried mandibles (n = 39, 9 short facial type, 23 average facial type, 7 long facial type) Males, Indian	Computed Tomography to quantify buccal, lingual and basal cortical bone thickness in lower incisor, second premolar, first and second molar sections	Masticatory function interpreted by facial patterns (facial divergence) evaluations with gonial angle, palatal to mandibular plane angle, ratio of posterior facial height to anterior facial height and mandibular plane inclination measurements
20	Veli et al. (2014)	Cross-sectional study	Living sample N = 75 (25 high-angle, 25 low-angle, 25 average-angle) (15.3 y – 17.7 y)	Cone-Beam Computed Tomography to quantify cortical bone thickness at buccal side between C an P3, P3 and P4, P4 and M, M1 and M2, at 5 mm, 7 mm and 9 mm depth from the cemento-enamel junction line	Indirect variable with facial patterns evaluations with high-, average-, and low-angle subgroups classification according to SN-GoMe angle

and shear, incision, unilateral canine biting, unilateral premolar biting, unilateral first molar biting, and unilateral second molar biting.

The cross-sectional and comparative studies aimed to evaluate cortical bone thickness at different sites and compare the results in groups divided by their interpreted or assessed loading profiles (from indirect or direct mechanical parameter). Most of these studies used computed tomography (Fukase & Suwa, 2008; Holton et al., 2014; Kanazawa & Kasai, 1998; Kasai et al., 1996; Masumoto et al., 2001; Toro-Ibacache et al., 2019; Tsunori et al., 1998) or cone-beam computed tomography (Gandhi et al., 2021; Horner et al., 2012; Ozdemir et al., 2013; Sadek et al., 2016; Schneider et al., 2020; Swasty et al., 2011; Veli et al., 2014) to measure mandibular cortical bone thicknesses. Bidi-dimensional measurement methods are proposed as alternatives in two comparative studies: one by cross-sectional reconstruction from cortical thickness measurements on the buccal, lingual and basal border of the

mandibular corpus using the asymmetrical hollow beam theoretical model (Holmes & Ruff, 2011), and the other by a simple measurement of lateral cephalometric radiographs (Nakajima & Osato, 2013). The mechanical experiments and finite element analyses aimed to measure strain patterns in a controlled loading regime. In the two mechanical experiments, strain gauges were placed in the basal post-canine corpus in four (Daegling & Hylander, 1998) or six sites (Daegling & Hotzman, 2003) to take strain measurements. In the two finite element analyses, strain and stress measurements were taken in two theoretical models in one study (Gröning et al., 2013) and in a model validated from in vitro measurements in the other study (Ichim et al., 2007). The characteristics of the included studies are summarised in Table 1.



### 3.3. Assessment of risk of bias

On the basis of the Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for analytical cross-sectional studies (Moola et al., 2020), no cross-sectional studies were excluded after assessment. All the cross-sectional studies included positively met the six criteria of quality offered in the checklist.

Based on the modified Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for analytical cross-sectional studies, which we adapted to comparative studies on dried bones, no studies were excluded after critical appraisal. Only one study (Kanazawa & Kasai, 1998) failed to positively meet the six criteria of quality offered in the checklist as they did not describe the dating of the remains involved.

Based on our specially designed checklist, no mechanical experiments were excluded from the review after assessment. One study (Daegling & Hotzman, 2003) failed to validate the four criteria of quality

by using a sample with unknown age and sex.

The qualitative evaluation of finite element analysis led to the exclusion of two citations (Benazzi et al., 2012; Hirabayashi et al., 2002) which analysed stress and strain patterns in local models of mandibular section without an adequate global-local approach. As previously stated, the choice of a local model (section of the mandible) rather than a global model seems inadequate to simulate strains and stresses in a valid way and within the limits of our study. The remaining studies (Gröning et al., 2013; Ichim et al., 2007) fulfilled the seven general criteria of quality in our adapted checklist.

The results of the critical appraisal within the source of evidence are given in the [supplementary material \(tables S1– S4\)](#).

The assessment of risks of bias reveals great heterogeneity in terms of study design among the selected sources. Nevertheless, most of the included studies offer a strong methodological basis and develop strategies to limit their risk of bias. For those studies that did not obtain the

**Table 2**  
Main results and conclusions of the included studies (n = 20).

Comparable protocol and aims	References	Main results	Mandibular region	Conclusion for cortical thickness distribution
<b>1 – Mechanical experiments</b> <i>Aim:</i> evaluate if cortical thickness distribution is related to stress and strain distribution in numerical model in controlled loading conditions and in specific locations.	Daegling and Hylander (1998)	Lingual > Buccal strains during twisting	Post-canine corpus	Partly involved in strain distribution with external shape
	Daegling and Hotzman (2003)	Add occlusal force to twisting reduce lingual shear strain and complexify strain pattern at buccal side	Post-canine corpus	Related to superposed sources of strain (twisting + occlusal load)
<b>2 – Finite element analysis</b> <i>Aim:</i> evaluate if cortical thickness distribution is related to stress and strain distribution in numerical model in controlled loading conditions.	Gröning et al. (2013)	Maximum principal strains distribution related to cortical thickness distribution	Symphysis and corpus	Related to high tensile and shear stress areas
	Ichim et al. (2007)	Buccal and lingual strain levels similar in the midcorpus, within the maintenance phase of the bone	Post-canine corpus	Evolutionary effects > Load conditions
<b>3 – Cross-sectional study comparing subgroups with direct mechanical variable (bite force measurement)</b> <i>Aim:</i> evaluate if cortical thickness distribution is related to bite force and masticatory muscle force magnitude.	Holton et al. (2014)	Bending indices related to bite force Relative amount of cortical bone unrelated to estimated total vertical force magnitude	Symphysis	Partly related to masticatory function
<b>4 – Comparative study comparing subgroups with differentiated cultural and dietary habits, including adult and growth series comparison</b> <i>Aim:</i> evaluate if cortical thickness distribution is most likely driven by genetic or mechanical factors.	Fukase and Suwa (2008)	Growth series: subgroups significantly different Adult series: subgroups significantly different	Symphysis	Genetic > Load conditions
	Holmes and Ruff (2011)	Growth series: subgroups non significantly different Adult series: subgroups significantly different	Post-canine corpus	Load conditions > Genetic
<b>5 – Comparative and cross-sectional studies comparing subgroups with facial divergence patterns</b> <i>Aim:</i> evaluate if cortical thickness distribution is related to facial divergence which is supposed to be an indirect evaluation of loading environment.	Gandhi et al. (2021)	Significative differences between subgroups	Posterior (buccal)	Related to facial divergence
	Horner et al. (2012)	Significative differences between subgroups	Post-canine corpus	Related to facial divergence
	Kasai et al. (1996)	Significative differences between subgroups	Posterior	Related to facial divergence
	Masumoto et al. (2001)	Significative differences between subgroups	Posterior	Related to facial divergence
	Nakajima and Osato (2013)	Significative differences between subgroups	Post-canine corpus	Related to facial divergence
	Ozdemir et al. (2013)	Significative differences between subgroups	Posterior (buccal)	Related to facial divergence
	Sadek et al. (2016)	Significative differences between subgroups	Posterior (buccal)	Related to facial divergence
	Schneider et al. (2020)	Differences between subgroups depend on sites	Post-canine corpus	Growing status > facial pattern
	Swasty et al. (2011)	Differences between subgroups depend on sites	Post-canine corpus	Related to facial divergence + age
	Tsumori et al. (1998)	Significative differences between subgroups	Symphysis and corpus	Related to facial divergence
<b>6 – Comparative study comparing subgroups with differentiated cultural and dietary habits in adults series</b> <i>Aim:</i> evaluate if cortical thickness distribution is influenced by cultural and dietary habits	Veli et al. (2014)	Significative differences between subgroups	Post-canine corpus	Related to facial divergence
	Kanazawa & Kasai (1998)	Significative differences between subgroups	Symphysis and corpus	Related to loading environment
	Toro-Ibache et al. (2019)	Differences between groups	Symphysis and corpus	Related to loading environment Thicker cortical bone in low-load groups

Studies are grouped by comparable protocol and aims.

maximum score in our checklists, the risk of bias was low and generally acceptable given the level of precision expected from such study designs. Due to the diversity of study design, a statistical approach to the systematic review results (meta-analysis) was only possible in a subgroup of eight comparative and cross-sectional studies (Gandhi et al., 2021; Horner et al., 2012; Masumoto et al., 2001; Ozdemir et al., 2013; Sadek et al., 2016; Swasty et al., 2011; Tsunori et al., 1998; Veli et al., 2014) with comparable study protocols and for a limited number of common outcomes (comparison of facial divergence effects on upper buccal cortical bone thickness between second and first molar, first molar and second premolar and first premolar and canine).

### 3.4. Cortical thickness distribution and loading environment

Given the cross-disciplinary approach to the issue, various study designs are included in the present work. Each study design can address one facet of the question (see “aim” in Table 2). In this work, we chose to group the studies into six main categories, according to comparability and aim of the studies. Table 2 summarises the findings of the systematic review in these six types of comparable protocols and aims. Among the 20 selected studies, seven (Daegling & Hylander, 1998; Fukase & Suwa, 2008; Holton et al., 2014; Ichim et al., 2007; Schneider et al., 2020; Swasty et al., 2011; Toro-Ibacache et al., 2019) showed alternative results to the working hypothesis (loading conditions primarily influence cortical bone distribution in a positive relationship). These alternative hypotheses propose models of bone appositions primarily or equally related to site-dependent rules (Swasty et al., 2011), the external shape of the mandible (Daegling & Hylander, 1998; Toro-Ibacache et al., 2019), growth status (Schneider et al., 2020), genetics (Fukase & Suwa, 2008) or human evolution (Ichim et al., 2007). Except for two studies (Ichim et al., 2007; Schneider et al., 2020), these alternative hypotheses can be fitted into a model of cortical thickness distribution in which the loading conditions play a non-negligible and regulating role, despite being the primary factor driving bone apposition.

### 3.5. Cortical thickness distribution and identifiable loading regimes

Although a regulatory model depending on loading conditions is suggested by 13 of the 20 studies included (Table 2), the identification of specific loading regimes involved in cortical thickness distribution can only be addressed in two types of protocols: mechanical experiments and finite element analyses. In the four corresponding studies, the following loading regimes were simulated: torsion of the corpus (Daegling & Hylander, 1998), torsion and direct shear on molar (Daegling & Hotzman, 2003), compound loading regime with incision, right and left canines (lateral incisors and premolars including) biting, right and left first molars biting, right and left second molars biting (Gröning et al., 2013), unilateral molar biting and unilateral premolar biting (Ichim et al., 2007). Table 3 summarises the specific loading regime conditions tested in these studies and their findings. Only one study (Ichim et al., 2007) fully rejected the hypothesis of Demes et al. (1984), on the basis of Frost’s mechanostat statement (Frost, 1987a, 1987b). With minor discrepancies in their results, the other three studies (Daegling & Hotzman, 2003; Daegling & Hylander, 1998; Gröning et al., 2013) support Demes et al.’s (1984) hypothesis and identify positive sagittal bending (Gröning et al., 2013) and compound torsion and shear regimes (Daegling & Hotzman, 2003) as loading conditions influencing cortical thickness patterns in the post-canine corpus.

### 3.6. Subgroup meta-analysis results

A subgroup meta-analysis was conducted in eight comparable cross-sectional and comparative studies (Gandhi et al., 2021; Horner et al., 2012; Masumoto et al., 2001; Ozdemir et al., 2013; Sadek et al., 2016; Swasty et al., 2011; Tsunori et al., 1998; Veli et al., 2014) for specific interventions (hyperdivergence or hypodivergence) and outcomes (buccal mandibular cortical bone thickness around first and second molar area at medium level, around second premolar and first molar area at medium level, around canine and first premolar area at medium

**Table 3**  
Conclusions of finite element analysis and mechanical experiments testing specific loading regime conditions (n = 4).

Reference	Loading regime	Mandibular region	Strain	Conclusion
Daegling and Hylander (1998)	Torsion	Post-canine corpus	(Shear strain) Lingual > buccal Basal < midcorpus	Predictable influence of cortical thickness distribution on shear strains in particular specimens (no generalisation across individuals)
Daegling and Hotzman (2003)	Torsion and direct shear on molar (compound)	Post-canine corpus	(Shear strain) Lingual (torsion) > lingual (compound) Midcorpus: Buccal (torsion) ? buccal (compound) Basal: Buccal (torsion) < buccal (compound)	Lingual and buccal basal strain support Demes et al. (1984) prediction Buccal midcorpus strain do not support the model
Gröning et al. (2013)	Compound loading regimes of incision, and unilateral biting of canine (including lateral incisor and premolar), first molar and second molar in each side	Symphysis and corpus	<u>Post-canine corpus:</u> Surface > Inside Buccal > lingual	Shear and tensile strain, mainly during bending, influence cortical thickness distribution Lingual and buccal basal strain and cortical thickness support Demes et al. (1984) prediction in upper half of the post-canine corpus Compound masticatory loading regimes leads to highest strains in thicker cortical areas
Ichim et al. (2007)	Unilateral molar biting Unilateral premolar biting	Post-canine corpus	(Stress) Minimal differences between the tensile and compressive loads on the buccal and lingual sides (Strain) Estimated strain levels within the maintenance phase of the bone (100 – 1500 µε)	Cortical thickness asymmetry (buccal – lingual) unrelated to strains patterns generated during unilateral molar and premolar biting

Conclusions are those stated by the authors.

# 1. Approche structurale de la biomécanique osseuse

level). Heterogeneity was measured by  $I^2$  and varied from 82 % (buccal mandibular cortical bone thickness around first and second molar area at medium level) to 94 % (buccal mandibular cortical bone thickness around canine and first premolar area at medium level), indicating substantial to high heterogeneity across the studies. Cochran's Q-value ( $\chi^2$  test for heterogeneity) was significant at a level of less than 0.10 ( $p < 0.00001$ ) for the three outcomes, indicating a rejection of the null hypothesis of homogeneity across the studies. Due to the lack of homogeneity, random effects models were used to compute Z-tests for overall effect results, as recommended when the assumption of similar effects across studies is untenable (Haidich, 2010). The Z-tests for overall effects were significant at a level of less than 0.10 in two outcomes: buccal cortical bone thickness around first and second molar areas ( $p = 0.0001$ ) and around second premolar and first molar ( $p = 0.002$ ), indicating a rejection of the null hypothesis (there is no overall effect of the facial divergence on the buccal cortical bone thickness). The Z-test for overall effect was not significant for buccal cortical bone thickness at the medium level around the canine and first premolar area ( $p = 0.50$ ). The summarised data and forest plots of the

subgroup meta-analysis are given in Fig. 3.

## 4. Discussion

The present systematic review is the first to attempt a cross-disciplinary and cross-study design approach to the problem. The advantage of this approach is that it enhances the overall understanding of the topic by providing different level of results depending on the study designs included. Thus, certain types of protocols (comparative and cross-sectional studies) included in this review allowed a more quantitative approach to the topic, while others allowed a more qualitative and precise approach (mechanical experiments and finite element analyses). The limitation of this approach is the comparability and heterogeneity of the results. This difficulty could be overcome by separating the studies into comparable designs and by performing subgroup analyses. Thus, in phase with the selected studies, our research question ("Is the distribution of cortical bone in the mandibular corpus and symphysis linked to the loading environment in modern humans?") can be addressed in four different ways (see parts 4.1, 4.2, 4.3 and 4.4).

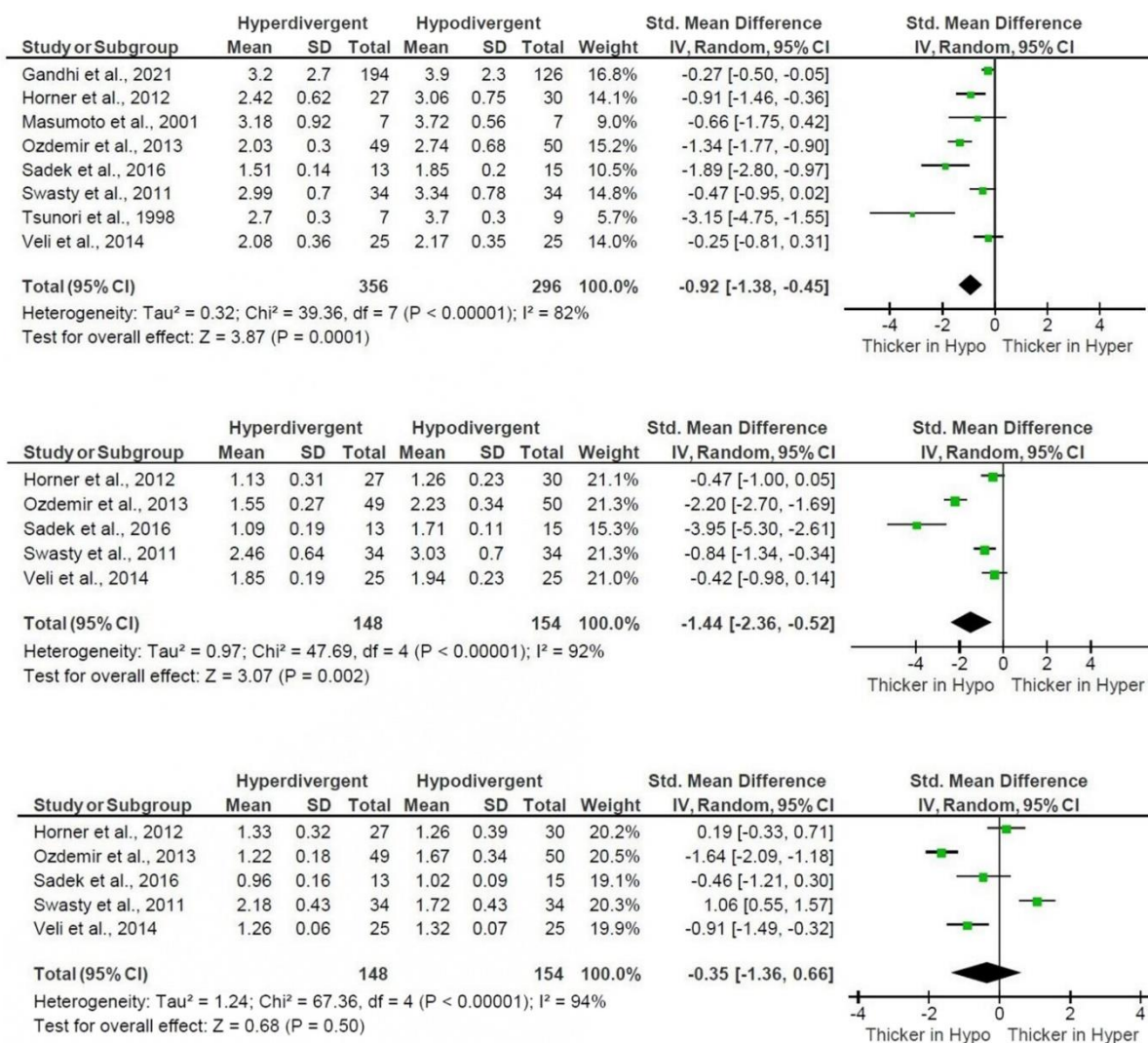


Fig. 3. Forest plots: overall effect of facial divergence on buccal cortical bone thickness in three specific locations at medium level. From top to bottom: buccal cortical bone thickness around first and second molar areas, around second premolar and first molar areas and around canine and first premolar areas.

## 4.1. Is mandibular cortical thickness distribution a retrospective indicator of cultural and dietary habits?

This facet of the problem can be assessed in four studies (Fukase & Suwa, 2008; Holmes & Ruff, 2011; Kanazawa & Kasai, 1998; Toro-Ibacache et al., 2019). The approach consists of comparing samples that are genetically or at least geographically close and for which cultural and dietary gaps are documented. The comparison of chronologically distant populations fulfils this condition, while not eliminating biases related to genetic ingressions and population dynamics. Thus, three studies compared current and past populations: Jomon and modern Japanese (Fukase & Suwa, 2008; Kanazawa & Kasai, 1998); and current and past Chilean and Argentinean populations (Toro-Ibacache et al., 2019). In Jomon and modern Japanese, significant differences were found in specific symphyseal or corpus sites for both Fukase and Suwa (2008) and Kanazawa and Kasai (1998). In these populations, at the symphyseal cross-section, the lingual cortical bone was on average thicker than the buccal one, which agrees with measurements from modern populations (Verdugo et al., 2009a). Nevertheless, in their growth series, Fukase and Suwa (2008) found that these significant differences were already present in the postnatal 1-year age groups. This result implies a genetic predominance of the trait that can be explained either by population dynamics (genetic ingression, genetic drift) or by selection processes over a very short time scale. It should be noted that Holmes and Ruff (2011) found a more progressive trend across their juvenile samples. Although the study protocol of Holmes and Ruff (2011) is debatable (cross-section reconstruction from measurements on bidimensional radiographs, geographically distinct populations), their findings are in line with previous experimental studies on animals highlighting a mechanical sensitivity of the cortical bone after maturity (Scott et al., 2014; Terhune et al., 2020). By including the morphometric geometry of the external mandibular shape in their study, Toro-Ibacache et al. (2019) found a more counterintuitive result. In their sample, low-load groups tend to have a relatively greater amount of cortical bone than medium- or intense-load groups. They explain this finding by a possible time-related adaptive process. Thus, in this model, trabecular and cortical bone adaptive processes are thought to be faster than external shape adaptive processes. In the sample of modern mandibles (low-load groups), the overall gracile external morphology could be offset by an intrinsically greater amount of cortical bone. It should be noted that the sampling effect may have led to a similar finding. In this context, it would be inappropriate to conclude that a greater amount of cortical bone distribution is a constant indicator of cultural and dietary habits. Although this distribution appears to be related to the loading environment in some populations (for instance Tigara populations, Holmes & Ruff, 2011), genetics (Fukase & Suwa, 2008), population dynamics, nutritional and allometric (Toro-Ibacache et al., 2019) factors are likely to be involved in inter-population differences. At present, cortical thickness distribution is thought to be an indicator of cultural and dietary shifts, but the modality of its relation seems complex and studies on new populations and controlled factors are expected.

## 4.2. Is mandibular cortical thickness distribution at specific locations linked to facial divergence patterns?

Facial divergence has been related to the cross-sectional dimensions, volume, activities and bite force measurements of the masticatory muscles in numerous previous studies (Ingervall & Bitsanis, 1987; Ingervall & Helkimo, 1978; Ingervall & Minder, 1997; Ingervall & Thilander, 1974; Kubota et al., 1998; Raadsheer et al., 1996, 1999; Sondang et al., 2003; Tuxen et al., 1999; van Spronsen et al., 1989, 1991, 1992; Weijjs & Hillen, 1984a, 1984b, 1986). As a consequence, it is considered as an indirect indicator of the load experienced by the masticatory apparatus. In the present systematic review, 11 studies implemented a facial divergence assessment as an indicator of loading level. Of these 11 studies, nine found a positive correlation between

hypodivergent status and cortical thickness distribution in specific sites (Table 2), while only two (Schneider et al., 2020; Swasty et al., 2011) offered alternative results. In their multivariate linear regression models, Schneider et al. (2020) found that growing status and hyperdivergent facial pattern account for a reduction in buccal cortical bone thickness. Hyperdivergent pattern was the predominant predictor between the first and second molars (at 6 and 10 mm from the crestal bone) and growing status was the predominant predictor between the second premolar and first molar (2 mm and 6 mm from crestal bone) and the second premolar and first premolar (2 mm from crestal bone). These results may be consistent with the models proposed by the other studies as regards a relationship between facial divergence and bone cortical thickness depending on location (Gandhi et al., 2021; Horner et al., 2012; Kasai et al., 1996; Masumoto et al., 2001; Nakajima & Osato, 2013; Ozdemir et al., 2013; Sadek et al., 2016; Tsunori et al., 1998; Veli et al., 2014). They provide a more precise dimension to this site-dependent relationship by distinguishing a posterior zone in the post-canine corpus that is predominantly influenced by facial divergence (loading or allometric factors) and an anterior area that is more influenced by genetic and growth mechanisms and less sensitive to environmental or allometric variations. In the mandibular corpus and symphysis, the identified gradient of cortical bone distribution strengthens this assumption. Buccal cortical bone thickness appears to be distributed through an antero-posterior gradient, peaking in the molar areas (Gandhi et al., 2021; Horner et al., 2012; Kasai et al., 1996; Ozdemir et al., 2013; Swasty et al., 2011; Tsunori et al., 1998; Veli et al., 2014). This gradient seems to be confirmed within the molar region itself in a computed tomography quantification study highlighting a significant difference ( $p < 0.0001$ ) in buccal crestal cortical thickness between first ( $2.2 \pm 0.5$  mm) and second molar ( $2.8 \pm 0.7$  mm) cross sections in 40 patients (Verdugo et al., 2009b). Nevertheless, in the lingual side, numerous studies found an inverse or more complex pattern of thickness distribution (Horner et al., 2012; Kasai et al., 1996; Swasty et al., 2011; Tsunori et al., 1998). These tendencies are in line with Demes et al.'s (1984) finding and may reflect an adaptive mechanism facing a compound loading regime of torsion, shear and positive sagittal bending, identified as sources of comparable patterns of strains (Daegling & Hotzman, 2003; Gröning et al., 2013). Our subgroup meta-analysis confirms this assumption, indicating a significant overall effect of facial divergence in the posterior area of the corpus and a non-significant effect between the canine and premolar region (Fig. 3). However, these results must be tempered by the high heterogeneity of the studies included. For example, our subgroup analysis includes participants of different ages and some studies were able to identify a significant influence of age or growth status on cortical bone thickness (Gandhi et al., 2021; Schneider et al., 2020; Swasty et al., 2011). A study design that controls for this confounding factor should include participants of comparable age. The impact of sex on cortical bone thickness appears to be negligible, as indicated in the studies included in this work (Gandhi et al., 2021; Horner et al., 2012; Schneider et al., 2020; Swasty et al., 2011) but also in previous research (Deguchi et al., 2006; Farnsworth et al., 2011; Ono et al., 2008). Other confounding factors have been identified in this systematic review and could explain differences among the included studies. First, measurement methods were not the same and a need for standardisation is expected in future studies to improve the homogeneity of results. For instance, cortical thicknesses were measured from alveolar crest references in certain studies (Ozdemir et al., 2013; Sadek et al., 2016; Schneider et al., 2020) and at different depths and cemento-enamel junction in others (Veli et al., 2014). Specifically, the following measurement levels were used in the included studies: level of the first third of the root (Gandhi et al., 2021), 5 mm from the alveolar ridge (Horner et al., 2012; Veli et al.), 75° in a radial method (Masumoto et al., 2021), 4 mm from the alveolar ridge (Ozdemir et al., 2013; Sadek et al., 2014), 4 mm from the alveolar ridge (Ozdemir et al., 2013; Sadek et al., 2013), first third bottom of the total cross-section of the corpus height (Swasty et al., 2011), average thickness of 10 points in the region

of the second third of the corpus height (Tsunori et al., 1998). Studies belonging to the field of orthodontics tend to measure inter-dental cortical thickness (in view of the best mini-screw placement sites), whereas anthropological studies measure cortical thickness at tooth sections. Next, cortical bone density (Schneider et al., 2020) and bucco-lingual inclination of the molars (Masumoto et al., 2001) were also identified as confounding factors. Cortical bone mineralisation was related to facial divergence, mandibular asymmetry (implying an asymmetrical loading regime through the mandible) or masseter muscle volume in several other studies (Klemetti et al., 1994; Maki, Miller, Okano, & Hatcher, 2001; Maki, Miller, Okano, & Shibasaki, 2001). Moreover, at a lower structural level, numerous studies identified specific patterns of biological apatite crystallite alignment, independent of cortical bone density distribution (Furuya et al., 2012; Matsumoto et al., 2013; Mitsui et al., 2016; Morioka et al., 2012). Mandibular mechanical adaptability would therefore involve multi-level mechanisms on the bone structure - apposition, densification, reorientation - and some of these mechanisms would be independent (densification and reorientation, for instance). This independence is also suggested by the measurements of Schwartz-Dabney and Dechow (2003), who found mean differences between the buccal and lingual sides of the corpus for cortical thickness and direction of maximum stiffness, but not for bone density, elastic modulus, shear modulus, degree of anisotropy and Poisson's ratio, which vary only between sites. While confirming the complexity of the relationships between cortical bone distribution, mandibular mechanical properties and loading regimes, this study confirms our findings by demonstrating that cortical thickness (and, moreover, bone density, degree of anisotropy, elastic modulus and shear modulus measurements) is independent of sex (Schwartz-Dabney & Dechow, 2003). Finally, in the post-canine corpus, an antero-posterior gradient of dependency for indirect mechanical parameters (facial divergence) is drawn by our sub-group analysis. This gradient can be explained by a close relationship between the muscle insertion areas and the posterior regions of the mandible, and is independent of sex. Our analysis reveals possible confounding factors which could be controlled, such as the bucco-lingual inclination of the molars (Masumoto et al., 2001), and confirms the differences in cortical thickness between the buccal and facial sides, as stated by Demes et al. (1984). On the other hand, although cortical thickness distribution in the posterior corpus is clearly influenced by variations in the loading environment, other, possibly independent parameters may be involved in this adaptation (density, histological and mineral structures and orientations). Lastly, trabecular morphology was also found to be sensitive to load variations in a cross-species study (Watson et al., 2018) and future research protocols should include trabecular morphological analyses to better understand the complex adaptive response of the mandibular bone to its mechanical environment.

#### 4.3. Is mandibular cortical thickness distribution linked to bite force?

The relationship between facial divergence and the distribution of cortical thickness in the posterior corpus implies a link with bite force, as facial divergence has been related to bite force in previous studies (Ingervall & Helkimo, 1978; Ingervall & Minder, 1997; Raadsheer et al., 1999; Sondang et al., 2003). In this present work, only one study tested the correlation between bite force measurement and cortical thickness measurement in the symphysis (Holton et al., 2014). By computing symphyseal bending resistance indices, as in Daegling (1992), the authors estimated that cortical thickness distribution and symphyseal shapes reflect a correlation in their conformation to resist lateral transverse bending (wishboning) with the magnitude of the wishboning estimate. The same parameters according to resistance in vertical bending were uncorrelated with estimated vertical bending magnitude, but were correlated with lower facial shape (Holton et al., 2014). Nevertheless, these counterintuitive results could be linked to the static characteristic of the mechanical parameters in this study. Thus, in this

protocol, bite force measured the magnitude of masticatory force, which did not preclude masticatory efficiency (Okiyama et al., 2003). The confounding effects of the number of chewing cycles or occlusal contact areas may have impacted the results. Moreover, the correlation between lower facial shape and vertical bending resistance indices is in line with the other studies, demonstrating that facial shape is linked with loading environment and cortical thickness distribution. The lower emphasis of vertical bending in this research could reflect the allometric process related to mechanical parameters or confounding factors linked to bite force measurements or bending resistance index computation. Finally, Holton et al.'s (2014) study is consistent with our previous findings, namely that symphyseal cortical thickness and symphyseal shape are linked to loading environment variabilities, and that wishboning may have a significant impact in this relation. The link with masticatory efficiency is somewhat more complex, as static bite force does not preclude dynamic masticatory regimes.

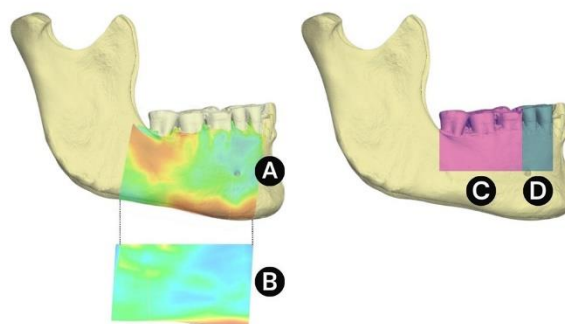
#### 4.4. Is mandibular cortical thickness distribution linked to specific loading regimes?

This facet of the topic can be explored in four of the studies (Daegling & Hotzman, 2003; Daegling & Hylander, 1998; Gröning et al., 2013; Ichim et al., 2007). In the two mechanical experiments (Daegling & Hotzman, 2003; Daegling & Hylander, 1998), shear strains were higher in the lingual side than the buccal side during torsion, and the lingual side experienced higher strains in a mixed regime of torsion and direct shear on the molars. These results reproduce the conditions outlined by Demes et al. (1984) and support the identification of torsion and shear regimes as being mainly involved in the cortical asymmetry of the posterior corpus between the lingual and buccal sides. While buccal basal shear strain measurements fitted with the model, this was not the case for mid-corpus buccal shear strains (Daegling & Hotzman, 2003). This result may reflect the fact that loading conditions were more complex than expected in the buccal side at mid-corpus, that is, the occlusal force cannot be summarised purely as a direct shear. In fact, adding a lateral component to the simulated vertical occlusal force had significant effects on the strain field, particularly on the buccal side. Although this model was not predicted by Demes et al. (1984), who predicted their model with purely vertical occlusal forces, the present result reproduces the general conditions of the study and may explain the cortical thickness asymmetry between buccal and lingual sides in the posterior mandibular corpus. More precisely, lingual-side strains are less sensitive to the variation in direction of occlusal force than those in the buccal side at the mid-corpus and alveolar level, where more complex and unpredictable strains occurred (Daegling & Hotzman, 2003). As previously stated, other factors may have impacted the results. First, the samples were very small (Table 1) in these two mechanical experiments (Daegling & Hotzman, 2003; Daegling & Hylander, 1998) and reproducibility of the strain gauge placement could be difficult to achieve, depending on the specific anatomy of each mandible. Next, experimental and controlled load conditions struggle to reproduce in vivo conditions and the effect of repeated and cyclic loads or high-magnitude aberrant loads may have been underestimated. Nevertheless, these results were constant in the lingual side and, even with discrepancies at the buccal mid-corpus and alveolar levels, reproduce the framework of Demes et al. (1984) and strengthen this hypothesis. Gröning et al. (2013) found complementary results in a broader exploration of the topic through finite element analysis. By creating peak strain contour plots in 12 different load cases in a solid (filled with cortical bone) and constant (with constant thickness of cortical bone) models and comparing them with the cortical thickness distribution in the original scanned mandible, this study correlated higher buccal strains than lingual strains in the upper half of the corpus's posterior section with thicker buccal cortical bone than lingual bone in the same areas. These differences were greater in the upper half section, even though the basal corpus experienced a higher overall strain. In the posterior corpus, Gröning et al. (2013) found

results that were consistent with those of Demes et al. (1984) in broader and more realistic loading conditions than in the previous two mechanical experiment protocols (Daegling & Hotzman, 2003; Daegling & Hylander, 1998). In the basal symphysis, the distribution of cortical bone did not mirror the distribution of strain. This result can possibly be explained by unexpected or unmodeled loading conditions. The implementation of aberrant high-magnitude loads could improve such a model, as adaptive bone mechanisms can be sensitive to this type of environmental interaction (Biewener & Bertram, 1993). Strains were higher at the surface of the corpus than on the inside in Gröning et al.'s (2013) analysis. This could be explained by the predominantly bending regime, as, during bending, strain magnitudes increase with the distance to the neutral axis (Currey, 2002; Gröning et al., 2013). These results are in line with finite element analyses in other primates (Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021) and humans (Korioth et al., 1992), predicting predominantly sagittal bending at the working (Korioth et al., 1992) and balancing sides (Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021). Only one study (Ichim et al., 2007) included in the present work rejected the relationship between cortical asymmetry on the lingual and buccal sides in the posterior corpus and loading conditions. In this finite element analysis, minimal stress differences were noted between the tensile and compressive loads on the buccal and lingual sides and strain levels were estimated within the maintenance of the bone phase (100 – 1500  $\mu\epsilon$ ) according to Frost's mechanostat model (Frost, 1987a, 1987b). Consequently, Ichim et al. (2007) rejected the predominant influence of the loading environment in posterior cortical thickness apposition and offered an evolutionary perspective to explain this asymmetry. These results could be explained by two main factors. First, unmodeled loading conditions may have impacted the model, as single load cases were used, contrary to peak strain contour plots. Next, Ichim et al. (2007) used an original, unaltered mandibular model to test their assumptions. As shown by Gröning et al. (2013), this type of analysis cannot explore the topic as the cortical bone distribution in the original model could possibly have mirrored the biomechanical environment, and strain measurements in these areas may have been lowered. Moreover, Ichim et al.'s (2007) model reached the same conclusions as Gröning et al.'s (2013) analysis in certain regards, and notably confirms the existence of a strain gradient between the lingual and buccal sides in the posterior corpus during function. The differences noted between the alveolar and the mid-corpus for this gradient can also be explained by unmodeled loading conditions or the unaltered shape of their mandibular model. With some discrepancies between the studies, our review suggests that the posterior corpus of the human mandible experienced a bucco-lingual gradient of strains during function. This gradient can be explained by torsion and occlusal force (vertical and lateral components) and is more pronounced in upper part of the cross-sections. As expected, bending is a major source of strain in the posterior corpus and these strains are correlated with cortical thickness distribution. The distribution of cortical thickness in the symphysis follows a more complex relationship between external shape and load conditions. Our findings are summarized in Fig. 4.

## 5. Conclusion

Within the limits of this study (heterogeneity and level of evidence of the studies), a clear relationship between loading environment and cortical bone thickness areas in the posterior mandibular corpus is evidenced by our systematic review. These areas are correlated with facial divergence in our subgroup meta-analysis and follow the hypothesis of Demes et al. (1984) under torsional and shear conditions. Population differences are highlighted by this work, with a significant influence of allometric and genetics factors and a non-significant influence of sex. Relationships in the symphyseal areas are more complex and need further data. Future studies should pay attention to several identified cofounding factors related to other adaptive mechanisms, such as cortical bone densification, reorientation and trabecular bone influence.



**Fig. 4.** Main results of the systematic review. (A). Predicted cortical thickness mapping in the buccal post-canine corpus: cortical thickness increase from canine to third molar cross-section following an antero-posterior gradient. This gradient of thickness is correlated with a similar gradient of strain during function, particularly in the upper part of the corpus. (B). Predicted cortical thickness mapping in the lingual post-canine corpus: Cortical thickness follows an inverse or unevenly pattern compared to the buccal side. Lingual cortical thickness is thinner than in buccal side and this bucco-lingual gradient is more pronounced for the molar and upper areas of the corpus. The bucco-lingual cortical thickness gradient mirrors the bucco-lingual gradient of strains in experimental studies under torsional and shear conditions. (C). Areas experiencing positive relation between facial divergence pattern and cortical thickness. (D). Areas experiencing neutral relation between facial divergence and cortical thickness. .

Clinicians can take into account that hypodivergent patients present significantly thicker buccal cortical bone in the molar areas than hyperdivergent patients when dealing with orthodontic treatments involving mini-screws or surgical considerations and that this relationship is not valid for the most anterior areas of the mandibular corpus.

## Funding sources

This work was supported by ANCOR funding and the interdisciplinary policy of the University of Bordeaux. It was supported by the EVODIBIO Team (PACEA, UMR 5199, University of Bordeaux). This study received financial support from the French government in the framework of the University of Bordeaux's IdEx "Investments for the Future" program / GPR Human Past.

## CRediT authorship contribution statement

**Pierre-Hadrien Decaup:** Conceptualization, Methodology, Validation, Formal analysis, Resources, Data curation, Writing – original draft, Writing – review & editing, Visualization, Project administration. **Christine Couture:** Conceptualization, Methodology, Validation, Formal analysis, Writing – review & editing, Visualization, Supervision. **Elsa Garot:** Conceptualization, Methodology, Validation, Formal analysis, Writing – review & editing, Visualization, Supervision.

## Author contribution

The authors warrant that they have contributed significantly to the production of this manuscript.

## Declaration of Competing Interest

The authors declare the absence of any conflict of interest.

## Appendix A. Supporting information

Supplementary data associated with this article can be found in the







# 1. Approche structurale de la biomécanique osseuse

---

P.-H. Decaup et al.

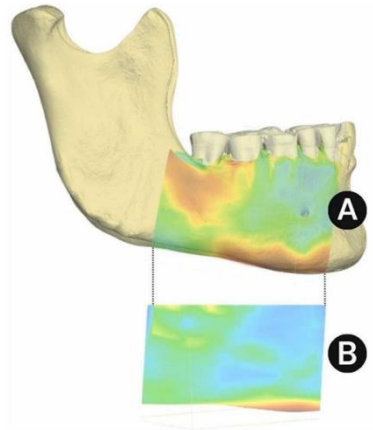
Archives of Oral Biology 152 (2023) 105718

- van Spronsen, P. H., Weijs, W. A., Valk, J., Prah Andersen, B., & van Ginkel, F. C. (1991). Relationships between jaw muscle cross sections and craniofacial morphology in normal adults, studied with magnetic resonance imaging. *European Journal of Orthodontics*, 13(5), 351–361. <https://doi.org/10.1093/ejo/13.5.351>
- van Spronsen, P. H., Weijs, W. A., Valk, J., Prah Andersen, B., & van Ginkel, F. C. (1992). A comparison of jaw muscle cross-sections of long face and normal adults. *Journal of Dental Research*, 71(6), 1279–1285. <https://doi.org/10.1177/00220345920710060301>
- Veli, I., Uysal, T., Baysal, A., & Karadede, I. (2014). Buccal cortical bone thickness at miniscrew placement sites in patients with different vertical skeletal patterns. *Journal of Orofacial Orthopedics / Fortschritte Der Kieferorthopädie*, 75(6), 417–429. <https://doi.org/10.1007/s00056-014-0235-7>
- Verdugo, F., Simonian, K., Smith McDonald, R., & Nowzari, H. (2009a). Quantification of mandibular symphysis volume as a source of bone grafting. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 12(2), 99–104. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2008.00140.x>
- Verdugo, F., Simonian, K., Smith McDonald, R., & Nowzari, H. (2009b). Quantification of mandibular ramus volume as a source of bone grafting. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, Suppl 1, e32–7. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2009.00172.x>
- Vinyard, C. J., & Ryan, T. M. (2006). Cross-sectional bone distribution in the mandibles of gouging and non gouging platyrrhini. *International Journal of Primatology*, 27(5), 1461–1490. <https://doi.org/10.1007/s10764-006-9083-7>
- Vogel, E. R., Zulfa, A., Hardus, M., Wich, S. A., Dominy, N. J., & Taylor, A. B. (2014). Food mechanical properties, feeding ecology, and the mandibular morphology of wild orangutans. *Journal of Human Evolution*, 75, 110–124. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2014.05.007>
- Watson, P. J., Fitton, L. C., Meloro, C., Fagan, M. J., & Gröning, F. (2018). Mechanical adaptation of trabecular bone morphology in the mammalian mandible. *Scientific Reports*, 8(1), 7277. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25597-0>
- Weijs, W. A., & Hillen, B. (1984a). Relationship between the physiological cross-section of the human jaw muscles and their cross-sectional area in computer tomograms. *Acta Anatomica*, 118(3), 129–138. <https://doi.org/10.1159/000145832>
- Weijs, W. A., & Hillen, B. (1984b). Relationships between masticatory muscle cross-section and skull shape. *Journal of Dental Research*, 63(9), 1154–1157. <https://doi.org/10.1177/00220345840630091201>
- Weijs, W. A., & Hillen, B. (1986). Correlations between the cross sectional area of the jaw muscles and craniofacial size and shape. *American Journal of Physical Anthropology*, 70(4), 423–431. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330700403>

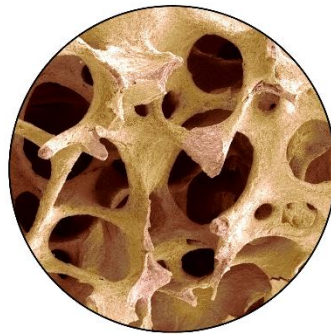
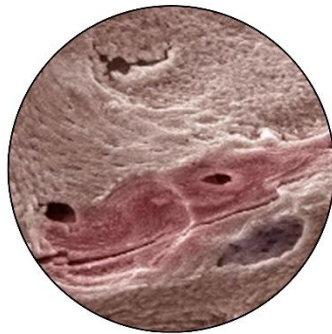
### 1.13. Approche structurale de la mandibule humaine – synthèse

L'approche structurale de l'os mandibulaire chez les humains modernes permet d'identifier les compétences biomécaniques spécifiques du tissu osseux (niveau I à X) et de l'organe osseux (niveau XI à XII) liées à leurs organisations structurelles respectives (Figure 1). Ces correspondances entre les structures et les fonctions de l'os mandibulaire sont synthétisées ci-après (Tableau 1). La structure du squelette carboné, la réactivité par liaison peptidique et les possibilités de stabilisation intrachaîne et interchaîne des acides aminés montrent, dès les premiers niveaux structurels un comportement anisotrope favorable à l'axe longitudinal des molécules de collagène (Gautieri et al., 2008). De la même manière, l'anisotropie  $C_{33}/C_{11}$  des cristaux d'hydroxyapatites  $P_{63/m}$  favorable à l'axe  $c$  est identifiée dès le deuxième niveau structurel (Madupalli et al., 2017). La répétition de motifs « quasi – fractaux » du premier niveau d'organisation jusqu'au douzième niveau, celui de la répartition de l'os cortical décrits par Reznikov et al. (2018), renforce alors le « fonctionnement asymétrique » de l'organe osseux, en faveur de certains régimes de charges. La qualité (niveau XI) et la distribution (niveau XII) de l'os cortical mandibulaire au sein du *corpus* et de la symphyse suit au moins en partie ce fonctionnement asymétrique lié à la distribution et à la variation qualitative et quantitative des régimes de charges, notamment dans les régions les plus postérieures du *corpus* (Decaup et al., 2023). La comparaison des régimes de charges et de la direction ostéonique préférentielle est ainsi particulièrement cohérente dans les régions symphysaires, présentant des ostéons horizontaux, offrant une grande résistance à la compression transversale dans le cadre du *wishboning* (Decaup et al., 2023; Dobson et Trinkaus, 2002; Nomura et al., 2003). Le postulat de Demes et al. (1984) est en partie confirmé (Decaup et al., 2023) mais la distribution asymétrique de l'os cortical dans les zones postérieures du *corpus* pourrait être liée à des différentiels de régimes de charges plus complexes, entre les régions linguales et faciales, lors des mouvements de flexion sagittale négative et éversion basale côté balançant et de flexion sagittale positive, cisaillement et inversion basale côté travaillant. Ces déformations caractéristiques ont pour spécificités de s'exercer dans une direction oblique par rapport au grand axe des ostéons (Nomura et al., 2003). Le renforcement structurel par apposition d'os périphérique dans ces régions mandibulaires serait ainsi cohérent avec la mécanique microstructurelle locale.

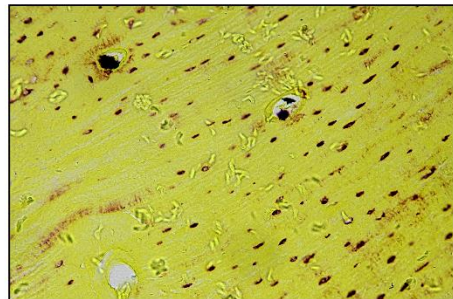
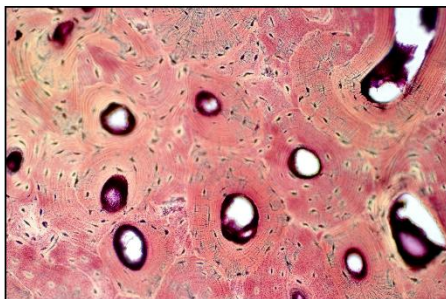
XII



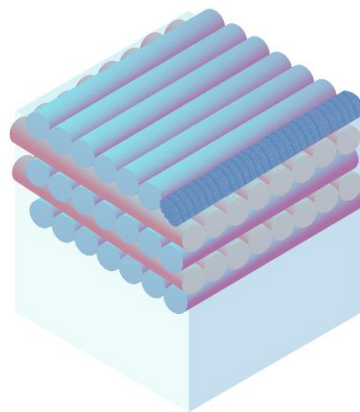
XI



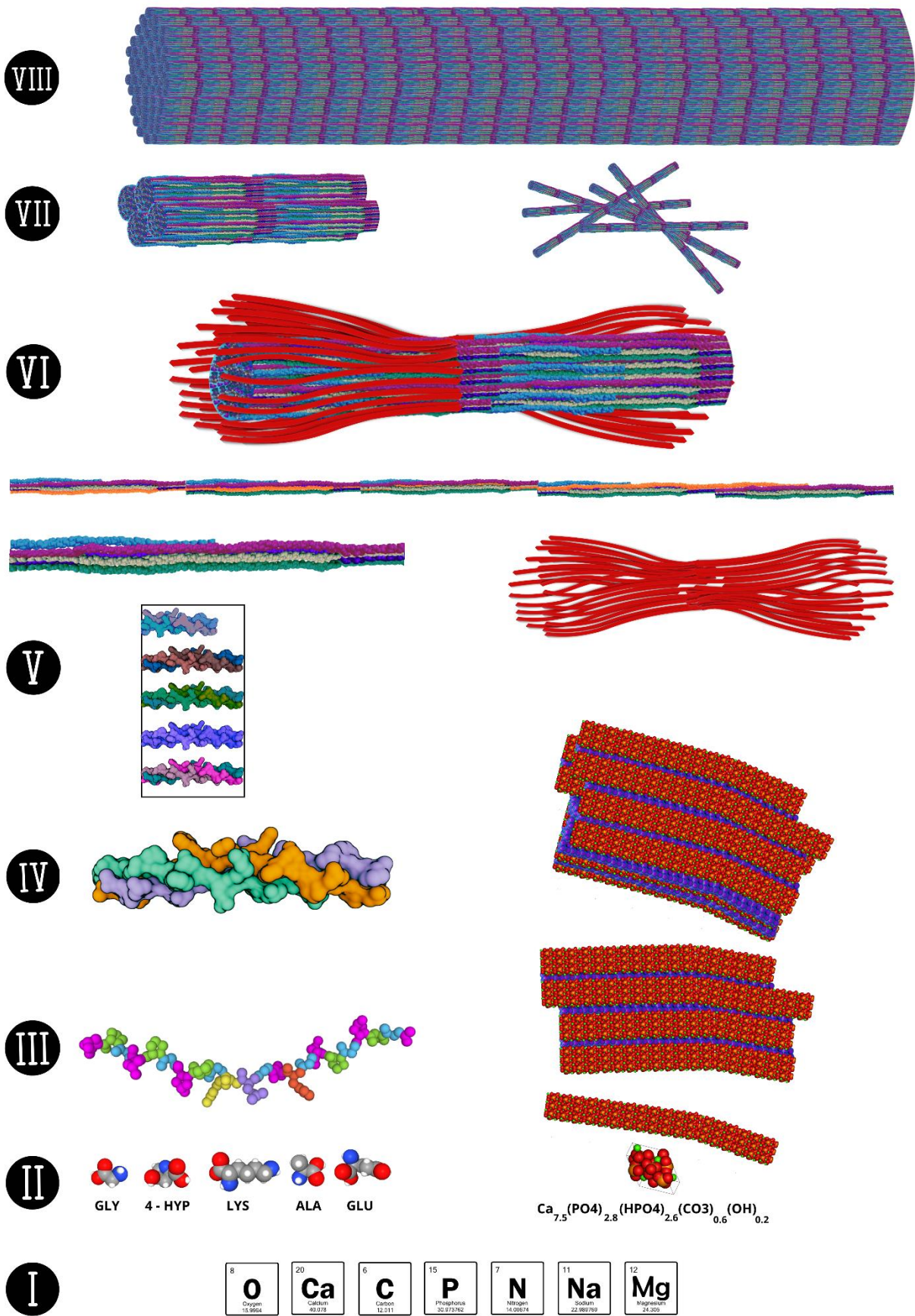
X



IX



# 1. Approche structurale de la biomécanique osseuse



# 1. Approche structurale de la biomécanique osseuse

---

Figure 1 – Les douze niveaux d'organisation structurels du tissu osseux décrits par Reznikov et al. (2018) adaptés à la structure mandibulaire.

Niveau I : principaux atomes constitutifs du tissu osseux délimitant une phase de réactivité physico-chimique minérale (Ca – P) et une phase de réactivité chimique organique (C).

Niveau II : principaux acides aminés constitutifs des chaînes  $\alpha$  et hydroxyapatite osseuse sous forme hexagonale  $P_{63}/m$  pouvant se cristalliser sous forme aciculaire (représentation par sphères de van der Waals, MolView, <https://MolView.org>).

Niveau III : chaîne polypeptidique  $\alpha 1$  (représentation par volume d'occupation et nom des résidus du segment 133 – 153 de la chaîne, PDB-e, <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/> – référence UniProt : P0245, <https://uniprot.org>) et agglomération latérale des cristaux aciculaires d'hydroxyapatites avec phase interstitielle hydratée.

Niveau IV : hétérotrimère  $[\alpha 1]_2[\alpha 2]_1$  en hélice à pas droit de collagène de type I et empilement des plaquettes d'hydroxyapatites – Niveau V : dans l'encadré : Smalling Repeating Unit de cinq segments (de haut en bas : D5, D4, D3, D2, D1) issus de cinq molécules de collagène de type I formant l'unité microfibrillaire caractérisée par 0,46 D d'overlap à gauche et 0,54 D de gap à droite ; au-dessus de l'encadré : Smalling Repeating Unit de la molécule de collagène de type I selon Orgel et al., (2006), référence PDB : 3HR2, VMD, <https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>; au-dessus de l'illustration : molécule de collagène de type I exposant ces cinq segments D1 à D5 au sein d'une microfibrille (mise en évidence en orange) ; à droite : réseau continu de minéralisation de l'hydroxyapatite osseuse.

Niveau VI : fibrille de collagène minéralisée, la minéralisation extrafibrillaire forme un réseau continu issu des sites de minéralisation intrafibrillaire dans les zones de gap.

Niveau VII : motifs ordonnés et désordonnés de fibrilles de collagène de type I (la minéralisation a été supprimée pour simplifier la visualisation).

Niveau VIII : fibre spiralée de collagène de type I.

Niveau IX : lamelles osseuses au sein d'une matrice de motifs désordonnés (angles de transition = 45 – 80°).

Niveau X : à gauche : organisation des lamelles sous forme d'ostéons au sein de l'os cortical ; à droite : sous forme de paquets lamellaires au sein de l'os trabéculaire (figures libres de droits, Canva, <https://canva.com>).

Niveau XI : structure dense et compacte de l'os cortical versus structure réticulée et poreuse de l'os trabéculaire (figures libres de droits, Canva, <https://canva.com>).

Niveau XII : répartition asymétrique de l'os cortical dans le corpus mandibulaire postcanin (cf Decaup et al., 2023) et morphologie externe de l'os mandibulaire (représentation surfacique dans le logiciel Avizo® de la mandibule MX – T125 – 4, Mirgissa, Wadi Halfa, Sudan, 3600 – 3500 BP, ostéothèque de Pessac).

---

## Elément structurant

## Implication biomécanique

---

**I**

La répartition des atomes C et Ca distinguent une phase de réactivité organique et une phase de réactivité minérale.

Le tissu osseux est un matériau composite.

---

**II**

Les acides aminés peuvent s'agencer par liaisons peptidiques, leur conformation et leur agencement réduit le coût entropique de formation en chaînes  $\alpha$ .

Les cristaux d'hydroxyapatites sont présents sous la forme  $P_{63}/m$ .

L'arrangement longitudinal sous forme de chaînes  $\alpha$  en conformation polyproline – polyglycine II est stable dans le sens longitudinal.

Les cristaux d'hydroxyapatites présentent une anisotropie  $C_{33}/C_{11}$  favorable à l'axe  $c$  ( $c > a > b$ ).

---

# 1. Approche structurale de la biomécanique osseuse

<b>III</b>	<p>Les chaînes <math>\alpha</math> sont stabilisées par des liaisons intrachânes hydrogènes directes et indirectes, des effets stéréoélectroniques et des interactions <math>n \rightarrow \pi^*</math> intrachânes.</p> <p>Les molécules d'<math>H_2O</math> interstitielles et les constituants de la matrice interstitielle (anion citrates <math>C_6H_5O_7^{3-}</math>, protéoglycanes, protéines non collagéniques) assurent la cohésion latérale des cristaux aciculaires d'hydroxyapatites.</p>	<p>L'arrangement longitudinal sous forme de chaînes <math>\alpha</math> est stable dans le sens longitudinal.</p> <p>L'agencement latéral des cristaux d'hydroxyapatites montre un comportement anisotrope en faveur de déformations élastiques lorsque le régime de charge s'exerce à <math>0 - 30^\circ</math> de l'axe <math>c</math>, d'allongement de la phase élastique avec augmentation de la rigidité lorsque la charge est dirigée à <math>45^\circ</math> de l'axe <math>c</math> et de disruption inélastique des plaquettes lorsque le régime de charge s'exerce à <math>70 - 90^\circ</math> de l'axe <math>c</math>.</p>
<b>IV</b>	<p>La triple hélice de collagène de type I est stabilisée par des liaisons interchânes hydrogènes, hydrogènes hydriques, hydrogènes faibles et par des interactions électrostatiques.</p> <p>Les molécules d'<math>H_2O</math> interstitielles et les constituants de la matrice interstitielle (anion citrates <math>C_6H_5O_7^{3-}</math>, protéoglycanes, protéines non collagéniques) assurent la cohésion latérale et l'empilement des cristaux aciculaires d'hydroxyapatites.</p>	<p>Le module d'élasticité de la triple hélice de collagène de type I augmente avec sa longueur et atteint un plateau pour des longueurs proches de la longueur physiologique (300 nm).</p> <p>Le taux de déformation détermine le comportement mécanique de la molécule de collagène sous tension, déterminé par le nombre de liaisons hydrogènes.</p> <p>Pour des taux de déformation bas (<math>\epsilon_0 &lt; 1,3.10^8 \% \cdot s^{-1}</math>), la molécule de collagène subit un désempaquetage (<math>\epsilon &lt; 10\%</math>) puis les chaînes <math>\alpha</math> se dés spiralisent (<math>\epsilon = 10\% - 30\%</math>) et enfin le squelette carboné des chaînes s'étire (<math>\epsilon &gt; 30\%</math>).</p> <p>Pour des taux de déformation élevés (<math>\epsilon_0 &gt; 1,3.10^8 \% \cdot s^{-1}</math>), la structure de la triple hélice de collagène est conservée avant rupture jusqu'à des valeurs de <math>\epsilon</math> équivalentes à 50%.</p> <p>La matrice minérale est responsable de la majeure partie de la réponse élastique du tissu osseux.</p> <p>L'agencement des plaquettes d'hydroxyapatites présente un comportement mécanique plus favorable aux régimes de compression dans l'axe <math>c</math> pour lesquels le glissement des plaquettes intervient que pour les régimes de tension dans lesquels l'ouverture des espaces interstitiels diminue la limite élastique.</p>
<b>V</b>	<p>Les microfibrilles de collagène de type I sont stabilisées par de nombreuses liaisons covalentes liées aux réactions des chaînes latérales des résidus hydroxylysine, lysine et acide glutamique (<i>cross links</i>), stabilisées par des liaisons hydrogènes hydriques moins nombreuses.</p> <p>La matrice minérale constitue un dense réseau continu formée de petites unités minéralisées séparées par un milieu interstitiel hydraté.</p>	<p>Les propriétés mécaniques des microfibrilles sont moins importantes que celles des molécules de collagène isolées dans le domaine élastique en raison du moindre nombre de liaisons hydrogènes, plus résilientes que les liaisons covalentes.</p> <p>Les microfibrilles de collagène montre un régime de déformation non linéaire en tension dans lequel le module de Young <math>E</math> est dépendant de la déformation <math>\epsilon</math>.</p> <p>Pour <math>\epsilon &lt; 10\%</math>, le désempaquetage des molécules de collagène se traduit par une grande dissipation d'énergie.</p> <p>Pour <math>\epsilon &gt; 10\%</math>, l'étirement des molécules de collagène entraîne une rigidification des microfibrilles à l'origine de l'augmentation du module de Young.</p> <p>La matrice minérale supporte l'essentiel de la réponse élastique dans les régimes de compression par mécanismes de glissement inter-plaquettaires.</p>
<b>VI</b>	<p>Les microfibrilles s'agencent en fibrilles minéralisées.</p> <p>La minéralisation des fibrilles est à la fois intrafibrillaire et extrafibrillaire.</p>	<p>Le comportement non linéaire (augmentation du module d'élasticité en fonction de la déformation), viscoélastique (augmentation du module d'élasticité en du taux de déformation) et anisotropique (augmentation de la ténacité dans l'axe longitudinal) des microfibrilles est conservé au sein des fibrilles de collagène.</p> <p>Les propriétés élastiques de la minérale sont plus importantes pour des régimes de compression axiaux que pour des régimes de tension axiaux, le mode de rupture par glissement étant plus favorable que celui par ouverture.</p> <p>La matrice minérale assure l'essentiel de la réponse élastique lors du chargement et la matrice organique assure l'essentiel de la réponse mécanique post-élastique.</p>
<b>VII</b>	<p>Les fibrilles minéralisées présentent deux modes d'organisation : motifs ordonnés et désordonnés.</p>	<p>Le tissu osseux est un matériau composite alternant des phases fibrillaires plus isotropiques et moins rigides et des phases anisotropiques rigides.</p>
<b>VIII</b>	<p>Les fibrilles de collagène peuvent s'agencer sous forme de motifs ordonnés augmentant le nombre de liaisons intercollagéniques : les fibres de collagène de type I.</p>	<p>Les fibres de collagène constituent la phase anisotropique du tissu osseux, favorable aux régimes de compression et tension longitudinaux.</p> <p>Les phases interstitielles désordonnés, assurent l'isotropie et la compliance de ce matériau composite dans les régimes de flexion et de cisaillement.</p> <p>Les mécanismes extrinsèques de prévention de la propagation des fissures supérieures à <math>1 \mu m</math> sont liées à la structure composite et hétérogène de l'os à partir du niveau VIII.</p>

# 1. Approche structurale de la biomécanique osseuse

<b>IX</b>	<p>Les lamelles osseuses sont constituées d'une alternance de fibres de collagènes orientées uni-directionnellement au sein d'une même lamelle, d'orientation préférentielle variable de 45° à 80° selon les lamelles et incluses dans un réseau continu de motifs fibrillaires désordonnés.</p>	<p>Le tissu osseux présente la structure d'un matériau composite contreplaqué (<i>plywood – like</i>).</p> <p>La propagation des fractures est freinée par la direction préférentielle des cristaux d'hydroxyapatites au sein des motifs ordonnés.</p> <p>Les motifs ordonnés reproduisent le comportement anisotrope des cristaux d'hydroxyapatites favorable aux régimes de compression longitudinale.</p> <p>L'alternance de l'orientation préférentielle des motifs ordonnés renforce la compliance du matériau, le mode de rupture majoritaire étant celui d'une décohésion entre les motifs ordonnés et désordonnés et entre la matrice minérale et organique.</p>
<b>X</b>	<p>Les lamelles osseuses s'organisent sous forme d'ostéons primaires cylindriques et secondaires coniques au sein de l'os cortical</p> <p>Les ostéons peuvent présenter des structures plus ou moins anisotropiques.</p> <p>Les lamelles osseuses s'organisent en paquets lamellaires hétérogènes au sein de l'os trabéculaire.</p>	<p>Les ostéons reproduisent l'anisotropie importante des niveaux structurels inférieurs en présentant des propriétés mécaniques favorables aux régimes de compression, tension dans l'axe ostéonique.</p> <p>Les régimes de torsion et flexion montrent des limites élastiques et de rupture ostéoniques plus basse.</p> <p>Les ostéons les plus anisotropes sont retrouvés dans les régions soumises à de forts régimes de compression, des ostéons plus isotropes sont retrouvés dans les régions de chargement en tension.</p> <p>La structure conique des ostéons secondaires renforce leur anisotropie et leur comportement favorable aux régimes de compression.</p> <p>Au-delà de 300 µm, les mécanismes extrinsèques de propagation des fractures sont dépassés.</p> <p>La structure hétérogène des paquets lamellaires trabéculaires est plus tenace que rigide.</p>
<b>XI</b>	<p>L'os cortical est dense est constitué d'ostéons.</p> <p>L'os trabéculaire est moins dense et constitué de paquets lamellaires trabéculaires sous forme de motifs tétraédraux.</p> <p>L'os cortical mandibulaire présente une densité moins importante au niveau des régions symphysaires buccales.</p> <p>L'os cortical mandibulaire présente une hétérogénéité de l'orientation de ces ostéons : horizontaux au niveau symphysaire, ils se verticalisent en position postérosupérieure dans les régions postérieures du corps mandibulaire en présentant une asymétrie entre les régions buccales et linguales.</p>	<p>L'os cortical reproduit l'anisotropie des niveaux inférieurs montrant une isotropie transverse favorable à l'axe longitudinal des ostéons dans les régimes élastiques et post-élastiques.</p> <p>L'os cortical montre des propriétés élastiques et post-élastiques en compression plus importante qu'en tension, puis respectivement qu'en flexion et cisaillement – torsion.</p> <p>La limite de rupture de l'os cortical en compression est atteinte pour des déformations d'environ 2%.</p> <p>Le taux de déformation (<math>\epsilon_0</math>) impacte peu les propriétés mécaniques de l'os cortical dans leurs marges physiologiques (<math>\epsilon_0 &lt; 1\%.s^{-1}</math>).</p> <p>Lors d'une précharge en compression, la phase d'écroutissement de l'os cortical est diminuée dans un second régime en tension, diminuant sa ténacité.</p> <p>L'os trabéculaire présente un comportement anisotrope dont la direction est celle de l'orientation préférentielle des trabécules.</p> <p>L'os trabéculaire est plus favorable aux régimes de compression qu'aux régimes de tension. Il présente les propriétés post-élastiques les plus faibles pour les régimes de cisaillement.</p> <p>La direction préférentielle d'élasticité du corps mandibulaire et de la symphyse varie selon les régions (peu orientée pour la ligne centrale symphysaire, légèrement orientée en postérosupérieure pour la symphyse linguale, orientée entre 30 et 40° en postérosupérieure pour la symphyse buccale, augmentée antéropostérieurement pour le bord inférieur et moyen et supérieur du <i>corpus</i> avec une asymétrie buccolinguale en faveur d'une orientation buccale plus verticalement marquée).</p> <p>Le corps mandibulaire montre une importante variation du module d'élasticité <math>E_3</math> (dans la direction de plus grande élasticité) entre les régions faciales et linguales, s'accroissant dans les régions les plus postérieures, délimitant des régions buccales plus anisotropes que les régions linguales.</p>
<b>XII</b>	<p>L'os cortical est réparti asymétriquement au sein du <i>corpus</i> mandibulaire postcanin en montrant un gradient d'épaisseur antéropostérieur dans les régions buccales et un gradient inverse plus complexe dans les régions faciales.</p>	<p>La répartition des déformations maximales de l'os cortical dans les régimes mixtes torsion – cisaillement suit la distribution asymétrique de l'os cortical au sein du <i>corpus</i> mandibulaire postcanin.</p> <p>Les régions postérieures du <i>corpus</i> montrent une dépendance entre la divergence faciale et l'épaisseur de l'os cortical.</p>

Tableau 1 - Synthèse des correspondances entre l'organisation structurale de l'os mandibulaire et son comportement mécanique dans les douze niveaux d'organisations proposés par Reznikov et al. (2018).

L'approche structurale de l'os mandibulaire nous a permis de poser les bases théoriques de son fonctionnement biomécanique : à savoir un comportement hautement anisotrope favorable aux régimes de compression dans l'axe des ostéons et présentant des hétérogénéités locales s'exprimant notamment à travers un gradient bucco-lingual dans le *corpus* mandibulaire postcanin. Notre revue systématique de la littérature (Decaup et al., 2023) a cependant mis en évidence des biais de compréhension de ces interactions structures – fonctions, notamment dans la distinction de la part relative des facteurs génétiques et de ceux issus de l'adaptation post-développement. La compréhension des mécanismes d'adaptation du tissu osseux par les phénomènes de modelage et remodelage demeurent ainsi indispensable pour identifier si des régions mandibulaires corporales et symphysaires sont soumises à des processus de sélection à l'échelle des populations, à des mécanismes de modularité ou à des phénomènes phénotypiques adaptatifs à l'échelle des individus (Daegling, 2022). Notons enfin, que l'efficacité des mécanismes de détection de charge, de transduction et de réponse adaptative à l'échelle des individus pourrait être influencés par des phénomènes de sélection (Daegling, 2022).



## 2. Morphogenèse mandibulaire et adaptabilité tissulaire

Le développement de l'os mandibulaire débute lors de la cinquième semaine de gestation (horizon 16 de Streeter, 1942) par la condensation mésodermique d'une paire cartilagineuse (dit « de Meckel ») au centre de l'arc mandibulaire (premier arc branchial, formé lors de la quatrième semaine de gestation) qui servira de *template* pour la morphogenèse mixte de l'os mandibulaire, issue de la combinaison d'un processus d'ossification enchondrale et d'une ossification membraneuse (Lee et al., 2001). L'apparition des cartilages de Meckel signe alors le « premier cycle de vie » osseux caractérisé par une augmentation de son volume et de sa masse (croissance) mais également une modification qualitative de ces propriétés et fonctions (maturation, Hardin et al., 2022). La croissance est alors guidée par l'existence de *patterns* de croissance mais également influencée par l'environnement mécanique local via les mécanismes de modelage osseux (Bolamperti et al., 2022; Maggiano et al., 2016). Les mécanismes de remodelage osseux (à distinguer des mécanismes de modelage osseux), en renouvelant les propriétés « qualitatives » du tissu osseux *via* l'intervention des BMU (Parfitt, 1994) constituent alors le mécanisme central de la maturation osseuse (Bolamperti et al., 2022). Le développement mandibulaire est atteint entre 14,5 ans et 23,5 ans pour les individus de sexe féminin et entre 17 ans et 25 ans pour les individus de sexe masculin, à la suite d'un pic de croissance, variable selon les régions mandibulaires, survenant entre 10,5 ans et 12 ans pour les individus de sexe féminin et entre 12,5 ans et 14,5 ans pour les individus de sexe masculin (Hardin et al., 2022). La mandibule entame alors son « second cycle de vie » osseux, nommé phase adaptative, dans laquelle les mécanismes de modelage osseux et de dérive corticale sont influencés et déclenchés par des stimuli mécaniques, créant ainsi des adaptations morphologiques « quantitatives » biomécaniquement compétentes vis-à-vis de l'environnement de charge local (Hardin et al., 2022; Maggiano et al., 2016). Lorsque le modelage osseux est contraint de manière prononcée par un environnement mécanique stable, la dérive corticale maintient une balance entre l'apposition réactionnelle et le coût énergétique de l'augmentation diamétrale du corpus mandibulaire en déclenchant une résorption corticale controlatérale (Maggiano et al., 2016). Dans cette phase adaptative, les mécanismes de remodelage osseux maintiennent les propriétés mécaniques de l'os par le renouvellement continu et ordonné des structures ostéoniques et des paquets lamellaires (Bolamperti et al., 2022). Ces adaptations morphologiques issues des interactions forme – fonction locales sont

cependant moins importantes et moins sensibles que celles intervenant lors des phases de croissance mandibulaire (Hardin et al., 2022). Enfin, la phase de senescence, caractérisée par un déclin des propriétés mécaniques de l'os constitue le « troisième cycle de vie » du tissu osseux dans lequel les propriétés d'adaptation et de remodelage déclinent (Hardin et al., 2022). Ainsi, l'adaptation biomécanique « quantitative » de la structure mandibulaire par apposition tissulaire peut intervenir à trois étapes clefs de son cycle de vie : tout d'abord durant la morphogenèse prénatale, majoritairement influencée par des *patterns* de croissance génétique, puis lors de la phase de croissance, durant laquelle la balance entre les facteurs génétiques et phénotypiques et la sensibilité phénotypique seront prononcés puis, enfin, lors de la phase adaptative, pour laquelle la plasticité phénotypique constitue l'unique moteur des modifications morphologiques.

La compréhension de ces différentes séquences morphogénétiques apparaît nécessaire dans un cadre de travail cherchant à comprendre l'impact relatif des facteurs génétiques, phénotypiques (mécaniques et métaboliques) et modulaires sur la morphologie osseuse interne mandibulaire. Concomitamment, la compréhension des mécanismes de détection de l'environnement de charge et de leur traduction en réponse tissulaire apparaît essentiel à la construction d'un cadre théorique cherchant à explorer l'étiologie de la distribution asymétrique de l'os cortical dans le *corpus* mandibulaire et la symphyse.

## 2.1. Morphogenèse prénatale de l'os mandibulaire

La morphogenèse prénatale de l'os mandibulaire est issue d'un phénomène d'ossification mixte, combinaison d'un processus d'ossification membraneuse et d'un processus d'ossification enchondrale (Bareggi et al., 1995).

L'ossification membraneuse est développée à partir d'une condensation des cellules mésenchymateuses du tissu mésenchymateux sous la forme d'un blastème osseux (Allen et Burr, 2014). L'expression importante du facteur de transcription RUNX2 (*Runt – related transcription factor 2*) au sein du blastème osseux déclenche la différenciation des cellules mésenchymateuses en ostéoblastes, qui, en synthétisant la matrice ostéoïde vont créer un centre d'ossification primaire (Allen et Burr, 2014). L'encapsulation dans une matrice ostéoïde minéralisée ou en cours de minéralisation de certains de ces ostéoblastes déclenche leur différenciation sous forme d'ostéocytes et le recrutement de nouveaux ostéoblastes à la surface du centre d'ossification pour former un os tissé immature (*woven bone*, Allen et Burr, 2014).

La fusion de plusieurs centres d'ossifications, la création de cavité médullaire par distanciation des ostéocytes des centres vasculaires et invasion vasculaire et les phénomènes de modelage et remodelage osseux créeront les conditions futures de la maturation osseuse (Allen et Burr, 2014). Les populations cellulaires du tissu osseux d'origine membraneuse sont plus sensibles aux phénomènes d'adaptation à l'environnement de charge lors du développement que les populations cellulaires d'origine enchondrale, de même que l'origine mésodermique ou ectodermique de ces populations influenceraient la plasticité osseuse (Galea et al., 2021; Guo et al., 2020).

L'ossification enchondrale débute également par la condensation d'un îlot de cellules mésenchymateuses qui se différencient en chondroblastes sous l'impulsion du facteur de transcription SOX – 9 (*SRY – related HMG – box 9*, Allen et Burr, 2014). La production d'une matrice cartilagineuse encapsule une partie de la population chondroblastique qui se différencie alors en chondrocytes et forme un modèle d'ossification cartilagineux (Allen et Burr, 2014). L'expression du facteur de transcription RUNX2 au sein du périchondre (membrane fibro-cellulaire périphérique de la maquette cartilagineuse) entraîne la différenciation des populations cellulaires chondrogéniques en populations ostéogéniques, entamant ainsi une transition vers une structure périostée (Allen et Burr, 2014). La sécrétion d'une matrice ostéoïde périphérique à la surface de la matrice cartilagineuse entraîne sa calcification et la mort des chondrocytes, des ostéoclastes sont alors recrutés afin d'optimiser l'invasion vasculaire de la matrice cartilagineuse pour former un centre d'ossification primaire (Allen et Burr, 2014).

Le développement de la mandibule osseuse humaine débute ainsi dès la cinquième semaine de gestation (horizon 16 de Streeter, 1942) par la condensation mésenchymateuse d'une paire cartilagineuse (dit « de Meckel ») au centre de l'arc branchial mandibulaire (Lee et al., 2001). L'arc branchial mandibulaire constitue le premier arc branchial issu de la migration ventrale des cellules multipotentes de la crête neurales, visible à partir de la quatrième semaine de gestation (Parada et Chai, 2015). Une séquence génétique impliquant un domaine *Hox* (*Homeobox gene*) négatif dans la migration ventrale des cellules de la crête neurale, une expression hétérogène des gènes *Dlx* (*Drosophila distal – less gene*) dans la différenciation du premier arc branchial en deux bourgeons maxillaires (*Dlx1*, *Dlx2*) et un bourgeon mandibulaire (*Dlx1*, *Dlx2*, *Dlx5*, *Dlx6*) et une spatialisation du bourgeon mandibulaire contrôlé par un axe proximo-distal *Fgf8* positif (*Fibroblast growth factor 8 gene*) – *Bmp4* positif (*Bone morphogenic protein 4 gene*) et un axe rostro-caudal *Lhx* positif (*LIM homeobox gene*) – *Gsc* positif (*Goosecoid homeobox gene*) conduisent à la formation du bourgeon mandibulaire

mésenchymateux recouvert d'une structure épithéliale dès la quatrième semaine de gestation (Parada et Chai, 2015; Svandova et al., 2020). La condensation d'une paire de Meckel crée alors une région de cartilage hyalin entouré d'un épais péricondre fibreux au sein de cette ensemble ectomésenchymateux (Lee et al., 2001; Parada et Chai, 2015; Svandova et al., 2020). Cette condensation cartilagineuse serait induite par les facteurs de transcription SOX – 9 dans les phases d'initiation, puis CTGF (*Connective Tissue Growth Factor*), FGF (*Fibroblast Growth Factor*) et TGFβ (*Transforming Growth Factor β*), dans les phases de différenciation cellulaire (Parada and Chai, 2015). Le premier site d'ossification mandibulaire est un site d'ossification membraneuse constitué d'une condensation des populations cellulaires mésenchymateuses du bourgeon mandibulaire au contact direct du péricondre facial des cartilages de Meckel (Lee et al., 2001). Ce centre primaire d'ossification est ainsi « guidé » par la spatialisation du cartilage de Meckel tout en se développant indépendamment (Lee et al., 2001; Parada et Chai, 2015). Cette ossification membraneuse est détectable dès le milieu de la sixième de gestation (horizon 19 de Streeter, 1942) impliquant que le stade de blastème, de différenciation ostéoblastique, synthèse de la matrice ostéoïde et différenciation ostéocytaire intervient antérieurement, entre la cinquième et la sixième semaine de gestation (Allen et Burr, 2014; Lee et al., 2001). La progression des travées osseuses depuis ce centre d'ossification primaire s'effectue dans une direction antéropostérieure et développe des ramifications vers les futures régions symphysaires, alvéolaire, corporales et coronoïdes lors de la septième semaine de gestation (horizon 21 de Streeter, 1942; Lee et al., 2001). Cette ossification membraneuse fait alors intervenir une séquence régulée des gènes *Runx2*, *Dlx5*, *Hand2* (*Hearth and neural crest derivatives – expressed protein 2 gene*) et *Osx* (*Osteoblast specific transcription factor 7 gene*, Parada et Chai, 2015). Le *primordium* myoblastique des muscles masticateurs est alors également discernable : génioglosse à la face antéroinférieure du cartilage de Meckel, masséter et temporal au niveau facial du cartilage de Meckel et ptérygoïdes au niveau lingual (Lee et al., 2001).

Une nouvelle condensation de cellules mésenchymateuses apparaît lors de la septième semaine de gestation (horizon 21 de Streeter, 1942; Lee et al., 2001). Cette condensation, située à l'extrémité postérieure de la travée osseuse mandibulaire issue du premier centre d'ossification membraneux, forme le futur blastème condyalaire, sous le contrôle des facteurs de transcription FGF et BMP (Parada et Chai, 2015). Ce blastème mésenchymateux, dont l'origine peut-être retracée vers la zone fibreuse péricondrale du cartilage de Meckel, accueillera un processus d'ossification enchondrale régulé par les voies de signalisation IHH (*Indian HedgeHog*),

NOTCH, BMP, WNT (*Wingless and Int – 1 MMTV integration site family*) et contrôlé par les facteurs de transcription SOX – 9, DLX5, OSX, RUNX2 (Lee et al., 2001; Parada et Chai, 2015). Dès la fin de la septième semaine de gestation (horizon 22 de Streeter, 1942), une ramification du *primordium* des muscles ptérygoïdes est en interaction avec la région linguale du blastème condyalaire (Lee et al., 2001).

Entre la septième et la huitième semaine de gestation (horizons 22 – 23 de Streeter, 1942), la progression antéropostérieure du front d'ossification membraneux est accompagnée d'un détachement progressif de l'attache du muscle génioglosse du cartilage de Meckel pour se fixer aux travées linéaires osseuses de la future symphyse mandibulaire (Lee et al., 2001). De la même manière, les *primordia* myoblastiques massétéris, temporaux et ptérygoïdaux délaissent leurs attaches cartilagineuses de Meckel au profit de ramifications dirigées vers les travées osseuses mandibulaires en formation (Lee et al., 2001). Dans les régions postérieures aux travées linéaires osseuses issues de l'ossification membraneuse, la condensation mésenchymateuse, siège d'un futur site d'ossification enchondrale, se distingue nettement sous la forme d'un blastème condyalaire lors de la huitième semaine de gestation (horizon 23 de Streeter, 1942 ; Lee et al., 2001).

Le blastème condyalaire entame une transition chondrocytaire lors de la neuvième semaine de gestation, un processus d'ossification enchondrale rapide en direction crâniale et latérale crée alors un processus osseux conique coiffée d'une zone cartilagineuse au niveau postérieur des travées osseuses du futur processus coronoïde ; le futur processus condyalaire (Lee et al., 2001). La neuvième semaine de gestation voit également la progression du front de minéralisation membraneux en direction antéropostérieure et faciale, réalisant ainsi un repositionnement du corps mandibulaire en formation vers les régions faciales, isolant ainsi progressivement le centre d'ossification primaire mandibulaire de la région fibreuse du cartilage de Meckel (Lee et al., 2001; Parada et Chai, 2015). Ce repositionnement du corps mandibulaire est accompagné par un mouvement des muscles masticateurs, conduisant à la création d'une attache faciale des muscles masséters et temporaux sur le corps mandibulaire (Lee et al., 2001). Les mouvements de dérive faciale du corps mandibulaire et de migration postérieure des muscles ptérygoïdiens en formation s'accompagnent d'une division en deux faisceaux, un faisceau mésial s'ancrant à la face postérieure linguale du corps mandibulaire et un faisceau latéral s'ancrant à la zone la plus postérieure des travées osseuses membraneuses, mais également se ramifiant parallèlement à la croissance du blastème condyalaire (Lee et al., 2001).

Lors de la dixième semaine de gestation, la progression du front d'ossification membraneuse permet de distinguer le corps mandibulaire, la symphyse, l'angle mandibulaire et le processus coronoïde (Lee et al., 2001; Parada et Chai, 2015). Le muscle génioglosse s'insère en avant sur le bord inférieur de la symphyse mandibulaire mais demeure attaché à la partie antérieure du cartilage de Meckel dans sa zone supérieure (Lee et al., 2001). La partie supérieure du muscle génioglosse se détache progressivement de la partie antérieure du cartilage de Meckel, montrant une séparation quasi-aboutie lors de la onzième semaine de gestation. Le centre d'ossification membraneuse primaire demeure alors proche du cartilage de Meckel en dépit des phénomènes de migration et de croissance du corps mandibulaire (Lee et al., 2001).

Le cartilage de Meckel est définitivement séparé du muscle génioglosse à la douzième semaine de gestation, individualisant la symphyse mandibulaire (Lee et al., 2001; Parada et Chai, 2015). Cette séparation du complexe linguo-mandibulaire entraîne une dégénérescence du cartilage de Meckel se traduisant par une réduction de son volume et une modification de ses propriétés cellulaires. Cette dégénérescence serait contrôlée par le facteur de transcription BMP (*Bone Morphogenetic Protein*, Parada et Chai, 2015). L'ossification enchondrale du cartilage de Meckel pour former le *malleus* et l'*incus* ne sera effective que tardivement dans le développement prénatal (Lee et al., 2001). L'ossification enchondrale du condyle place la tête cartilagineuse à proximité des structures osseuses temporales lors de la douzième semaine de gestation pour former la future articulation temporo-mandibulaire (Lee et al., 2001).

Entre les treizième et quinzième semaines de gestation, l'ossification membraneuse s'effectue sous forme rayonnante vers la symphyse mandibulaire, le processus coronoïde et l'angle mandibulaire à partir du centre de croissance primaire de la mandibule (centre d'ossification membraneuse primaire, Lee et al., 2001). À partir de la seizième semaine de gestation, la croissance mandibulaire se poursuit jusqu'au terme de la vie fœtale, caractérisée par un rythme équivalent dans les directions longitudinales antérieures (du centre de croissance primaire vers la symphyse) et postérieures (du centre de croissance primaire vers l'angle gonial) et un rythme asynchrone dans la dimension verticale au profit d'une croissance postérieure (de l'angle gonial vers le condyle) plus importante que celle de la région antérieure symphysaire (Lee et al., 2001). La croissance de la mandibule humaine est ainsi initiée par un centre de croissance primaire membraneux dont les interactions avec le cartilage de Meckel donnent lieu à une croissance par ossification membraneuse du corps mandibulaire et par ossification enchondrale du processus condyloïde (Allen et Burr, 2014; Lee et al., 2001; Parada et Chai, 2015). La dislocation du cartilage de Meckel des structures linguo-mandibulaires lors du repositionnement facial du

corps mandibulaire pourrait être facilitée par les mouvements fœtaux des muscles masticateurs et linguaux en formation à partir de la huitième semaine de gestation (Lee et al., 2001; Svandova et al., 2020; Wyganowska-Świątkowska et Przystańska, 2011). La croissance radiale des trabécules osseux depuis le centre de croissance primaire mandibulaire (situé dans la région de la première molaire déciduale à partir de la vingtième semaine de gestation) puis le renforcement cortical semblent également être largement influencés par l'environnement musculaire prénatal (Lee et al., 2001). Cette influence de l'environnement de charge précoce pourrait notamment être lié aux capacités adaptatives du tissu osseux d'origine membraneux, ne nécessitant pas de maquette cartilagineuse préalable pour atteindre sa morphologie lors de la croissance (Galea et al., 2021; Guo et al., 2020). Ainsi, bien que la morphogénèse prénatale du corps mandibulaire et de la symphyse soit dirigée par un ensemble de séquences génétiques hiérarchisées (Parada et Chai, 2015), la morphologie de la mandibule humaine prénatale serait également influencée par l'environnement musculaire local, masticateur et lingual, notamment dans la région du corps mandibulaire et de la symphyse (Lee et al., 2001; Parada et Chai, 2015; Svandova et al., 2020; Wyganowska-Świątkowska et Przystańska, 2011).

## **2.2. Développement post-natal de l'os mandibulaire**

La croissance de la mandibule humaine est rythmée par un ensemble d'événements modifiant ses propriétés mécaniques et ses interactions environnementales tels que la fusion de la symphyse mandibulaire aux alentours de 6 mois (Remy et al., 2019; Scheuer and Black, 2000), les éruptions dentaires successives à partir de 3 mois et jusqu'à 2 ans pour la denture déciduale puis de 6 ans à 12 ans pour la denture définitive (AlQahtani et al., 2010) et l'existence d'un pic de croissance, variable selon les régions mandibulaires et survenant entre 10,5 ans et 12 ans pour les individus de sexe féminin et entre 12,5 et 14,5 ans pour les individus de sexe masculin (Hardin et al., 2022). Lors des deux premières années de vie, le développement mandibulaire est marqué par un accroissement homothétique de toutes ses dimensions et une fermeture progressive de l'angle gonial (Liu et al., 2010; Remy et al., 2019). L'apparition d'une variabilité de morphotype est discernable dès les deux premières semaines de vie, caractérisée par des schémas de croissance ramique supéropostérieure et de convergence symphysaire plus ou moins marqués (Remy et al., 2019). La corrélation existant entre la divergence de ces morphotypes et l'activation des muscles linguaux et masticateurs lors de l'apprentissage de l'alimentation (coordination entre succion, tétage et ventilation) pourrait expliquer ces

typologies variables (Coquerelle et al., 2013; Remy et al., 2019). Autour de 1,5 ans, l'apposition osseuse faciale ramique et corporale postérieure compensée par une résorption linguale est plus ou moins marquée selon les morphotypes, potentiellement en lien avec la dynamique d'éruption des dents déciduales (Remy et al., 2019). Lorsque la denture déciduale entre dans sa phase de stabilité, l'indice d'asymétrie mandibulaire augmente (Remy et al., 2019). Cette augmentation pourrait être liée à une adaptation mandibulaire dans un contexte d'environnement masticatoire asymétrique, les mécanismes de mastication unilatérale préférentielle accompagnant généralement l'introduction de l'alimentation solide (Zamanlu et al., 2012). La croissance mandibulaire montre ensuite une dépendance de ses mensurations ramiques et corporales jusqu'aux alentours de 4 ans, période à laquelle la croissance corporale tend à diverger de celle du *ramus* (Remy et al., 2019). Cette divergence s'accompagne d'une nouvelle variation morphotypique, distinguant un *pattern* mandibulaire robuste dans les régions goniales, pogoniales et condyliques d'un *pattern* plus gracile (Remy et al., 2019). Le rythme de la diversification alimentaire entre 4 ans et 7 ans pourrait alors constituer un élément pivot de l'avènement de ces morphotypes, plus ou moins modulé par les fonctions de ventilation (Coquerelle et al., 2013; Remy et al., 2019; Sato et al., 2005). Les indices de robustesse de l'os cortical corporal, lorsque comparés dans des populations archéologiques d'enfants soumis à des régimes alimentaires et pratiques culturelles biomécaniquement divergentes, montrent une hétérogénéité de répartition spatiale dans les phases de croissance (Fukase et Suwa, 2008; Holmes et Ruff, 2011). Ainsi, la région symphysaire montre l'apparition d'un morphotype robuste très précoce (durant la première année de vie) dans un environnement biomécaniquement impactant (asymétrie importante et marquée de l'os cortical lingual par rapport à l'os cortical buccal symphysaire) dans l'approche comparative de Fukase et Suwa (2008). Au contraire, Holmes et Ruff (2011) montrent des tendances plus progressives (de l'enfance à l'adolescence) dans l'avènement d'un morphotype cortical robuste pour les régions du *corpus* mandibulaire soumises à un environnement biomécanique impactant. La diversité et la complexité des interactions biomécaniques, tout comme l'hétérogénéité spatiale de la réponse mandibulaire aux effets environnementaux, ou encore les effets génétiques liés aux populations d'études peuvent expliquer en partie ces résultats (Decaup et al., 2023).

Après l'âge de 7 ans, la croissance mandibulaire voit la poursuite de la fermeture de l'angle gonial (Klop et al., 2024; Larrazabal-Moron et Sanchis-Gimeno, 2018), de l'augmentation de l'éversion goniale (Klop et al., 2024), de l'augmentation de la protrusion mentonnière (Coquerelle et al., 2011; Klop et al., 2024) et le développement des tubercules mentonniers



(Coquerelle et al., 2011). Le pic de croissance présente un dimorphisme sexuel : il est compris entre 10,5 – 12 ans pour les individus de sexe féminin et 12,5 – 14,5 ans pour les individus de sexe masculin (Hardin et al., 2022). Il signe une divergence sexuelle dans le développement futur de la mandibule (Coquerelle et al., 2011). En effet, après le pic de croissance, la mandibule des individus de sexe masculin suivrait un mode de croissance allométrique (augmentation spatiale homogène et proportionnelle à l'augmentation de la taille) tandis que les individus de sexe féminin montreraient des hétérogénéités de développement, notamment dans les régions mentonnières et ramiques (Coquerelle et al., 2011). Le pic de croissance présente également des hétérogénéités spatiales, étant atteint plus tardivement dans les régions faciales postérieures du *ramus* mandibulaire (Hardin et al., 2022).

Au-delà des *patterns* de croissance génétiquement programmés et des interactions biomécaniques, la croissance mandibulaire s'effectue dans un environnement anatomique s'inscrivant dans un module ontogénique basicranio-facial (Bastir et al., 2006, 2004; Bastir et Rosas, 2005; Enlow et Hans, 1996; Rosas et al., 2019). Ce module ontogénique existe grâce à des conditions spatio-temporelles spécifiques (Assis et al., 2016). D'un point de vue spatial, le développement cérébral influençant le développement du squelette crânien est « transmis » au squelette facial *via* la base du crâne jouant le rôle d'interface (Rosas et al., 2019). D'un point de vue temporel, le gradient ontogénique montre un développement plus précoce des structures cérébrales, crâniennes et basicrâniennes que celui des structures faciales (Rosas et al., 2019). Des effets morphologiques modulaires descendants (de la base du crâne vers le squelette facial) sont ainsi actifs et attendus après 12 ans, date à laquelle la base du crâne atteint sa conformation adulte (Bastir et al., 2006). La modularité basicranio-faciale s'exprime alors à travers deux morphotypes : un morphotype de croissance brachyfacial et un morphotype de croissance dolichofacial (Björk, 1955, 1947; Björk et Skieller, 1983; Enlow et Hans, 1996; Rosas et al., 2019). Le morphotype brachyfacial est caractérisé par une base du crâne et un squelette facial mésio – latéral large, une face verticalement courte, un angle gonial diminué, une symphyse courte et des caractéristiques générales robustes (Enlow et Hans, 1996; Rosas et al., 2019). Le morphotype dolichofacial est caractérisé par une base du crâne étroite entraînant un allongement vertical du squelette facial au détriment de ses dimensions mésio – latérales, une augmentation de l'angle gonial et un accroissement de la hauteur symphysaire (Enlow et Hans, 1996; Rosas et al., 2019). Ces interactions descendantes seraient donc tardives et des interactions biomécaniques ascendantes (du squelette facial vers les régions latérales de la base du crâne) seraient donc possibles avant l'âge de 12 ans (Bastir et al., 2006). Ainsi, avant 4 ans,

la contrainte masticatoire participerait activement à la fermeture des sutures métopiques, coronales, squameuses et lambdoïdes inférieures (Haravu et al., 2023; Liang et al., 2024). Ces interactions ascendantes pourraient expliquer le lien reconnu entre les typologies faciales (hyperdivergence à hypodivergence), influencées par les morphotypes de croissance basicrâniennes, et l'environnement de charge (Ingervall et Bitsanis, 1987; Ingervall et Helkimo, 1978; Ingervall et Minder, 1997; Ingervall et Thilander, 1974; Kubota et al., 1998; Raadsheer et al., 1999, 1996; Sondang et al., 2003; Tuxen et al., 1999; van Spronsen et al., 1992, 1991, 1989; Weijs et al., 1987; Weijs et Hillen, 1986, 1984a, 1984b). Notre revue systématique de la littérature a également révélé que l'influence du morphotype facial sur l'épaisseur de l'os cortical facial du *corpus* mandibulaire présenterait un gradient postéro – antérieur (Decaup et al., 2023). L'augmentation de l'épaisseur de l'os cortical facial chez les individus hypodivergents n'était, en effet, significative que dans les régions du *corpus* mandibulaire postcanin (Decaup et al., 2023). L'influence modulaire ontogénique basicrânienne sur la morphologie mandibulaire serait donc hétérogène tant spatialement que chronologiquement et pourrait impacter la distribution de l'os cortical mandibulaire dans les régions postérieures du corps mandibulaire.

Le développement mandibulaire est finalement atteint entre 14,5 ans et 23,5 ans pour les individus de sexe féminin et entre 17 ans et 25 ans pour les individus de sexe masculin (Hardin et al., 2022). La morphologie adulte de l'os mandibulaire reflète alors les influences génétiques de sa croissance, ses interactions hormonales, ses contraintes modulaires, mais également les nombreuses interactions environnementales impactant son développement par les effets de modelage osseux. La part importante des mécanismes environnementaux dans ce développement mandibulaire renforce l'hypothèse actuelle d'une croissance crânienne majoritairement guidée par le développement cérébral et d'une croissance faciale majoritairement guidée par l'environnement de charge maxillo-mandibulaire (Castaldo and Cerritelli, 2015; Liang et al., 2024). Ces interactions forme – fonction seront diminuées mais persistantes à l'âge adulte, durant la phase « adaptative » de l'os mandibulaire (Hardin et al., 2022).

### **2.3. Adaptabilité osseuse de la mandibule humaine adulte**

L'adaptabilité de la mandibule humaine adulte s'exprimerait à travers des mécanismes de modelage osseux et de dérivation corticale après la cessation de la croissance, lors d'une longue

phase adaptative précédant le cycle de sénescence (Hardin et al., 2022; Maggiano et al., 2016). Les interactions environnementales et métaboliques seraient ainsi prépondérantes lors de cette phase adaptative (Hardin et al., 2022; Maggiano et al., 2016).

L'existence d'une phase adaptative mandibulaire est mise en évidence chez certains modèles animaux (Pearson et Lieberman, 2004; Ruff et al., 2006). Ainsi, chez *Oryctolagus cuniculus*, la réponse osseuse dans les régions symphysaires et corporales à un changement de régime alimentaire est conservée à l'âge adulte et demeure particulièrement sensible (Scott et al., 2014). Ainsi, l'arrêt d'un *stimulus* mécanique chez les individus en croissance peut entraîner la réversibilité du phénotype mandibulaire et ce phénotype peut être partiellement reconstitué à l'âge adulte en présence réitéré du stimulus (Scott et al., 2014). Cette phase adaptative n'est cependant pas retrouvée dans les régions condyliques pour lesquelles une relation âge dépendante semble gouverner l'adaptation osseuse environnementale (Ravosa et al., 2007a; Scott et al., 2014; Terhune et al., 2020). Une hypothèse pouvant expliquer l'hétérogénéité des sites favorables à l'adaptation osseuse mandibulaire serait celle d'un remodelage osseux modifiant les propriétés qualitatives du tissu osseux (Scott et al., 2014). L'absence d'adaptation osseuse « quantitative » des régions condyliques chez *Oryctolagus cuniculus* pourrait ainsi être liée à l'existence d'un gradient favorisant les mécanismes de remodelage « qualitatif » dans les zones ramiques et les mécanismes de modelage « quantitatif » dans les zones corporales et symphysaires (Scott et al., 2014).

Des phénomènes de croissance post-adulte ont également pu être mis en évidence chez les humains modernes. Ainsi, une croissance moyenne de la hauteur faciale antérieure de 1,6 mm a pu être relevée de manière concomitante à une poursuite de la rotation postérieure mandibulaire chez des individus âgés de 25 ans à 45 ans (Forsberg et al., 1991). Des mesures comparables ont également été trouvées pour des tranches d'âges de 24 ans à 40 ans montrant une croissance de la hauteur faciale antérieure équivalente à 0,6 mm chez les individus masculins et 0,7 mm chez les individus féminins (Fudalej et al., 2007) et jusqu'à 2 mm pour des tranches d'âges de 25 ans à 45 ans (Bishara et al., 1994). Des phénomènes de modelage et croissance résiduelle sagittale et verticale ont également été rapportés chez des individus de 46 ans ayant été suivis dans le cadre d'un traitement orthodontique dans leur adolescence (Pancherz et al., 2015). Enfin, la longueur mandibulaire, la hauteur faciale antérieure, la hauteur faciale postérieure et la hauteur symphysaire varieraient potentiellement de - 1,4 mm à + 1,6 mm entre 21 ans et 30 ans (Behrents, 1985a; Behrents, 1985b).

Cette phase d'adaptation pourrait jouer un rôle important dans la compensation biomécanique de la morphologie externe mandibulaire au cours de la vie d'un individu. Ainsi, les mécanismes compensatoires entre l'apposition corticale et la morphologie externe mandibulaire rapportés par Toro-Ibacache et al. (2019) sont basés sur une hétérogénéité de la réponse adaptative osseuse. Une adaptabilité plus importante de la distribution de l'os cortical *via* les mécanismes de modelage et remodelage dans un contexte de morphologie externe déjà formée expliqueraient l'association compensatoire d'un phénotype cortical robuste au sein de mandibules morphologiquement graciles (Toro-Ibacache et al., 2019). La distribution de l'os cortical corporal et symphysaire constituerait alors un élément clef de la phase adaptative de l'os mandibulaire adulte (Ruff et al., 2006; Scott et al., 2014; Toro-Ibacache et al., 2019).

Depuis sa morphogenèse prénatale, jusqu'à son cycle de vie adaptatif, l'os mandibulaire montre une sensibilité environnementale importante, particulièrement marquée dans les phases de croissance. L'hétérogénéité spatiale de l'adaptation osseuse mandibulaire ne s'exprime pas seulement dans une spatialisation de sa morphologie externe (corps mandibulaire et symphyse *versus* ramus et condyle) mais également dans une potentielle sensibilité accrue de l'os cortical face aux phénomènes de détection et modelage osseux. La compréhension des mécanismes de détection des stimuli mécaniques et de leur traduction en réponse osseuse est alors nécessaire à la construction d'un cadre théorique cherchant à expliquer la distribution asymétrique de l'os cortical au sein du *corpus* mandibulaire et de la symphyse.

## 2.4. Mécanodétection osseuse et adaptation tissulaire

L'approche fonctionnaliste du tissu osseux implique tout d'abord d'éclaircir les définitions de modelage et remodelage osseux. En effet, le remodelage osseux (*bone remodeling*) est un terme couramment utilisé en anthropologie biologique et pouvant se référer selon les études à quatre processus biologiques différents : le renouvellement interne des structures osseuses sans modification morphologique intervenant sur les éléments du niveau X (ostéons et paquets lamellaires) de Reznikov et al. (2018), l'adaptation morphologique fonctionnelle impactant le niveau XII de Reznikov et al. (2018), le système de renouvellement osseux en cas de fractures ou encore les modifications morphologiques du développement (Wei et Cooper, 2023). Dans le cadre de cette thèse, nous définirons le remodelage osseux comme le renouvellement « qualitatif » des structures osseuses sans modifications morphologiques, orchestré par les BMU (Bolamperti et al., 2022; Frost, 1987; Maggiano et al., 2016; Parfitt, 1994; Wei et Cooper,

2023). Nous définirons alors le modelage osseux (*bone modeling*) comme les modifications de la morphologie osseuse, de la taille et de la quantité d'os en réponse à une variation de l'environnement de charge (Maggiano et al., 2016; Wei et Cooper, 2023). Cette définition correspond alors à celle du *macroscopic adaptive remodeling* proposé par Wei et Cooper (2023). Notons enfin que les mécanismes de modelage et remodelage osseux interviennent au cours des trois cycles de vie osseux (développement prénatal et postnatal incluant les processus de croissance et de maturation, adaptation, sénescence) en réponse à des *stimuli* plus ou moins environnementaux selon le contexte chrono-spatial (Hardin et al., 2022; Maggiano et al., 2016, cf chapitres 2.1, 2.2, 2.3).

L'existence de mécanismes d'adaptation du tissu osseux (modelage ou remodelage) implique l'existence : d'un signal déclencheur de l'adaptation, d'un capteur apte à réceptionner ce signal, de mécanisme de transduction et traduction du signal et d'un signal inhibiteur (Daegling, 2022; Pearson et Lieberman, 2004; Robling et al., 2014; Ruff et al., 2006). La connaissance de ces éléments est nécessaire à l'interprétation de la loi de Wolff (1892) dans le cadre de notre problématique de recherche. En effet, si la loi de Wolff postule que « des modifications de l'architecture interne, clairement observées, et suivant des règles mathématiques, ainsi que des modifications secondaires de la forme externe des os suivant les mêmes règles mathématiques, se produisent en conséquence des modifications primaires de la forme et de la contrainte mécanique ou des contraintes osseuses isolées » (Wolff, 1892, p1), notre revue systématique de la littérature et les chapitres précédents de cette thèse ont montré l'hétérogénéité potentielle de l'application de cette loi concernant la distribution de l'os cortical mandibulaire. La complexité de l'environnement de charge mandibulaire et son hétérogénéité adaptative spatiotemporelle (gradient antéropostérieur et asymétrie faciale – linguale, Decaup et al., 2023) implique alors une approche détaillée des compétences mécaniques du tissu osseux (cf 1.13) et de ses mécanismes adaptatifs pour comprendre la part relative des mécanismes environnementaux, génétiques et évolutifs dans la distribution de l'os cortical corporel et symphysaire. En effet, le modelage osseux adaptatif, n'est attendu d'un point de vue évolutif que dans les régions mandibulaires où le coût énergétique de cette adaptation tissulaire est compensé par un « taux de survie » plus important de la structure (Daegling, 2022), soit, dans le contexte du *corpus* et de la symphyse mandibulaire par la création d'une structure biomécaniquement stable et efficace. Si ces mécanismes adaptatifs osseux ont été sélectionnés et retenus au cours de l'évolution, les éléments qui les composent (signal déclencheur, capteur, transduction,

traduction, signal inhibiteur) doivent traduire le maintien de cet équilibre entre : coût énergétique, compétence biomécanique intrinsèque du tissu osseux et nécessité d'adaptation.

#### 2.4.1. L'environnement de charge comme signal déclencheur et inhibiteur

La loi de Wolff, formulée sur la base d'observations, précise dès 1892 que l'environnement de charge est le principal moteur de l'adaptation osseuse (Wolff, 1892). Les modalités multiples de cet environnement biomécanique complexifient néanmoins largement ce postulat primordial (Pearson et Lieberman, 2004; Ruff et al., 2006). Ainsi, l'environnement de charge traduit en terme de déformation peut être défini par sa magnitude, sa distribution, sa durée, son taux, sa fréquence, sa polarité et son énergie (Robling et al., 2014). La part relative des différents constituants de cet environnement de charge dans la réponse adaptative osseuse demeure actuellement difficile à définir (Robling et al., 2014). Cependant, certaines « règles » de signalisation ont pu être mises en évidence dans le cadre d'expérimentations animales (Pearson et Lieberman, 2004; Robling et al., 2014; Ruff et al., 2006).

Tout d'abord, le signal déclencheur des processus de modelage et remodelage osseux serait défini par un effet de seuil lié à la magnitude des déformations (Biewener et Bertram, 1993; Frost, 2003, 1987; Jaworski et al., 1980; Lanyon et al., 1982; Rubin et al., 2002; Rubin et Lanyon, 1985; Skerry et Lanyon, 1995; Turner et al., 1994; Uthoff et Jaworski, 1978). Ainsi, dans le concept de *mechanostat* de Frost, la résorption osseuse interviendrait pour des valeurs inférieures à  $\epsilon \approx [50 - 100] \mu\epsilon$ ,  $\sigma \approx [1 - 2] \text{ MPa} \approx 0,1 \text{ kg.mm}^{-2}$ , l'apposition osseuse serait initiée pour des valeurs supérieures à  $\epsilon \approx [1000 - 1500] \mu\epsilon$ ,  $\sigma \approx 20 \text{ MPa} \approx 2 \text{ kg.mm}^{-2}$ , la conversion osseuse (formation d'os tissé remplaçant l'os lamellaire) surviendrait au-delà de  $\epsilon \approx 3000 \mu\epsilon$ ,  $\sigma \approx 60 \text{ MPa} \approx 6 \text{ kg.mm}^{-2}$  et la fracture osseuse serait atteinte au-delà de  $\epsilon \approx 25\ 000 \mu\epsilon$ ,  $\sigma \approx 120 \text{ MPa} \approx 12 \text{ kg.mm}^{-2}$  (Frost, 2003, 1987). Cependant cette relation entre la distribution osseuse et la magnitude des déformations maximales n'est pas linéaire entre  $\epsilon = 1000 \mu\epsilon$  et  $\epsilon = 3000 \mu\epsilon$ , en raison de la complexité des gradients de distribution, de polarité et des effets temporels, mais également de l'existence de mécaniques adaptatives alternatives (Biewener et Bertram, 1993; Gröning et al., 2013). L'os cortical ne subirait pas d'effet de résorption, au contraire de l'os trabéculaire, dans les régimes de déformations bas équivalents à  $\epsilon < 10 \mu\epsilon$  et  $f = [10 - 50] \text{ Hz}$  (Rubin et al., 2002; Turner et al., 1994). De l'autre côté du spectre, des régimes de déformations « aberrants » excédant largement les seuils de signalisation de modelage osseux proposés par Frost (2003) mais limités dans le temps induiraient également une réponse adaptative positive

de l'os cortical sous forme d'apposition, sans impliquer de modification de la qualité du tissu osseux (Biewener et Bertram, 1993; Skerry et Lanyon, 1995). La non-linéarité des relations d'apposition – résorption avec la magnitude des déformations induites par l'environnement de charge est à l'origine de la proposition de modèles alternatifs (Beaupré et al., 1990; Cowin, 1995; Cowin et Hegedus, 1976; Hegedus et Cowin, 1976; Huiskes et al., 2000, 1987). Ces modèles proposent des caractérisations de *stimuli* reflétant d'autres aspects de la mécanobiologie osseuse tels que l'utilisation d'une fonction associant la porosité et la magnitude des déformations comme facteur de modification du niveau d'équilibre osseux (Cowin, 1995; Cowin et Hegedus, 1976; Hegedus et Cowin, 1976), l'implémentation de la magnitude des contraintes (Huiskes et al., 2000, 1987) ou l'isolation d'un seuil « d'état d'attraction » local du tissu osseux d'un stimulus plus global mêlant les effets génotypiques, les effets de modularité, l'historique biomécanique mais également les interactions pathologiques et médicamenteuses (Beaupré et al., 1990, Figure 2).

Le signal déclencheur des processus de modelage et remodelage osseux serait essentiellement dynamique (Pearson et Lieberman, 2004; Robling et al., 2014; Ruff et al., 2006). En effet l'application d'une charge statique sur des modèles aviaires résulte en une résorption endocorticale et intracorticale des os longs, tandis que l'application d'une charge de magnitude similaire de manière dynamique (cyclique) entraîne une apposition périostée et la prévention de la résorption osseuse endocorticale et intracorticale (Rubin et Lanyon, 1985).

Enfin, le signal déclencheur présenterait des effets de saturation lié à la fréquence de l'application des charges (Pearson et Lieberman, 2004; Robling et al., 2014; Ruff et al., 2006). Ainsi, si 4 cycles de chargement ( $\epsilon = 2050 \mu\epsilon$  / cycle) par jour étaient suffisant pour garantir l'équilibre apposition – résorption d'os longs de modèles aviaires, l'apposition osseuse constatée à partir de 36 cycles de chargement par jour atteignait un plateau à ce stade et n'était pas augmentée jusqu'à des valeurs de 1800 cycles par jour dans le protocole expérimental de Rubin et Lanyon (1985). Cet effet de saturation montre l'importance de la fréquence des cycles modulant l'effet de magnitude des déformations dans la réponse adaptative osseuse (Robling et al., 2014; Rosa et al., 2015). Cet effet modulateur de la fréquence des cycles implique que l'environnement de charge créé par les muscles posturaux, caractérisé par une très faible magnitude mais une grande fréquence puisse conserver la masse osseuse dans un état d'équilibre voire, dans certains cas, induire une réponse d'apposition équivalente aux activités de forte magnitude mais de faible fréquence (Biewener et Bertram, 1993; Robling et al., 2014; Rosa et al., 2015; Skerry et Lanyon, 1995). L'effet de saturation s'étend également à l'absence

totale de réponse adaptative au-delà de 200 – 400 cycles de 1000  $\mu\epsilon$  (Robling et al., 2014). Le signal déclencheur serait ainsi rapidement inhibé et la réponse ostéogénique est plus favorable dans le cadre de simulation regroupées et répétées que de simulations continues (Robling et al., 2002). Cette « règle de répartition de l'environnement de charge » serait alors liée à un effet de période réfractaire des capteurs cellulaires suite à une perte de sensibilité, dont le temps de récupération est estimé entre quatre et huit heures (Robling et al., 2001). La fréquence des *stimuli* mécaniques dans de très courtes échelles de temps, présente également un effet de saturation : la réponse ostéogénique serait ainsi plus importante dans le cadre d'une application à la fréquence de 0,1 Hz que dans des fréquences plus élevées équivalentes à  $f = 2$  Hz (Robling et al., 2014).

Pour finir, la question de la polarité du régime de charge (en d'autres termes le régime s'effectue-t'il en compression, tension, cisaillement, torsion ou flexion ?) demeure actuellement incertaine dans les modèles d'adaptation osseuse (Beaupré et al., 1990; Frost, 2003, 1987; Huiskes et al., 2000), hormis le modèle de Cowin et Hegedus excluant les effets de torsion dans l'adaptation du squelette appendiculaire (Cowin et Hegedus, 1976; Hegedus et Cowin, 1976). L'application du modèle théorique de Huiskes et al. (2000) dans le cadre d'une simulation numérique de développement diaphysaire d'un os long a cependant mis en évidence l'importance potentielle de l'association de régimes de compression et de torsion dans l'avènement d'une morphologie diaphysaire adaptée et fonctionnelle (Mittag et al., 2018). Gröning et al., (2013) émettent une hypothèse équivalente dans le cadre de la distribution de l'os cortical mandibulaire, soulignant que les zones de tension et de cisaillement, issus des mouvements de flexion et torsion mandibulaire pourraient constituer des signaux privilégiés du modelage osseux cortical, constituant des régions moins « biomécaniquement aptes » que les zones soumises à des régimes de compression.

Le signal mécanique du modelage osseux présente donc les caractéristiques suivantes : il est capté selon un effet de seuil (entre 1000  $\mu\epsilon$  et 3000  $\mu\epsilon$  selon Frost, 1987, 2003), essentiellement dynamique, peut-être modulé par des effets de fréquence et de saturation et présente des particularités de captation pour l'os cortical (les régimes « aberrants » et de faible magnitude pouvant déclencher une apposition osseuse, Beaupré et al., 1990; Biewener et Bertram, 1993;



Cowin, 1995; Frost, 2003, 1987; Huiskes et al., 2000; Rubin et al., 2002; Skerry et Lanyon, 1995; Turner et al., 1994).

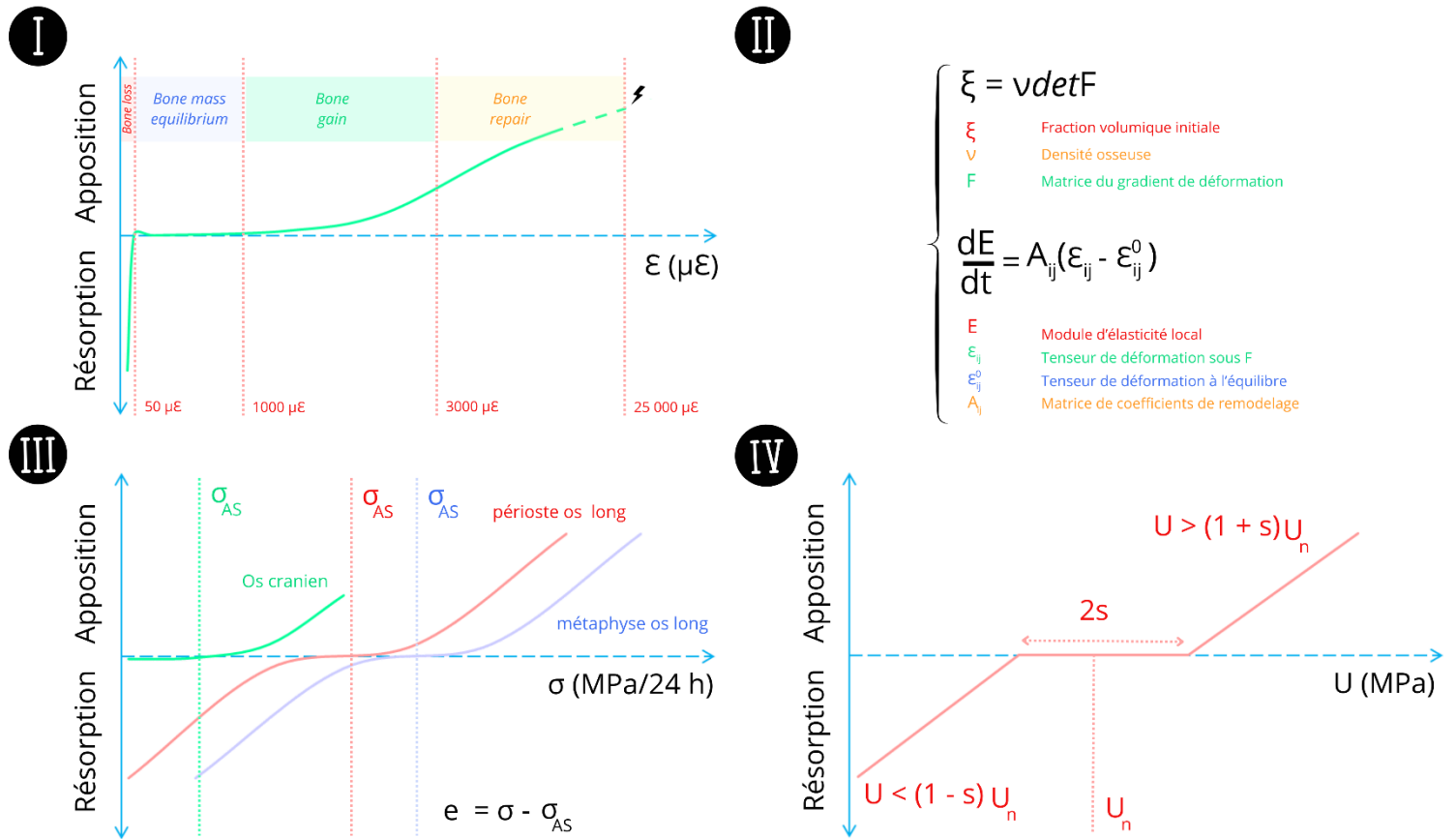


Figure 2 – Différents modèles des mécanismes d'adaptation osseux.

I – Mecanostat de Frost (1987, 2003) : le tissu osseux répond à des effets de seuils délimitée par des valeurs de déformations minimales déterminant la réponse tissulaire : perte osseuse, équilibre résorption – apposition et maintien de la masse, gain osseux, réparation osseuse et fracture.

II – Modèle d'adaptation élastique de Cowin et Hegedus (1976) et Hegedus et Cowin (1976) : le déterminant de la matrice de déformation est lié à la fraction volumique du matériau et les variations du tenseur de déformation impactent le module d'élasticité par des mécanismes de modelage défini par la matrice A.

III – Modèle de l'état d'attraction (attraction state = AS) de Beaupré et al., (1990). Le niveau d'erreur d'estimation du remodelage osseux « e » reflète la différence entre la contrainte actuelle et la contrainte au seuil d'attraction. Cette différence représente le signal déclencheur du modelage osseux. Le seuil d'attraction varie selon l'historique local des effets génotypiques, de modularité, pathologiques, médicamenteux et biomécaniques mais également selon la spatialisation et le type d'os.

IV – Modèle trilinéaire du taux de modelage osseux en fonction de la densité d'énergie de déformation (U) de Huiskes et al. (1987). La résorption osseuse intervient lorsque U (valeur actuelle de la densité d'énergie de déformation sous l'influence d'un stimulus mécanique) est supérieure à  $(1 + s)U_n$  où  $U_n$  représente la densité d'énergie de déformation pour un état homéostatique et s la valeur seuil du signal (fraction de  $U_n$ ). L'apposition osseuse suit une relation linéaire inverse. Dans ce modèle, le taux de modelage osseux varie ainsi linéairement dans les phases d'apposition, résorption et équilibre osseux.

#### 2.4.2. Détection, transduction et traduction du signal

La détection de l'environnement de charge fait potentiellement intervenir des populations cellulaires d'origine et « niches écologiques » différentes, montrant ainsi des variabilités importantes dans l'efficacité et le déroulement des mécanismes de détection (Robling et al., 2014; Wang et al., 2022). Si les effets métaboliques déclenchés par les *stimuli* mécaniques sont réalisés par les populations cellulaires, la topologie, la rigidité et la composition chimique de la matrice extra-cellulaire joue un rôle majeur dans la détection et la transduction du signal (Ma et al., 2022; Wang et al., 2022). Ainsi, la position privilégiée des ostéocytes au sein des lacunes osseuses du système canaliculaire, exclusivement retrouvée dans les régions de motifs désordonnés (niveau VII de Reznikov et al., 2018) serait partiellement liée à l'efficacité de leurs compétences en mécanodétection (Bonewald, 2011; Ma et al., 2022; Qin et al., 2020; Wang et al., 2022). En effet, le système lacuno – canaliculaire promeut la création de contraintes d'écoulements (*Fluid Shear Stress*, FSS) sous l'effet des *stimuli* mécaniques à l'échelle osseuse (Wang et al., 2022). Ce FSS peut être détecté par les ostéocytes lacunaires *via* des structures dédiées au niveau de leur corps cellulaire, ou encore par l'intermédiaire des prolongations dendritiques ou de leurs cils (Bonewald, 2011; Dallas et al., 2013; Dallas et Bonewald, 2010; Klein-Nulend et al., 2013). La détection de contraintes d'écoulements a également été décrite au niveau de la moelle osseuse et de la surface de l'endoste, agissant, dans une moindre mesure, sur les structures de détection des cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse et des cellules bordantes (Jia et al., 2020; Li et al., 2004; Wang et al., 2022). Les populations cellulaires ostéoblastiques et ostéoclastiques montrent également des propriétés de détection du FSS en conditions expérimentales, induisant des modifications de leurs génomes, de leurs cytosquelettes et de la morphologie de leurs corps cellulaires (Batra et al., 2012; Guo et al., 2010; Harada et Rodan, 2003; Jin et al., 2020; Ma et al., 2020; Stavenschi et al., 2017; Suzuki et al., 2008; Xu et Teitelbaum, 2013).

Dans le cadre du remodelage osseux, le signal mécanique pourrait directement influencer l'alignement des ostéons secondaires selon l'axe principal de charge (Smit et Burger, 2000). En effet, lors de la progression du front ostéoclastique des BMU, la création d'une zone de vide conique entraîne une baisse des déformations en avant du front de dégradation et une augmentation des déformations au niveau des parois latérales, si le volume osseux est chargé en compression (Smit et Burger, 2000). Les ostéocytes situés en avant du front de progression

des BMU subiraient alors une diminution de la stimulation mécanique entraînant progressivement leur apoptose et la libération de signaux ostéoclastiques comme RANKL (Smit, 2021). Au niveau des parois latérales de la tunnelisation par les BMU, la détection de déformations importantes, déclencherait la libération d'oxyde nitrique (NO), induisant un détachement ostéoclastique de la surface osseuse (Mancini et al., 1998; Smit, 2021). Le stimulus serait, dans ce cas précis du remodelage osseux, majoritairement guidé par la variation du taux de déformation, l'effet du FSS étant constant le long des BMU (Smit, 2021).

En culture cellulaire, la réponse cellulaire ostéocytaire ou ostéoblastique est généralement atteinte pour des valeurs de déformations de 10 000  $\mu\epsilon$  (Robling et al., 2014). Ces valeurs excèdent la limite de rupture de l'os cortical et les pics de magnitude de déformation que peuvent atteindre la plupart des mammifères au niveau de leur squelette appendiculaire ( $\approx 3000 \mu\epsilon$ , Robling et al., 2014). La magnitude des déformations comme signal brut des mécanismes de modelage osseux au niveau cellulaire semble alors peu cohérente et impliquerait l'existence d'autres processus de traduction tels que le FSS et les interactions avec la matrice extracellulaire (Robling et al., 2014). La structure hiérarchique de l'os pourrait cependant concilier l'existence de *stimuli* mécanique directs comme déclencheur de la réponse cellulaire ostéogénique (Nicoletta et al., 2006). Il a pu notamment être mis en évidence que l'application d'une déformation de 2000  $\mu\epsilon$  sur une surface osseuse pouvait entraîner des pics de magnitude de déformation équivalents à 30 000  $\mu\epsilon$  au niveau des parois du système lacuno-canaliculaire, en raison de l'effet de concentration des contraintes créée par la structure osseuse poreuse dans ses différents niveaux hiérarchiques (Nicoletta et al., 2006).

Au côté de la stimulation mécanique directe (magnitude des déformations, Smit, 2021), il est actuellement admis que le FSS joue un rôle majeur dans la mécanodétection cellulaire (Bonewald, 2011; Dallas et al., 2013; Dallas et Bonewald, 2010; Jia et al., 2020; Klein-Nulend et al., 2013; Li et al., 2004; Wang et al., 2022) et que cette détection est bien induite par la contrainte d'écoulement et non par les variations de potentiels électriques ou de quantités transport chimique (Robling et al., 2014). Le FSS est issu des mouvements du fluide extracellulaire de zones de hautes pressions vers des zones de basse pressions (Robling et al., 2014). Ce gradient de pression des fluides est notamment rencontré lors des mouvements de flexion des os longs entraînant une zone compressive de haute pression et une zone de tension controlatérale de basse pression (Robling et al., 2014). Le taux de déformation et la magnitude des déformations constituent alors les deux paramètres majeurs de la création d'un FSS signalétique (Robling et al., 2014; Wang et al., 2022). Lorsque le taux de déformation est

important, la vitesse de transport du fluide extra-cellulaire des zones de haute pression vers les zones de basse pression est augmentée, induisant une augmentation du FSS impliquant alors un potentiel de réponse cellulaire plus important (Robling et al., 2014).

La détection et la transduction de la magnitude des déformations et du FSS met en jeu de nombreuses structures extra-cellulaires, cytoplasmiques et membranaires afin de traduire un signal externe en signal cellulaire (Wang et al., 2022). La rigidité de la matrice extra-cellulaire est ainsi déterminante dans la sensibilité de la détection (Ma et al., 2022; Wang et al., 2022). Au niveau des prolongations dendritiques ostéocytaires, séparées de la matrice osseuse minéralisée par un espace canaliculaire contenant le fluide extra-cellulaire d'environ 50 nm à 80 nm, la rigidification de la matrice extra-cellulaire entraîne l'augmentation de la tension exercée par le FSS sur des éléments du cytosquelette comme l'actine F (Klein-Nulend et al., 2013; McNamara et al., 2009). Ces éléments du cytosquelette maintiennent les propriétés mécaniques ostéocytaires et sont influencés en partie par la topologie et la rigidité de la matrice extra-cellulaire qui crée une « niche écologique mécanique » idéale (Ma et al., 2022; Wang et al., 2022). Les propriétés mécaniques du cytosquelette, constitués des filaments intermédiaires, des microtubules et des filaments d'actine F, impactent donc également la capacité de détection des ostéocytes (Qin et al., 2020). Leur répartition hétérogène au sein des ostéocytes (filaments intermédiaires dans le corps cellulaire, microtubules et filaments d'actine F dans le corps cellulaire et les prolongements dendritiques, microtubules spécialisés dans les structures ciliaires) est ainsi liée aux fonctions mécanosensibles ostéocytaires (Qin et al., 2020).

Les détecteurs ostéocytaires jouant le rôle d'intermédiaire entre la matrice extra-cellulaire et / ou le fluide extra-cellulaire et le métabolisme ostéocytaire peuvent actuellement être décrits en cinq sous-ensembles : les adhésions focales, les connexons, les cils, les récepteurs couplés à la protéine G (GPCR) et les canaux ioniques (Wang et al., 2022). Les adhésions focales constituent les structures intermédiaires entre la matrice extra-cellulaire et le cytosquelette (Qin et al., 2020). Parmi ces structures, les intégrines  $\alpha 2$ ,  $\alpha v$ ,  $\beta 1$  et  $\beta 3$  et les kinases (*Focal Adhesion Kinase*, FAK) peuvent interagir par agrégation et phosphorylation en réponse à un signal mécanique de la matrice extra-cellulaire vers le cytosquelette pour déclencher des voies de signalisation impactant la différenciation et la migration cellulaire telles que RUNX2 ou RhoA (Bennett et al., 2001; Gronthos et al., 1999; Liu et al., 2014; Mitra et al., 2005; Qin et al., 2020). Les connexions, *gap junctions* formés de six connexines, interviennent dans la transduction du signal inter-cellulaire (Wang et al., 2022). La connexine 43 (Cx43) est particulièrement impliquée dans la transmission du signal entre les différents acteurs cellulaires du remodelage

osseux (Wang et al., 2022). Les structures ciliées, organelles constituées majoritairement de microtubules et de filaments d'actine F, sont mobilisés par le FSS et peuvent déclencher des réponses cellulaires via la voie de signalisation IHH (Qin et al., 2020; Wang et al., 2022). Enfin, des récepteurs transmembranaires tels que les canaux ioniques PIEZO et les GPCR ont été identifiés comme déclencheurs des voies de signalisation osseuse et sensibles à l'environnement de charge (Qin et al., 2020; Wang et al., 2022).

La transduction et la traduction du signal s'effectue donc par l'intermédiaire de voies de signalisation dont les plus documentées à l'heure actuelle sont : WNT – cathénine  $\beta$ , YAP (Yes Associated Protein) – TAZ (*Transcriptional coactivator with PDZ – binding motif*), BMP2 et la transmission des signaux mécaniques par de l'ARN mitochondrial non codant (Qin et al., 2020; Wang et al., 2022). Le détail des voies de signalisation de la transduction et traduction du signal mécanique en effets de croissance, différenciation, migration et apoptose des différentes populations cellulaires est en dehors de la problématique portée par cette thèse, les références suivantes pourront néanmoins fournir la synthèse actuelle des connaissances sur le sujet : Bolamperti et al., 2022; Ma et al., 2022; Qin et al., 2020; Wang et al., 2022; Yavropoulou et Yovos, 2016.

Les mécanismes de mécanodétection et mécanotransduction osseuse sont donc principalement guidés par des interactions entre une phase de fluide extra-cellulaire et les structures cellulaires détectrices (Robling et al., 2014). Au-delà des effets mécaniques dynamiques à effets de saturation, influencés par la magnitude et le taux de déformation, décrits dans les modèles d'adaptation osseuse du chapitre précédent, la détection cellulaire de l'environnement charge implique une réponse guidée par des gradients de déformations issus de l'existence de régions de haute et basse pression de fluide extracellulaire. La modulation de cet effet du FSS par des interactions mécaniques directes liés à la hiérarchisation de la structure du tissu osseux pouvant amplifier les effets de contraintes à l'échelle du système lacuno – canaliculaire (Nicolella et al., 2006) pourrait cependant impliquer l'existence d'une polarité de signal plus uniforme. Dans le cadre de notre problématique, l'existence de gradients de déformations locaux comme moteur du modelage osseux est cohérent avec l'hypothèse de Gröning et al., (2013) d'une apposition osseuse corticale augmentée dans les régions mandibulaires où les déplacements en flexion et torsion implique l'apparition de tels gradients.

### 3. Discussion

L'approche structurale du tissu osseux mandibulaire et des interactions forme – fonction au cours du développement et de l'âge adulte développées dans ce premier axe de recherche nous ont permis d'identifier un ensemble de caractéristiques anatomiques mandibulaires pouvant étayer l'influence majeure de l'environnement de charge dans une distribution asymétrique de l'os cortical au sein du *corpus* et de la symphyse mandibulaire (Figure 3).

Tout d'abord, notre revue systématique de la littérature (Decaup et al., 2023) a mis en avant que la distribution asymétrique faciolinguale de l'os cortical postulée par Demes et al. (1984) existait bien dans les populations humaines actuelles et passées et que des divergences d'asymétrie et de robustesse entre certains groupes humains caractérisés par des régimes alimentaires et des habitudes culturelles plus ou moins biomécaniquement impactantes étaient démontrables. La gracilité externe de la morphologie mandibulaire semble pouvoir faire l'objet d'une adaptation biomécanique « rapide » par des mécanismes d'apposition corticale (Torobacache et al., 2019). Cette revue systématique a également mis en avant un potentiel gradient de modularité antéropostérieur dans les régions faciales mandibulaires entre le morphotype facial et l'épaisseur de l'os cortical, impliquant une augmentation de la quantité osseuse suivant l'augmentation de l'hypodivergence (Decaup et al., 2023). Enfin, ce travail, à travers les résultats de Daegling et Hylander (1998) et Gröning et al. (2013) a souligné la concordance entre l'asymétrie faciolinguale des magnitudes de déformations lors des activités de mastication et l'asymétrie faciolinguale de distribution d'os cortical mandibulaire. Ces conditions d'asymétrie des déformations étaient notamment majorées lorsque la flexion sagittale et la torsion mandibulaire représentaient les déterminants majeurs de l'environnement de charge (Daegling et Hylander, 1998; Gröning et al., 2013). Pour finir, ce premier axe a mis en évidence une hétérogénéité de la distribution ostéonique, liée à une hétérogénéité de la distribution des directions préférentielles d'élasticité entre les régions faciales et linguales du *corpus* mandibulaire et de la symphyse (Chung et Dechow, 2011; Nomura et al., 2003; Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). L'anisotropie de l'os cortical mandibulaire est également asymétrique, montrant une répartition hétérogène atteignant un maximum dans les régions postérosupérieures du côté facial et une distribution homogène de module d'élasticité  $E_3$  du côté lingual (Schwartz-Dabney et Dechow, 2003).

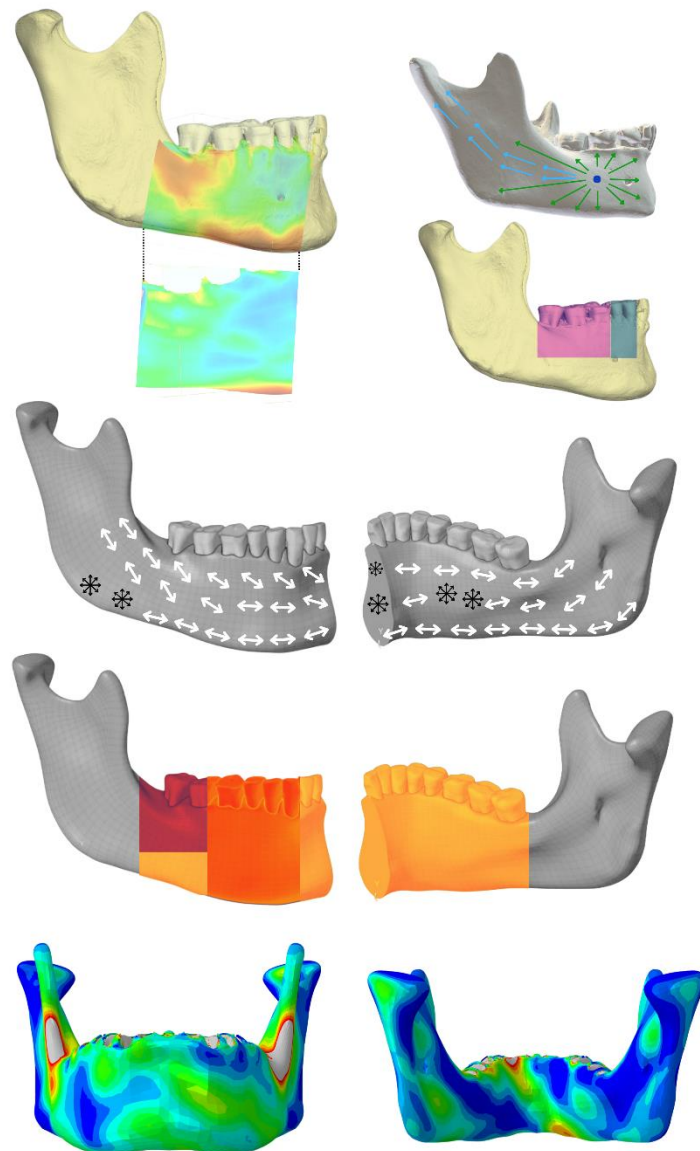


Figure 3 – Caractéristiques anatomiques, fonctionnelles et développementales de la mandibule humaine mises en évidence dans l'axe I.

De haut en bas et droite à gauche : la mandibule humaine est caractérisée par une distribution asymétrique de l'os cortical corporel en faveur des régions faciales et inférieures (Decaup et al., 2023). A partir d'un centre de croissance primaire membraneux, l'ossification du corps mandibulaire et de la symphyse s'organise de manière radiale via un processus d'ossification membraneuse, tandis qu'un processus d'ossification enchondrale structure le futur processus condyloaire (Lee et al., 2001). La modularité basi-crânienne s'exprime à travers des interactions descendantes et ascendantes (Bastir et al., 2006 ; Rosas et al., 2019) suit un gradient antéropostérieur (Decaup et al., 2003). La distribution ostéonique reflète la distribution asymétrique de la distribution d'élasticité maximale (Chung & Dechow, 2011 ; Nomura et al., 2003 ; Schwartz-Dabney & Dechow, 2003). L'anisotropie de la mandibule est asymétrique : le module d'élasticité  $E_3$  (direction préférentielle d'élasticité) est hétérogène dans les régions faciales atteignant un maximum dans les régions postérosupérieures ( $> 25,9$  GPa) et ne varie que peu dans les régions linguales ( $18$  GPa  $< E_{3\text{lingual}} < 21,9$  GPa). La mandibule présente un environnement de charge complexe : dans le cadre d'une mastication unilatérale, les déformations maximales sont plus importantes dans les régions faciales que dans les régions linguales et des mouvements de torsion et flexion sagittale sont à l'origine de ce régime asymétrique (Gröning et al., 2014).

Représentations surfaciques dans le logiciel Avizo® de la mandibule MX – T125 – 4, Mirgissa, Wadi Halfa, Sudan, 3600 – 3500 BP, ostéothèque de Pessac et mandibule d'un enfant de 7 ans libre de droit ([www.sketchlab.com](http://www.sketchlab.com)). Carte de déformation maximale obtenue par modélisation en éléments finis de la mandibule MX – T125 – 4 (cf axe III).

Parallèlement à ces caractéristiques anatomiques mandibulaires, ce premier axe nous a permis d'identifier le comportement mécanique du tissu osseux dans les différents niveaux hiérarchiques le constituant. Les propriétés mécaniques de l'os cortical ont notamment pu être mises en avant : à savoir des propriétés anisotropiques favorables à la direction préférentielle ostéonique et sensible à la polarité des régimes de charge dans le domaine élastique selon le gradient suivant : compression – tension ( $E \approx 20 \text{ GPa}$ ) > flexion ( $B \approx 6 \text{ GPa}$ ) > cisaillement ( $G \approx 4 \text{ GPa}$ ) > torsion ( $\tau \approx 0,6 \text{ GPa}$ , Choi et al., 1990; Li et al., 2013; Mirzaali et al., 2016; Morgan et al., 2018; Sun et al., 2022). Ce comportement mécanique est alors directement issu de la structure des niveaux hiérarchiques inférieurs (cf chapitre 1). La hiérarchisation structurelle du tissu osseux a également été mise en lien avec l'effet d'amplification des contraintes pouvant expliquer la stimulation mécanique directe des populations cellulaires osseuses, sans effet de FSS (Nicoletta et al., 2006).

L'approche de la morphogenèse mandibulaire (cf chapitre 2) nous a montré que l'adaptabilité tissulaire osseuse était dépendante du contexte spatio-temporel (Hardin et al., 2022). La mandibule en développement est notamment caractérisée par l'existence de deux processus d'ossification différents : enchondral pour le processus condyloire et radial membraneux à partir du centre de croissance primaire pour le *corpus* et la symphyse mandibulaire (Lee et al., 2001). Du point de vue du contexte temporel, la mandibule des humains modernes s'inscrit dans un contexte où l'adaptabilité du tissu osseux à l'environnement de charge est optimale entre la fin du développement prénatal et la fin du développement postnatal après le pic de croissance (Hardin et al., 2022; Remy et al., 2019) tout en montrant des propriétés d'adaptation biomécanique importantes durant le développement prénatal (Lee et al., 2001) et à l'âge adulte (Hardin et al., 2022).

Enfin, ce premier axe a révélé les caractéristiques « idéales » du *stimulus* mécanique pouvant induire une réponse ostéogénique sur les populations cellulaires. Bien que différents modèles coexistent à l'heure actuelle (Beaupré et al., 1990; Carter et al., 1987; Claes et Heigele, 1999; Cowin et Hegedus, 1976; Doblaré et García, 2002; Frost, 2003, 1987; Hegedus et Cowin, 1976; Huiskes et al., 1987; Pauwels, 1960; Repp et al., 2015), le *stimulus* ostéogénique devrait satisfaire les conditions suivantes : présenter une magnitude supérieure aux seuils décrits dans le modèle de Frost (2003, 1987), à savoir une magnitude équivalente à  $1000 \mu\epsilon < \epsilon < 3000 \mu\epsilon$  soit  $20 \text{ MPa} < \sigma < 60 \text{ MPa}$  et être caractérisé par des conditions dynamiques ménageant des périodes réfractaires afin de pallier les effets de saturation (Frost, 2003, 1987; Robling et al., 2014). La possibilité que la distribution de l'os cortical soit moins sensible à la baisse des



régimes de déformations (typiquement  $\varepsilon < 10 \mu\epsilon$  pour  $f > 10$  Hz) et que des régimes supérieurs à  $3000 \mu\epsilon$  puissent également déclencher une réponse ostéogénique ne doit cependant pas être exclue (Biewener et Bertram, 1993; Rubin et Lanyon, 1985; Skerry et Lanyon, 1995; Turner et al., 1994). Le *stimulus* mécanique devrait, pour finir, pouvoir influencer majoritairement sur le FSS et présenter alors des propriétés induisant un gradient de haute pression de fluide interstitiel et basse pression de fluide interstitiel, à l'instar des mouvements de flexion créant des zones de compression et de tension (Wang et al., 2022).

L'ensemble de ces données permet de dessiner une relation spatiale entre l'environnement de charge et la distribution de l'os cortical faciolingual cohérente dans les zones les plus postérieures du *corpus* mandibulaire. Le manque de données « anatomiques » concernant la répartition de l'os cortical symphysaire limite actuellement les conclusions pour cette région (Decaup et al., 2023). L'hypothèse de Gröning et al. (2013) d'une apposition osseuse liée aux régions où la mandibule est sollicitée par des déformations en tension et en cisaillement sous l'effet du déplacement global en flexion sagittale et torsion s'accorde avec les caractéristiques idéales du *stimulus* mécanique ostéogénique précédemment décrit. Dans cette même analyse par éléments finis (Gröning et al., 2013), la concentration des zones de déformations maximales à la périphérie des sections du corps mandibulaire, caractérisant un fonctionnement en flexion où la distribution des déformations augmentent avec leur éloignement de l'axe neutre, créerait alors un gradient de zones de basses pressions centrales et hautes pressions périphériques susceptibles d'induire une réponse osseuse sous la forme d'apposition. La distribution de l'anisotropie faciale (Schwartz-Dabney et Dechow, 2003), définie selon les valeurs du module d'élasticité  $E_3$  (E dans la direction préférentielle ostéonique), pourrait alors refléter la relation existant entre la distribution faciale de l'os cortical et la magnitude des déformations locales lors des déplacements mandibulaires. Les valeurs linguales de  $E_3$ , homogènes et constamment inférieures à celles de la région postérosupérieure faciale (Schwartz-Dabney et Dechow, 2003) semblent également confirmer le fonctionnement biomécanique asymétrique du *corpus* mandibulaire. Notons également que l'isotropie plus marquée des régions linguales médiopostérieures et symphysaires (Schwartz-Dabney et Dechow, 2003) pourrait alors refléter une variabilité plus importante de la polarité des régimes de charge dans ces zones ou une stimulation moins importante des processus de remodelage osseux entraînant une moindre orientation des structures ostéoniques. L'asymétrie faciolinguale des directions ostéoniques préférentielles pourraient alors correspondre à l'existence de régimes de compression majoritaire dans les régions faciales, compensées par une distribution ostéonique plus verticale

et l'existence de régimes composés au niveau lingual. La compression de ces secteurs supérieurs faciaux est notamment compatible avec la flexion sagittale décrite dans le cadre des déplacements mandibulaires lors de la mastication (Smith et al., 2021). En effet, la flexion sagittale se traduit par une compression des zones supérieures du corps et une tension des zones inférieures (Smith et al., 2021). Ainsi, l'apposition d'os cortical par modelage osseux ne serait pas un processus isolé d'optimisation biomécanique dans les régions corporales mandibulaires mais associées à des phases de remodelage osseux calquant une asymétrie faciolinguale lors de l'orientation de nouveaux ostéons. Cette réorientation postéro-supérieure optimiserait alors le fonctionnement biomécanique du *corpus* mandibulaire en diminuant l'effet de compression transverse occlusale s'exerçant sur les ostéons lors de la flexion sagittale.

Des limitations de ces hypothèses pourraient cependant émerger en raison de l'échantillonnage restreint et du biais de sélection pouvant influencer les données des études de Chung et Dechow (2011), Nomura et al. (2003) et Schwartz-Dabney et Dechow (2003). En effet, les mandibules dont sont issues ces données de directions préférentielles ostéoniques, directions préférentielles d'élasticité et anisotropie sont issues de dissections effectuées sur des individus âgés ayant atteint la période de sénescence osseuse (> 60 ans en moyenne) et ne réunissant au total que douze individus (Chung et Dechow, 2011; Nomura et al., 2003; Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). En l'absence de données sérielles, la détermination de l'antériorité de l'apposition corticale par rapport au remodelage osseux directionnel ne peut être explorée.

Ainsi, à l'échelle individuelle, bien que des effets de modularité existent, le postulat de Demes et al. (1984) semble pouvoir être en partie confirmé, à savoir : la distribution asymétrique de l'os cortical corporal entre les régions faciales et linguales est liée à une distribution asymétrique du régime de charge. Ce premier axe ouvre cependant de nombreuses interrogations.

Tout d'abord, la question de la variabilité interindividuelle de la « robustesse » de la distribution d'os cortical est actuellement peu abordée, notre revue systématique de la littérature (Decaup et al., 2023) n'ayant pu inclure que quatre publications en lien avec la problématique (Fukase et Suwa, 2008; Holmes et Ruff, 2011; Kanazawa et Kasai, 1998; Toro-Ibacache et al., 2019). L'étude de la variabilité de distribution d'os cortical corporal et symphysaire entre des groupes humains dont les régimes alimentaires et les pratiques culturelles sont documentés permettrait néanmoins de tester l'hypothèse de l'existence de régions morphologiques convergentes entre des groupes humains (potentiellement liées à des effets de modularité, de génétique commune ou de sélection évolutive commune) ou divergentes (délimitant alors des « zones » où

l'adaptation individuelle agit de manière plus importante). L'utilisation de régimes alimentaires documentés comme variable comparative permet également une application plus intuitive des résultats à la question de l'évolution biologique humaine que les régimes de charge, contrôlables en conditions expérimentales, décrits dans ce premier axe. Ces deux axes méthodologiques sont alors complémentaires.

Ensuite, si la détermination des *stimuli* mécaniques ostéogéniques mandibulaires dans l'avènement d'une morphologie corticale asymétrique semble se préciser, l'environnement de charge complexe de la mandibule humaine autorise un élargissement des hypothèses étiologiques à l'origine des déformations ostéogéniques. Ainsi, si la mastication physiologique demeure le principal acteur de la biomécanique mandibulaire, les fonctions de déglutition, phonation et préhension pourraient également jouer un rôle dans la morphogenèse mandibulaire. La simulation dans le cadre théorique proposée par Gröning et al. (2013), de régimes de charges « aberrants » pourraient également mieux définir les règles d'apposition osseuse du *corpus* mandibulaire. La simulation, dans ce même cadre méthodologique de l'impact de la variabilité morphologique externe sur la biomécanique osseuse corticale pourrait également clarifier le rôle joué par les morphotypes faciaux dans l'avènement d'une distribution plus ou moins robuste et asymétrique de l'os cortical.

Enfin, la question de la temporalité des adaptations osseuses corticales demeure en suspens au vu du nombre d'études restreints pouvant répondre à cette facette de notre problématique (Fukase et Suwa, 2008; Holmes et Ruff, 2011). L'adaptation morphologique de la mandibule humaine moderne étant particulièrement sensible et spatialement variable au cours des différents cycles de vie de l'os cortical (Hardin et al., 2022; Lee et al., 2001; Remy et al., 2019), l'étude du développement mandibulaire à travers des séries de croissance à large échelle apparaît nécessaire à la compréhension de la temporalité de l'asymétrie faciolinguale. Une meilleure documentation de cette temporalité pourrait alors redéfinir certaines frontières entre les interactions génotypiques et phénotypiques dans la morphogenèse de cette asymétrie.

Dans la suite de ce travail, nous aborderons donc la question de la variabilité interindividuelle de la distribution de l'os cortical au sein de populations archéologiques. La reconstitution d'un environnement de charge supposé en contexte archéologique précédera une étude comparative par morphométrie géométrique de la distribution d'os cortical mandibulaire corporal et symphysaire (axe II).

---

## **AXE II**

**– Approche comparative –**

**Influence des régimes alimentaires et de  
l'origine géographique sur la variabilité  
intraspécifique de distribution de l'os  
cortical mandibulaire**

---

Les études comparatives morphométriques permettent actuellement de documenter de manière assez large la variabilité typologique « externe » de la mandibule chez les humains modernes (Galland et al., 2016; Hoover et Williams, 2016; Lukacs, 2017; May et al., 2018; Paschetta et al., 2016; Pokhojaev et al., 2019; Rando et al., 2014; von Cramon-Taubadel, 2011). Il a pu ainsi être mis en évidence que la morphologie mandibulaire était issue d'interactions complexes entre les trajectoires génétiques (Cruz et al., 2008; Naini et Moss, 2004; Tomoyasu et al., 2009; Wolff et al., 1993; Yamaguchi et al., 2001), les trajectoires ontogéniques (Bastir et al., 2004; Bastir et Rosas, 2005; Polanski, 2011; Singh, 2014), les conditions métaboliques (Carey et al., 2021; Coquerelle et al., 2011; Downey et Siegel, 2006; Goyushov et al., 2020; Toneva et al., 2023), les interactions modulaires dento – mandibulaires (Bertl et al., 2016; Cawood et Howell, 1991; Guevara Perez et al., 2018; Hutchinson et al., 2015; Nemeč et al., 2023; Pietrokovski et al., 2007) et les conditions environnementales (Galland et al., 2016; Hoover et Williams, 2016; Lukacs, 2017; May et al., 2018; Mays, 2015; Nicholson et Harvati, 2006; Paschetta et al., 2016; Pokhojaev et al., 2019; Rando et al., 2014; von Cramon-Taubadel, 2011). La documentation de la variabilité intraspécifique de la distribution de l'os cortical mandibulaire corporal et symphysaire est, au contraire, plus réduite (Decaup et al., 2023). La connaissance de la spatialisation et la magnitude de cette variabilité pourrait cependant étayer l'existence de schémas fonctionnels communs au sein des populations humaines modernes, à l'image de la convergence distribution – fonction asymétrique proposée par Demes et al. (1984). La mise en évidence de zones à haute variabilité au sein de populations homogènes impliquerait alors qu'il existe des régions mandibulaires pour lesquelles l'adaptation individuelle supplanterait ces schémas fonctionnels communs. L'étude de populations humaines connues pour pratiquer des activités de préhension et mastication dans le cadre de travaux « d'artisanats » pourrait également mieux documenter l'influence de régimes de charges « aberrants » ou surcharges.

Ce deuxième axe visera donc à documenter, à travers l'analyse comparative en morphométrie géométrique de plusieurs populations archéologiques la variabilité de la distribution d'os cortical au sein du *corpus* mandibulaire et de la symphyse. Nous débuterons par une approche comparative des méthodes « de reconstruction » des régimes de charges dans les populations du passé afin de créer les conditions d'une sélection de matériel archéologique garantant d'un minimum de biais méthodologiques. Nous présenterons ensuite le matériel archéologique sélectionné dans ce deuxième axe. Enfin, une approche comparative en morphométrie géométrique sera développée en reprenant la publication parue en 2024 dans la revue *Archives of Oral Biology* (Decaup et al., 2024). Les résultats de cette publication seront ensuite discutés

et comparés aux résultats du premier axe méthodologique de cette thèse. Ce deuxième axe méthodologique aura alors pour but de tester l'hypothèse suivante :

**H<sub>0</sub> : le niveau de charge biomécanique n'a pas d'effet morphologique significatif sur la distribution de l'os cortical corporal et symphysaire mandibulaire.**

### 1. Estimer la biomécanique mandibulaire passée

La reconstruction, à posteriori, d'un environnement de charge mandibulaire dans une population du passé ne peut être qu'estimative mais peut tirer avantage de l'existence de variables de reconstructions indépendantes des interactions forme – fonction, à savoir les marqueurs physiques et chimiques de cet environnement biomécanique au niveau des structures dentaires (Daegling, 2022). Les régimes alimentaires passés peuvent ainsi être estimés par des méthodes d'analyses basées sur la détection d'isotopes stables dans des échantillons dentaires ou osseux (Forshaw, 2014) ou encore sur l'identification de phytolithes dans des échantillons de tartre (Piperno, 1991). La dynamique de l'usure dentaire peut également, dans une certaine mesure, être estimée à posteriori *via* des méthodes d'analyses à l'échelle macroscopique et à l'échelle microscopique (Forshaw, 2014). Ces méthodes d'analyse montrent des degrés d'inférences, définis alors comme un concept « d'efficacité méthodologique », plus ou moins importants (Daegling, 2022). Ainsi, les méthodes topographiques, permettant de quantifier la variabilité morphologique dentaire dans une perspective évolutive (Berthaume et al., 2020), montrent un degré d'inférence bien plus faible que les méthodes d'analyse microscopique de l'usure dans le cadre de la reconstruction des régimes alimentaires (Daegling, 2022). Une connaissance de ces éventuels biais méthodologiques dans l'estimation d'un environnement biomécanique passé est donc un prérequis nécessaire à la recherche de groupes comparatifs issus de populations du passé. Ainsi, après avoir succinctement présenté ces différentes méthodes d'estimation, nous présenterons leurs performances en termes de directivité et spécificité d'inférence. La directivité d'inférence définira alors la robustesse du lien de cause à effet entre la méthodologie employée et sa capacité à estimer des conclusions sur l'environnement biomécanique passé (Daegling, 2022). La spécificité d'inférence définira le degré de précision que peut apporter la méthode dans son estimation (Daegling, 2022). La sélection d'une méthode d'estimation fiable guidera alors la sélection du matériel ostéologique permettant de répondre à notre problématique de recherche.

#### 1.1. Marqueurs physiques des activités mandibulaires

Les fonctions de mastication et de préhension peuvent entraîner des modifications dentaires sous forme d'usure (Forshaw, 2014). L'usure dentaire peut alors être définie comme la perte

cumulative des tissus amélaire puis dentinaires par l'action combinée de l'attrition (usure à deux corps), de l'abrasion (usure à trois corps) et de l'érosion (action chimique) pouvant intervenir sur les faces occlusales, buccales, linguales, mésiales et distales des dents (Bartlett et O'Toole, 2020). La part relative des mécanismes d'attrition, d'abrasion et d'érosion dans la dynamique des usures dentaires est notamment influencée par le contexte chrono-culturel (Bartlett et O'Toole, 2020). Ainsi, les déterminants chimiques de l'usure dentaire sont prépondérants dans la prévalence des usures dentaires dans les populations actuelles (Bartlett et O'Toole, 2020). Au contraire, la moindre disponibilité (vin, bière) ou la saisonnalité (agrumes) des ressources alimentaires suppose une prévalence plus basse de l'usure érosive dans les populations du passé et de plus grandes difficultés à en établir un diagnostic certain (Coupal et Sołtysiak, 2017). L'étude macroscopique des marques d'usure mécanique (donc hors érosion) a permis d'associer certaines stratégies de subsistance à des schémas particuliers de la répartition de ces marqueurs (Forshaw, 2014). Ainsi, les populations faisant appel à des stratégies de collecte et chasse des ressources alimentaires seraient caractérisées par des régimes alimentaires particulièrement fibreux, impliquant une prédominance de cycles dits de « *puncture crushing* » (sans contacts dentaires) lors de la mastication, entraînant alors un schéma d'usure généralisé uniforme, caractérisé par un aplatissement des courbes de compensations dentaires frontales et sagittales (Smith, 1984; Figure 4). Au contraire, dans les populations faisant appel à une stratégie basée sur la production de ressources agricoles, la mastication d'aliments transformés serait marquée par une augmentation des contacts dento-dentaires lors des phases cycliques, entraînant alors un schéma d'usure dentaire plus oblique, caractérisé par une hélicoïdisation des courbes de compensation (Smith, 1984; Figure 4). Au-delà de ces effets macroscopiques, les profils d'usure étudiés par technique microscopique permettent également de caractériser certaines pratiques alimentaires (Forshaw, 2014). La consommation d'aliments carnés serait ainsi associée à une augmentation du nombre de microstries amélaire verticales tandis que la consommation d'aliments plus durs, tels que des produits céréaliers, serait associée à une augmentation de la dimension horizontale des microstries (Hinton, 1982; Lalueza et al., 1996). La directivité de l'inférence de la méthode d'analyse des micro-usures dentaires dans le cadre de la reconstruction de régimes alimentaires est ainsi jugée « haute » par Daegling, (2022) et sa spécificité, « intermédiaire » en raison des catégorisations alimentaires larges que peut procurer la méthode. Dans le cadre de notre problématique de recherche, l'inférence de telles méthodes doit cependant être reconsidérée. En effet, les profils d'usures et micro-usures dentaires quantifient majoritairement l'abrasivité



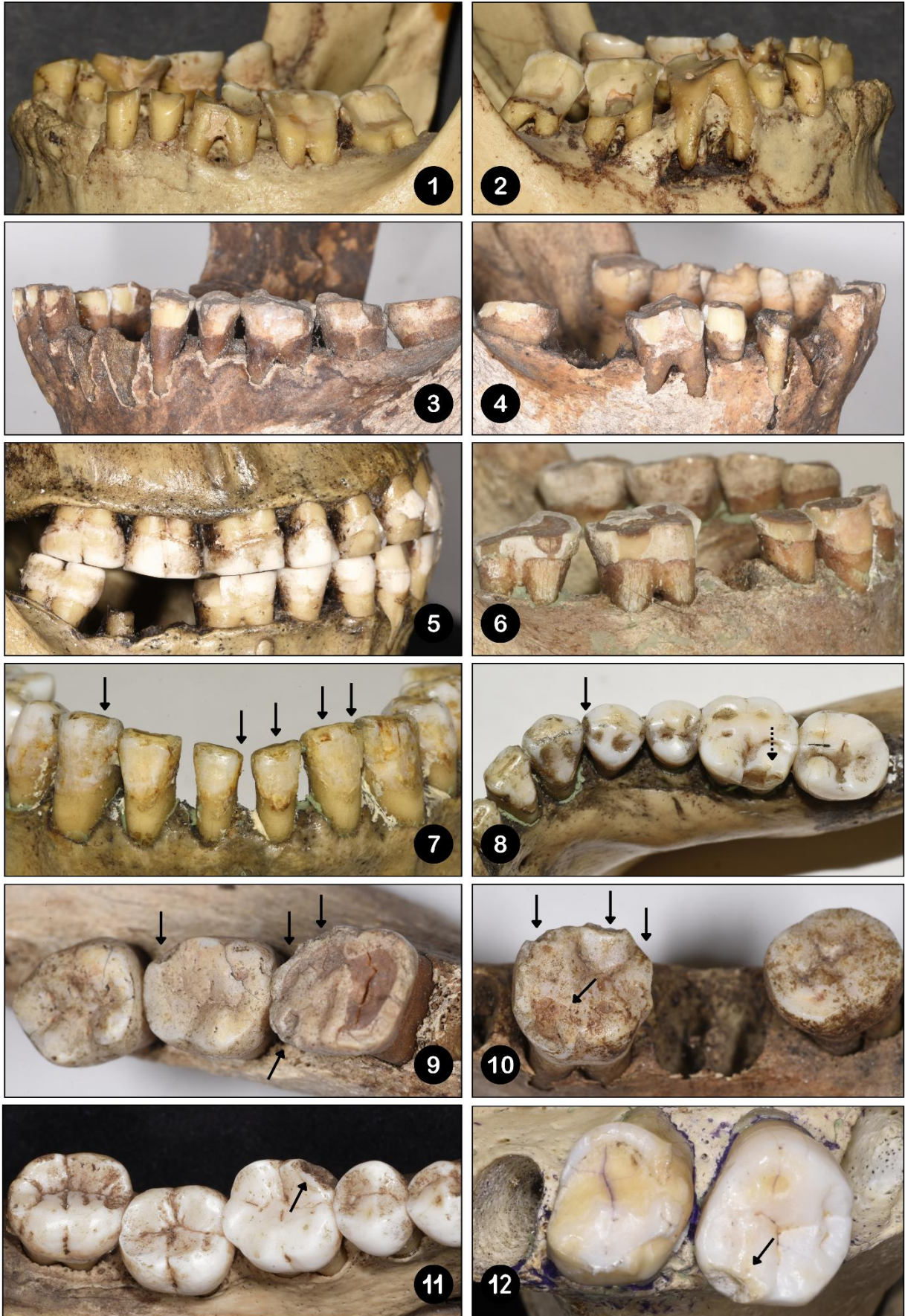
des particules alimentaires et non exclusivement le nombre, la magnitude ou la qualité des cycles masticatoires impliqués dans la fonction de mastication (Forshaw, 2014; Hernando et al., 2021). Ainsi, l'inclusion de particules de silices ou de quartz lors de la préparation des aliments peut fortement impacter les paramètres d'usure dentaire (Forshaw, 2009). Dans ces conditions, inférer une estimation de l'environnement de charge mandibulaire passé à partir d'une étude des micro-usures dentaires ne serait pas exempt de biais, l'abrasivité des particules étrangères (phytolithes, silice, quartz) ayant pu majorer l'estimation. La directivité et la spécificité de l'inférence de l'environnement de charge par l'analyse des micro-usures dentaires devraient donc être considérées comme faibles, comme semblent le confirmer des études sur modèles animaux montrant l'absence de profils d'usures significatifs dans des groupes répartis selon la dureté de leurs régimes alimentaires (Organ et al., 2006).

Au contraire de l'usure dentaire, phénomène progressif et cumulatif, les microfractures amélares (« *chipping* », « *pressure – chipping* », « *enamel – chipping* », « *dental – chipping* ») constitueraient un marqueur fiable de la dureté des régimes alimentaires et donc de la magnitude des déformations et contraintes subies au niveau des arcades dentaires (Constantino et al., 2010; Fannin et al., 2020; Towle et al., 2024; Towle et Loch, 2021; Turner et Cadien, 1969). Ces *chipping ante-mortem* sont alors principalement différenciés des fractures dentaires *post-mortem* par la coloration uniforme du trait de fracture, l'existence de marques d'usures sur le trait de fracture et leur circonscription aux zones amélares, sans implications dentinaires (Scott et Winn, 2011; Figure 4). Ces microfractures amélares présentent notamment l'avantage d'apparaître à la suite d'événements uniques de forte magnitude (Towle et Loch, 2021) pouvant correspondre aux régimes de charges « aberrants » décrits par Gröning et al. (2013). L'incorporation de pollutions minérales dans l'alimentation pourrait augmenter la prévalence des *chipping* sans toutefois effacer l'effet majeur de la dureté des aliments (Fannin et al., 2020). La prévalence et la répartition de ces marqueurs d'activités pourraient également permettre de distinguer une étiologie alimentaire d'une étiologie non alimentaire (Towle et Loch, 2021). Ces étiologies de *chipping* non alimentaires sont alors principalement, au sein du genre *Homo*, liées à des activités artisanales impliquant les dents (Turner et Cadien, 1969). Ainsi, la détection de microfractures amélares au niveau des cuspides linguales des molaires mandibulaires signerait une activité préférentiellement alimentaire, tandis qu'une répartition moins uniforme et impliquant les cuspides buccales des molaires mandibulaires signerait plutôt une étiologie liée à des activités « culturelles », non alimentaires (Towle et Loch, 2021; Figure 4). La plus forte incidence de fractures des cuspides linguales pourrait s'expliquer par l'existence d'une pression

évolutive au niveau des cuspides buccales des molaires mandibulaires, dont la résistance structurelle serait augmentée (Towle et Loch, 2021). Les activités humaines non alimentaires d'artisanats impliquant les arcades dentaires imposeraient des magnitudes de charge supérieures à celle « prévues » dans le cadre des pressions de sélections, expliquant alors les fractures plus fréquentes des cuspides buccales (Towle et Loch, 2021; Turner et Cadien, 1969). La fréquence d'apparition différentielle des microfractures amélaire dans les secteurs dentaires antérieurs ou postérieurs est rapportée comme un indicateur relativement fiable des pratiques alimentaires et culturelles (Scott et Winn, 2011). Ainsi, bien que des pratiques de *teeth-as-tools* impliquant les secteurs dentaires antérieurs aient été rapportées dans les populations arctiques étudiées par Scott et Winn (2011), la demande biomécanique exercée sur les dents postérieures par la consommation fréquente d'aliments congelés, durs et incluant des pollutions lithiques impliquait une répartition des *chipping* plus importante dans les secteurs molaires et prémolaires chez les individus analysés. De la même manière, la comparaison de ces populations arctiques avec des populations européennes médiévales a souligné la prédominance des effets de *chipping* antérieurs sous forme de *nibbling* (effet de crénelure des bords incisifs labiaux), en raison d'une majoration des étiologies non alimentaires (activités artisanales impliquant les dents antérieures) face aux étiologies alimentaires (aliments moins contaminés et transformés) chez ces individus médiévaux (Scott et Winn, 2011).

L'analyse de la fréquence, de la topographie et de la distribution des effets de *chipping* et *nibbling* constitue donc un marqueur d'inférence plus fiable et spécifique que l'analyse macroscopique ou microscopique des usures dentaires dans le cadre de la reconstruction de l'environnement biomécanique exprimé en nombre et magnitude des déformations. L'adjonction d'autres méthodes d'estimation, basées sur la reconstruction des régimes alimentaires à partir de marqueurs chimiques constitue alors une possible voie de renforcement des inférences entre l'existence de tels marqueurs physiques et chimiques et l'existence passée d'un environnement mandibulaire biomécanique spécifique (Daegling, 2022).

# 1. Estimer la biomécanique mandibulaire passée



# 1. Estimer la biomécanique mandibulaire passée

---

Figure 4 – Marqueurs physiques des activités mandibulaires.

1 – 2 – Usure dentaire hélicoïdale marquée dans un contexte de pollution lithique chez un fermier nubien (mandibule MX T1 2, Mirgissa, Wadi Halfa, Soudan, 3600 – 3500 BP, Ostéothèque de Pessac).

3 – 4 – Usure dentaire plane dans un contexte de pollution lithique chez un chasseur – pêcheur – collecteur de la région d’Ammassalik (mandibule MNHN 23809 NI, Fjord Torulaq, Fjord Kangertittivatsiaq, Ammassalik, Groenland, 1850 – 1950, Muséum national d’Histoire Naturelle de Paris).

5 – Usure dentaire plane un chez un chasseur – collecteur australien (mandibule MNHN 5330, Rockhampton, Australie, 1850 – 1950, Muséum national d’Histoire Naturelle de Paris).

6 – Usure dentaire plane chez un chasseur – pêcheur – collecteur de la région d’Ammassalik (mandibule MNHN 3496 2, Fjord Torulaq, Fjord Kangertittivatsiaq, Ammassalik, Groenland, 1850 – 1950, Muséum national d’Histoire Naturelle de Paris).

7 – Microfractures amélaire antérieures mandibulaires sous forme de nibbling (les flèches soulignent les situations labiales des microfractures) chez un chasseur – pêcheur – collecteur de la région d’Ammassalik (mandibule MNHN 17262, Fjord Torulaq, Fjord Kangertittivatsiaq, Ammassalik, Groenland, 1850 – 1950, Muséum national d’Histoire Naturelle de Paris).

8 – Comparaison des profils de microfractures amélaire ante-mortem (chipping, flèche pleine) et post-mortem (flèche pointillée) montrant les variations de colorimétrie, définition des bords amélaire et extension amélo-dentinaire mandibule MNHN 17262, Fjord Torulaq, Fjord Kangertittivatsiaq, Ammassalik, Groenland, 1850 – 1950, Muséum national d’Histoire Naturelle de Paris).

9 – Microfractures amélaire postérieures sous forme de chipping des cuspides buccales mandibulaires (mandibule MNHN 23804, Fjord Torulaq, Fjord Kangertittivatsiaq, Ammassalik, Groenland, 1850 – 1950, Muséum national d’Histoire Naturelle de Paris).

10 – Microfractures amélaire postérieures sous forme de chipping des cuspides linguales mandibulaires (mandibule MNHN 23812, Fjord Torulaq, Fjord Kangertittivatsiaq, Ammassalik, Groenland, 1850 – 1950, Muséum national d’Histoire Naturelle de Paris).

11 – Microfracture amélaire postérieure sous forme de chipping de la cuspide mésio-linguale de la première molaire mandibulaire droite (mandibule MNHN 3616, Rockhampton, Australie, 1850 – 1950, Muséum national d’Histoire Naturelle de Paris).

12 – Microfracture amélaire postérieure sous forme de chipping de la cuspide mésio-buccale de la seconde molaire maxillaire gauche (mandibule MNHN 23809, Fjord Torulaq, Fjord Kangertittivatsiaq, Ammassalik, Groenland, 1850 – 1950, Muséum national d’Histoire Naturelle de Paris).

## 1.2. Marqueurs chimiques des activités mandibulaires

Le fractionnement isotopique définit la modification des propriétés physico-chimiques d’un élément atomique en fonction de sa classe isotopique (même nombre de protons mais nombre de neutrons différents; Hoefs, 2021). Les isotopes du carbone ( $^{13}\text{C}$ ) ou de l’azote ( $^{15}\text{N}$ ) subissent de tels processus de fractionnement lors de leurs inclusions dans les mécanismes métaboliques chez certains acteurs végétaux et animaux des chaînes trophiques (Forshaw, 2014; O’Connell, 2023). L’inclusion de ces marqueurs isotopiques en début de chaîne trophique par l’intermédiaire du métabolisme végétal se propage aux acteurs de fin de chaîne trophique lors de l’ingestion de végétaux ou de la prédation de consommateurs de végétaux (O’Connell, 2023). Les isotopes du carbone et de l’azote peuvent ainsi être retrouvés dans la composition

du collagène, de l'hydroxyapatite ou de la kératine chez les acteurs de fin de chaîne trophique, dont les membres du genre *Homo* (Bird et al., 2021; Mora, 2022). Les différents ratios isotopiques caractérisant ces processus métaboliques peuvent être comparés à des standards environnementaux afin d'obtenir des valeurs de déviations, notées  $\delta$ , définissant la variation de la part relative de l'isotope ciblé par rapport à celle connue dans un standard environnemental (*Vienna Pee Dee Belemnite standard* pour le carbone, *Ambient Inhalable Reservoir* pour l'azote; Forshaw, 2014; O'Connell, 2023). Il est alors possible d'estimer le taux de consommation de certaines ressources végétales ou animales dans des populations humaines du passé en connaissant les mécanismes de fractionnement isotopique et les valeurs de déviations qui leurs sont associées (Bird et al., 2021; O'Connell, 2023). Bien que les valeurs de ratios isotopiques puissent constituer des marqueurs chimiques fiables de ces différents processus métaboliques, l'interprétation des valeurs de déviations peut cependant être influencées par des variables physiques telles que la température moyenne, l'altitude ou encore la latitude géographique (Bird et al., 2021; Mora, 2022).

Le processus de fractionnement isotopique le mieux documenté dans le domaine de la reconstruction des régimes alimentaires passés est celui de l'isotope  $^{13}\text{C}$  (Forshaw, 2014). Il est basé sur l'existence de trois voies photosynthétiques végétales, caractérisées par des fractionnements isotopiques différents entraînant des valeurs de  $\delta^{13}\text{C}$  spécifiques (Forshaw, 2014; O'Connell, 2023). La voie photosynthétique C3 (environ 85 % des végétaux) permet la fixation du  $\text{CO}_2$  par l'intermédiaire de l'enzyme *Rubisco* suivant la réaction suivante :  $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_{11}\text{P}_2 + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2 \text{C}_3\text{H}_7\text{O}_7\text{P}$  (chaîne tricarbonée) ; la voie photosynthétique C4 (environ 5 % des végétaux) permet la fixation du carbone par l'intermédiaire de la phosphoénolpyruvate carboxylate suivant la réaction suivante :  $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_6\text{P} + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{PO}_4^{3-} + \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_5$  (chaîne quadricarboné) ; enfin, le métabolisme acide crassuléen (environ 10 % des végétaux) permet la fixation nocturne du carbone par l'intermédiaire de la phosphoénolpyruvate carboxylate suivant la réaction suivante :  $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_6\text{P} + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{PO}_4^{3-} + \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_5$  puis son stockage sous forme d'acide malique par l'intermédiaire de la malate déshydrogénase et de la coenzyme NADH :  $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_5 \rightarrow \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_5$  afin de constituer un stock de carbone utilisé lors des cycles diurnes (Yamori et al., 2014). La voie de photosynthèse C3 est typique des végétaux terrestres des zones tempérées, pour lesquels les ressources hydriques souterraines sont relativement abondantes : légumes, fruits, légumineuses et certaines céréales telles que le blé, le riz ou l'orge (Mora, 2022; Yamori et al., 2014). La valeur de leur  $\delta^{13}\text{C}$  est comprise entre 20 ‰ et 37 ‰ (Kohn, 2010). La voie de photosynthèse C4 est typique des végétaux terrestres des

milieux arides : sorgho, millet, maïs, canne à sucre, caractérisés par des valeurs de  $\delta^{13}\text{C}$  comprise entre 6 ‰ et 19 ‰ (Smith et Epstein, 1971). La voie du métabolisme acide crassuléen est typique des cactées, de l'agave et de l'ananas et implique des signatures isotopiques équivalentes à  $\delta^{13}\text{C} \approx 11 - 14$  ‰ (Llano et Ugan, 2014). Un fractionnement isotopique similaire peut permettre de distinguer les ressources carbonées issues d'un environnement aquatique marin d'un environnement aquatique fluvial ou lacustre (Fry et Sherr, 1989). La disponibilité du carbone sous forme de carbonates ou de dioxyde de carbone explique en partie ce fractionnement isotopique (Smith et Epstein, 1971). La signature isotopique des ressources marine serait alors  $\delta^{13}\text{C} \approx 18 - 24$  ‰ et celle des ressources d'eau douce équivalente à  $\delta^{13}\text{C} \approx 24 - 30$  ‰ (Fry et Sherr, 1989; Yamori et al., 2014).

L'isotope  $^{15}\text{N}$  de l'azote subit également des processus de fractionnement isotopique permettant de reconstituer le taux de consommation de certaines espèces végétales ou animales dans les populations du passé (Mora, 2022). Dans le cas des ressources végétales, l'origine terrestre ou atmosphérique de l'azote impacte fortement la valeur  $\delta^{15}\text{N}$  des acteurs de la chaîne trophique (Hedges et Reynard, 2007). Le fractionnement isotopique du  $^{15}\text{N}$  aboutit en effet à des proportions isotopiques quasi-nulles dans l'atmosphère et à des valeurs plus positives dans le substrat de décomposition (Szpak et al., 2014). Les plantes légumineuses peuvent fixer l'azote atmosphérique et présentent ainsi des valeurs de  $\delta^{15}\text{N}$  bien plus basses que les plantes non légumineuses, exploitant uniquement le substrat de décomposition comme ressource en azote (Mora, 2022). La valeur de  $\delta^{15}\text{N}$  est également influencée par de nombreuses conditions environnementales issues de l'adaptation métabolique végétale et animale à l'aridité, à la température et à la salinité (Hartman, 2011). Les valeurs de  $\delta^{15}\text{N}$  augmentent de même avec le nombre d'acteurs impliqués dans les chaînes trophiques (environ + 3 ‰ pour chaque maillon ajouté, Schoeninger et DeNiro, 1984). Les chaînes trophiques marines étant caractérisées par un nombre d'acteurs bien plus importants que les chaînes trophiques terrestres, la signature isotopique des organismes marins de fin de chaîne montre des valeurs de  $\delta^{15}\text{N}$  plus élevées que celles de leurs homologues terrestres (Schoeninger et DeNiro, 1984). Les valeurs de  $\delta^{15}\text{N}$  constitueraient ainsi un indicateur fiable de la proportion de protéines animales incluses dans les régimes alimentaires passés (Hedges et Reynard, 2007). Enfin, le fractionnement isotopique azoté intervient lors de l'alternances des phases de catabolisme et d'anabolisme protéique au cours de la vie de l'individu (Mora, 2022). Dans les phases cataboliques, en conditions infectieuses ou de malnutrition (D'Ortenzio et al., 2015; Mekota et al., 2006), la dégradation protéique entraîne la production d'acides aminés mobilisable pour d'autres sites anaboliques

## 1. Estimer la biomécanique mandibulaire passée

---

mais également la production d'urée, caractérisée par une faible abondance de l'isotope  $^{15}\text{N}$  (Mora, 2022). Ces phases cataboliques sont ainsi définies par une augmentation de la valeur de  $\delta^{15}\text{N}$ , l'urée appauvrie en isotope étant évacuée par l'organisme lors du processus (Mora, 2022). Au contraire, l'optimisation de la synthèse protéique lors des phases anaboliques est caractérisée par une diminution de la valeur de  $\delta^{15}\text{N}$  (Mora, 2022).

La signature isotopique présente donc une directivité d'inférence forte dans l'estimation des habitudes alimentaires de populations humaines du passé mais une spécificité d'inférence faible (Daegling, 2022). En effet, si les marqueurs chimiques isotopiques demeurent des indicateurs fiables des habitudes alimentaires, le niveau de détails potentiellement estimable reste limité aux processus nutritionnels porteurs de fractionnement isotopique (Forshaw, 2014; Mora, 2022). La méthode d'estimation isotopique ne peut donc discriminer avec fiabilité que certaines catégories de stratégies alimentaires définies par l'utilisation préférentielle de ressources végétales ou animales issues de l'une des trois voies photosynthétiques, l'utilisation de ressources marines ou terrestres, l'utilisation de sources protéiques végétales ou animales ou le taux de consommation protéique, exprimé en position dans la chaîne trophique (Mora, 2022). Notons, de plus, que des variations faibles dans les modèles de standardisation peuvent entraîner de larges écarts d'estimation, impliquant alors une optimisation constante des données de standardisation sur la base de populations modernes, tenant compte de l'altitude, de la température moyenne ou encore de la latitude géographique (Bird et al., 2021; Hedges et Reynard, 2007).

Bien que l'inférence de la méthode isotopique dans la reconstruction de régimes alimentaires dans les populations du passé soit forte, son utilisation dans le cadre de notre problématique de recherche présente des limites. En effet, l'impact biomécanique exercé sur l'os mandibulaire durant la consommation de catégories alimentaires spécifiques demeure difficile à évaluer et nécessite l'intégration de nombreux paramètres tels que : la dureté des aliments, leur ténacité, les méthodes de préparation ou encore les habitudes de consommation (Ravosa et al., 2015; van Casteren et al., 2022; Zink et Lieberman, 2016). Une réflexion cherchant à comprendre l'impact mécanique de la mastication en fonction de ces différents paramètres s'avère donc nécessaire à l'intégration de la méthode isotopique ou de tout autre méthode d'évaluation rétrospective des régimes alimentaires dans l'estimation d'un environnement biomécanique passé.

### 1.3. Impact des régimes alimentaires sur l'activité mandibulaire

La diversité des régimes alimentaires et pratiques culturelles et artisanales humaines implique l'existence d'environnements de charges mandibulaires variables en termes de contraintes et déformations (Decaup et al., 2023). L'impact biomécanique des activités alimentaires sur les structures osseuses peut être caractérisé par les paramètres suivants : la magnitude des forces masticatoires, le taux de chargement (magnitude de la charge en fonction du temps), la fréquence des cycles masticatoires et le nombre de cycles masticatoires nécessaires à la fraction des particules alimentaires (Ravosa et al., 2015; Ross et al., 2007). Ces paramètres sont alors dépendants des propriétés mécaniques des aliments ingérés, notamment de la rigidité et de la ténacité à la fracture (Ravosa et al., 2015; Williams et al., 2005; Zink et Lieberman, 2016). Le module d'élasticité ( $E$ , MPa), témoin du comportement des contraintes et déformations dans le domaine élastique, permet de quantifier la rigidité (ou élasticité) des particules alimentaires (Williams et al., 2005). La ténacité à la rupture ( $R$ ) est définie comme l'énergie nécessaire à la propagation d'une fissure, mesurée en  $J.m^{-2}$  et calculée à partir de l'aire située sous la courbe force – déplacement divisée par la surface du profil de fracture (Williams et al., 2005). La quantification de ces propriétés mécaniques sous forme d'indices de fragmentation alimentaire est dépendante du type d'aliments ingérés (Agrawal et al., 1998; Lucas et al., 2002). Ainsi, dans le cas d'aliments pour lesquels la ténacité à la rupture est prépondérante (ce qui est le cas des aliments végétaux « bidimensionnels » sous forme de feuilles ou de fibres planes), la fragmentation des particules alimentaires est qualifiée de « limitée par les déplacements » (Agrawal et al., 1998; Lucas et al., 2002). Cette qualification signifie qu'une quantité de déformations importantes est nécessaire à la fragmentation alimentaire (Agrawal et al., 1998; Lucas et al., 2002). L'indice de fragmentation (*Breakdown Index*, BI) de ces aliments « tenaces » peut être estimée par la relation  $BI_{(R)} = (R/E)^{0,5}$  (Agrawal et al., 1998; Lucas et al., 2002; Ravosa et al., 2015). Au contraire, dans le cas d'aliments pour lesquels la rigidité est prépondérante avant l'initiation de fractures, la fragmentation des particules alimentaires est qualifiée de « limitée par la contrainte » (Agrawal et al., 1998; Lucas et al., 2002). Les déformations de ces aliments sont donc limitées pour des régimes de fortes contraintes et l'indice de fragmentation alimentaire est alors mieux défini par la relation  $BI_{(E)} = (ER)^{0,5}$  (Agrawal et al., 1998; Lucas et al., 2002; Ravosa et al., 2015). L'impact de la rigidité et de la ténacité à la rupture des particules alimentaires sur les structures anatomiques se traduit alors par une augmentation du taux de chargement masticatoire (Ravosa et al., 2015; Ross et al.,



2007). En effet, des mesures de déformations *in vivo* sur différents modèles mammaliens primates et non primates ont montré que la fréquence des cycles masticatoires était indépendante de l'indice de fragmentation  $BI_{(E)}$  des particules alimentaires (Ravosa et al., 2015; Ross et al., 2007). L'existence de schémas moteurs stéréotypés pourrait en partie expliquer cette constance de la fréquence des cycles masticatoires (Ross et al., 2007), impliquant que la force maximale est atteinte par une augmentation du taux de chargement et non de la modification des schémas cycliques (Ravosa et al., 2015). Le taux de chargement masticatoire (variation de la magnitude de charge en fonction du temps) et l'investissement masticatoire (nombre de cycles nécessaires à la fragmentation alimentaire) sont ainsi positivement corrélés à l'augmentation du module d'élasticité, de la ténacité à la rupture et de l'indice de fragmentation  $BI_{(E)}$  des aliments ingérés (Ravosa et al., 2015). Dans une étude impliquant des lapins, Ravosa et al., (2015) ont pu montrer que le module d'élasticité des aliments était le paramètre prépondérant de la modification de l'investissement masticatoire. Ainsi, en conditions expérimentales, si la transformation orale des aliments « rigides » entraîne à la fois une augmentation linéaire du taux de chargement et du nombre de cycles nécessaires à la fragmentation alimentaire (investissement masticatoire), celle des aliments « tenaces » n'entraîne qu'une augmentation du taux de chargement (Ravosa et al., 2015). Ces résultats pourraient, en conditions naturelles, être potentiellement modulés par la qualité nutritive généralement plus faible des aliments « tenaces » qui nécessiteraient alors une augmentation de l'investissement masticatoire, non plus en lien avec une fragmentation minimale avant ingestion mais avec des comportements de mastication visant à optimiser l'apport nutritif d'un tel régime alimentaire (Ravosa et al., 2015).

La stabilité de la fréquence des cycles masticatoires a pu être mesurée dans des populations humaines actuelles (Po et al., 2011; van der Bilt et Abbink, 2017). La fréquence des cycles masticatoires était alors caractérisée par des variations inter-individuelles et une stabilité intra-individuelle stéréotypée présentant une moyenne de  $f \approx 1,57$  Hz (soit un cycle masticatoire effectif toutes les 0,64 secondes, Po et al., 2011). Cette rythmicité masticatoire individuelle peut être mise en lien avec l'existence d'une structure nerveuse spécifique localisée au niveau du tronc cérébral : le générateur central de schéma masticatoire (*masticatory central pattern generator*, Morquette et al., 2012). Cet ensemble de structures neuronales, liant le ganglion trigéminal, le noyau mésencéphalique trigéminal, le noyau moteur trigéminal, le noyau sensitif trigéminal, le noyau spinal trigéminal et échangeant des informations avec l'aire corticale masticatoire est capable de produire des signaux nerveux rythmiques à la base des mouvements

## 1. Estimer la biomécanique mandibulaire passée

masticatoires (Morquette et al., 2012). L'existence de ce générateur nerveux central peut expliquer l'indépendance de la fréquence masticatoire par rapport aux propriétés mécaniques des particules alimentaires chez les populations humaines actuelles (van der Bilt et Abbink, 2017). L'augmentation de l'investissement masticatoire et du taux de chargement en fonction du module d'élasticité et de la ténacité à la rupture des particules alimentaires a également pu être mis en évidence dans les populations humaines actuelles (Almotairy et al., 2021; Pereira et al., 2006; van der Bilt et Abbink, 2017; Woda et al., 2006). La rigidité, exprimée par le module d'élasticité  $E$  et la ténacité à la rupture  $R$  des particules alimentaires peuvent donc directement influencer le taux de chargement mandibulaire et la durée totale de charge, sans modifier significativement la fréquence des cycles masticatoires. En connaissant les propriétés mécaniques des particules alimentaires, il est alors possible d'estimer un « niveau d'impact biomécanique » des régimes alimentaires (Tableau 2).

	<b>E (MPa)</b>	<b>R (J.m<sup>-2</sup>)</b>	<b>BI<sub>(R)</sub></b>	<b>BI<sub>(E)</sub></b>	<b>F (N.s<sup>-1</sup>)</b> <b>T (s)</b>
<b>Viande de bœuf (marinée)</b>	0,07	1620,00	152,13	10,65	
<b>Viande de bœuf (crue)</b>	0,11	1830,00	128,99	14,19	
<b>Viande de bœuf (cuite et marinée)</b>	0,15	690,00	67,82	10,17	
<b>Viande de bœuf (cuite)</b>	0,26	740,00	53,35	13,87	
<b>Viande de chèvre (crue)<sup>b</sup></b>	0,22	154,30	26,48	5,83	
<b>Raisin<sup>c</sup></b>	0,22	306,60	37,33	8,21	
<b>Raisin sec<sup>c</sup></b>	0,43	418,08	31,18	13,41	
<b>Prune<sup>c</sup></b>	0,47	345,67	27,12	12,75	
<b>Viande de chèvre (cuite)<sup>c</sup></b>	0,89	218,20	15,66	13,93	
<b>Abricot sec<sup>c</sup></b>	0,99	565,24	23,90	23,65	
<b>Igname (cuit)<sup>b</sup></b>	1,22	403,00	18,17	22,17	
<b>Betterave (cuite)<sup>b</sup></b>	3,07	622,60	14,24	43,71	
<b>Pomme<sup>c</sup></b>	3,41	56,97	4,09	13,94	
<b>Betterave (crue)<sup>b</sup></b>	4,37	922,70	14,53	63,50	
<b>Igname (cru)<sup>b</sup></b>	5,08	1078,50	14,57	74,02	
<b>Poire (enveloppe)<sup>c</sup></b>	5,80	457,49	8,88	51,51	

## 1. Estimer la biomécanique mandibulaire passée

<b>Carotte<sup>c</sup></b>	6,86	343,93	7,08	48,57	
<b>Pomme (enveloppe)<sup>c</sup></b>	12,89	662,89	7,17	92,44	
<b>Copalme (feuille)<sup>c</sup></b>	13,88	697,67	7,09	98,40	
<b>Amande<sup>c</sup></b>	19,42	308,62	3,99	77,42	
<b>Blé tendre (grain, humidité 28%)<sup>d,e</sup></b>	116,00	67,00	0,76	88,16	
<b>Cerise (noyau)<sup>c</sup></b>	186,92	2504,08	3,66	684,15	
<b>Prune (noyau)<sup>c</sup></b>	189,48	4355,45	4,80	908,44	
<b>Blé dur (grain, humidité 10%)<sup>e,f</sup></b>	192,10	535,00	1,67	320,58	
<b>Maïs (grain)<sup>c,g</sup></b>	298,14	2978,82	3,16	942,39	
<b>Maïs (grain)<sup>c</sup></b>	325,40	2978,82	3,02	984,53	
<b>Blé tendre (grain, humidité 3%)<sup>d,f</sup></b>	1500,00	292,00	0,44	661,81	
<b>Blé dur (grain, humidité 2%)<sup>e,f</sup></b>	2200,00	199,00	0,30	661,66	
<b>Maïs (grain)<sup>e,h</sup></b>	2320,00	2978,82	1,13	2628,85	

Tableau 2 – Propriétés mécaniques et indice de fragmentation des aliments répertoriés dans la littérature scientifique actuelle.

L'augmentation de  $E$  s'accompagne d'une augmentation du taux de chargement masticatoire ( $F$ ) et de l'investissement masticatoire ( $T$ ).

<sup>a</sup> James et Yang, 2011

<sup>b</sup> Zink et al., 2014

<sup>c</sup> Williams et al., 2005

<sup>d</sup> Delwiche, 2000

<sup>e</sup> Dobraszczyk, 1994

<sup>f</sup> Barrera et al., 2019

<sup>g</sup> González-Montellano et al., 2012

<sup>h</sup> Chung et al., 2004

Les propriétés mécaniques rapportées dans le Tableau 2 montrent les limites de l'estimation d'un « niveau biomécanique mandibulaire » inféré par le comportement mécanique des propriétés alimentaires. En premier lieu, il apparaît que les méthodes d'estimations isotopiques basées sur le  $\delta^{13}\text{C}$  sont particulièrement limitées dans la reconstruction d'un environnement biomécanique passé en raison de l'équivalence des valeurs de  $E$ ,  $R$ ,  $BI_{(E)}$  et  $BI_{(R)}$  pour les végétaux potentiellement discriminés par la méthode (Barrera et al., 2019; Chung et al., 2004; Delwiche, 2000; Dobraszczyk, 1994; González-Montellano et al., 2012; Williams et al., 2005;

Zink et al., 2014). L'identification d'une voie photosynthétique C3 ou C4 majoritaire dans le régime alimentaire n'est donc pas décisive dans le cadre de notre problématique. Deuxièmement, les processus de transformation alimentaire tels que le découpage, le meulage et la cuisson des aliments, tout comme les conditions physico-chimiques de stockage (taux d'humidité, température) influencent fortement l'impact biomécanique des particules alimentaires ingérées (Zink et al., 2014; Zink et Lieberman, 2016, Tableau 2). Ces processus de transformation alimentaire et de stockage peuvent alors être approchés *via* diverses méthodes archéologiques et ethnologiques (archéologie du mobilier, des vestiges alimentaires et des déchets alimentaires, archéologie expérimentale, ethnologie, documentation historique) au coût d'une diminution de la spécificité de l'inférence du niveau biomécanique mandibulaire passé. Enfin, l'identification du taux de protéines animales intégrée dans le régime alimentaire par méthode isotopique basée sur le  $\delta^{15}\text{N}$  peut potentiellement augmenter la spécificité de l'inférence régime alimentaire – impact biomécanique en raison des modules d'élasticités faibles estimés pour ces sources protéiques, discriminants par rapport à ceux des apports végétaux (James et Yang, 2011; Zink et al., 2014; Zink et Lieberman, 2016, Tableau 2). Cependant les valeurs de ténacité à la rupture et l'impact des processus de transformations alimentaires humains peuvent complexifier la relation liant les propriétés mécaniques d'un régime carné au taux de chargement et à l'investissement masticatoire (James et Yang, 2011; Zink et al., 2014; Zink et Lieberman, 2016).

Pour conclure, si les propositions de Daegling (2022) concernant la directivité et la spécificité des méthodes d'inférences impliquant des marqueurs chimiques et physiques des activités mandibulaires sont cohérentes dans le cadre de la reconstruction des régimes alimentaires dans les populations du passé, la transposition de telles méthodes à l'estimation de l'environnement mandibulaire biomécanique des mêmes populations nécessite des adaptations (Tableau 3). Les biais méthodologiques liés à l'abrasivité des particules alimentaires diminuent notamment la directivité de l'inférence des méthodes d'études topographiques de l'usure dentaire au profit d'estimation menée à partir de la prévalence des microfractures amélares plus directes et spécifiques. De la même manière, les biais liés à l'absence de spécificité de certains marqueurs isotopiques et aux processus de transformation et de stockage des aliments diminuent fortement la spécificité des méthodes d'estimation isotopique. Il apparaît alors que l'évaluation du niveau d'engagement biomécanique mandibulaire d'une population du passé ne peut être menée qu'en croisant plusieurs sources méthodologiques à la fois issues de l'étude des marqueurs chimiques

# 1. Estimer la biomécanique mandibulaire passée

et physiques des activités mandibulaires mais également d'une approche archéologique, historique, voire ethnologique dans un sens plus large.

		Directivité de l'inférence	Spécificité de l'inférence
RÉGIME ALIMENTAIRE	Analyse topographique de l'usure dentaire	⊖	⊖
	Analyse microscopique de l'usure dentaire	⊕	⊖
	Analyse des microfractures amélares	⊖	⊖
	Analyse par méthode isotopique	⊕	⊖
	Analyse des phytolithes	⊕	⊕
ENVIRONNEMENT MÉCANIQUE	Analyse topographique de l'usure dentaire	⊖	⊖
	Analyse microscopique de l'usure dentaire	⊖	⊖
	Analyse des microfractures amélares	⊕	⊕
	Analyse par méthode isotopique	⊖	⊖
	Analyse des phytolithes	⊖	⊖

Tableau 3 – Relations d'inférences méthodologiques entre les méthodes d'études des marqueurs physiques et chimiques des activités mandibulaires et l'estimation du régime alimentaire ou de l'environnement biomécanique dans les populations du passé. Repris en partie d'après Daegling, (2022). ⊖ Inférence basse - ⊖ Inférence moyenne - ⊕ Inférence forte.

## 1.4. Conséquences sur la sélection du matériel ostéologique

Les modalités complexes liant l'environnement biomécanique d'un individu et les marqueurs physiques et chimiques de cet environnement impliquent que la construction d'un échantillon d'os mandibulaire issu de populations du passé dans le cadre d'une étude morphologique comparative nécessite le croisement de plusieurs sources méthodologiques afin d'estimer le « niveau de sollicitation biomécanique » propre à chaque groupe humain intégré dans l'étude.

## 1. Estimer la biomécanique mandibulaire passée

Ainsi, la collection du matériel osseux utilisé dans le cadre de l'étude morphométrique de cet axe II a suivi le cahier des charges présenté dans le Tableau 4.

	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
<b>CHRONOLOGIE GÉOGRAPHIE</b>	Un rapport de fouille archéologique ou un système de codage du lieu de conservation permet d'attribuer le matériel osseux à une aire géographique et culturelle spécifique.	Aucun contexte géographique n'est disponible.
	Une datation contextuelle, stratigraphique et / ou par méthode radiocarbone est disponible.	Aucune datation précise n'est disponible.
<b>DÉMOGRAPHIE</b>	L'âge au décès estimé par le biais du développement osseux et dentaire permet d'exclure les individus immatures de l'échantillon.	Aucune donnée n'est disponible afin d'exclure les individus immatures de l'échantillon.
	Une diagnose sexuelle probabiliste permet de documenter la démographie sexuelle d'une partie de l'échantillon *.	Aucune donnée n'est disponible concernant la démographie sexuelle de l'échantillon*.
	Le contexte archéologique, historique et éventuellement ethnographique permet de confirmer l'homogénéité biologique de l'échantillon.	Le contexte archéologique, historique et éventuellement ethnographique révèle une forte diversité biologique au sein de l'échantillon.
	<i>Une approche morphométrique et / ou génétique permet de confirmer l'homogénéité biologique de l'échantillon.</i>	<i>L'approche morphométrique et / ou génétique révèle une forte diversité biologique au sein de l'échantillon.</i>
<b>BIOMÉCANIQUE MANDIBULAIRE</b>	Le contexte archéologique, historique et éventuellement ethnographique permet de documenter les habitudes alimentaires et / ou les activités paramasticatrices de l'échantillon.	Le contexte archéologique, historique et éventuellement ethnographique ne permet pas de documenter les habitudes alimentaires et / ou les activités paramasticatrices de l'échantillon.
	Une approche topographique de l'usure dentaire est possible pour au moins certains individus de l'échantillon.	Une approche topographique de l'usure dentaire n'est pas envisageable.
	Une étude de la prévalence des microfractures de l'émail est possible pour au moins certains individus de l'échantillon.	Une étude de la prévalence des microfractures de l'émail n'est pas envisageable.
	<i>Une reconstitution de la part relative des aliments carnés dans l'apport protéique total a été estimée par méthode isotopique.</i>	<i>Une reconstitution de la part relative des aliments carnés dans l'apport protéique total n'est pas disponible.</i>
<b>TAPHONOMIE</b>	Le matériel osseux permet l'étude d'au moins une hémis-arcade mandibulaire.	Le matériel osseux ne permet pas l'étude d'au moins une hémis-arcade mandibulaire.
	La conservation du matériel osseux permet la distinction de l'os cortical en microtomographie.	La conservation du matériel osseux ne permet pas la distinction de l'os cortical en microtomographie.

*Tableau 4 – Cahier des charges guidant la sélection de l'échantillon dans le cadre de l'étude comparative morphométrique. Les critères en italique sont non excluants si les critères d'une même catégorie peuvent compenser l'information (exemple : le*

---

## 2. Description du matériel osseux sélectionné

*matériel osseux peut être sélectionné en l'absence de reconstitution des habitudes alimentaires passées par méthode isotopique si l'approche contextuelle, l'étude topographique de l'usure dentaire et l'étude de la prévalence des microfractures amélaire permettent d'estimer de manière fiable le contexte biomécanique mandibulaire passé). \*La diagnose sexuelle probabiliste est requise uniquement dans un échantillon de population biologiquement homogène afin de tester l'hypothèse de l'influence sexuelle sur la distribution de l'os cortical en amont de l'étude comparative.*

La sélection de l'échantillon selon ce cahier des charges a alors permis d'attribuer à chaque échantillon de matériel osseux un « niveau de charge biomécanique » passé en lien avec un contexte chrono-culturel et géographique spécifique. Ce niveau de charge biomécanique implique alors une augmentation du taux de chargement et de l'investissement masticatoire dans le cas où le régime alimentaire constituerait la variable de charge prépondérante. Il implique également une augmentation de régimes de déformations et contraintes complexes, incluant potentiellement des régimes de surcharges dans le cas où les activités paramasticatrices révélées par une prévalence importante de microfractures amélaire seraient la variable de charge dominante.

### 2. Description du matériel osseux sélectionné

La sélection du matériel osseux inclus dans l'analyse morphométrique comparative a été menée au sein de sept échantillons archéologiques conservés à l'Ostéothèque de Pessac (Pessac, Nouvelle Aquitaine, France), au Muséum National d'Histoire Naturelle (Paris, Île-de-France, France) et au Muséum d'Histoire de Sabadell (Sabadell, Catalogne, Espagne). Cet échantillon de mandibules osseuses regroupe des populations issues de contextes géographiques (Afrique, Arctique, Europe, Océanie) et chronologiques (5950 BP – 1950) distincts, impliquant des activités mandibulaires spécifiques et adaptées (Decaup et al., 2024).

La sélection des échantillons osseux n'a retenu que des mandibules provenant d'individus matures au décès, sur la base des rapports de fouilles archéologiques ou de précédentes publications. Lorsqu'aucune information n'était disponible concernant l'âge au décès, l'éruption complète des troisièmes molaires mandibulaires a été utilisée comme témoin de maturité (AlQahtani et al., 2010).

Une diagnose sexuelle systématique n'ayant pas pu être menée dans l'ensemble des échantillons, l'échantillon de La Granède (Millau, Aveyron, France, conservation à l'Ostéothèque de Pessac, Nouvelle-Aquitaine, France) a été utilisé dans le cadre d'une analyse de sous-groupe visant à déterminer l'influence du sexe sur la distribution de l'os corporal et

symphysaire mandibulaire. La diagnose sexuelle de l'échantillon de La Granède (Saint-Pierre, 2010; Saint-Pierre et al., 2012, 2011) a été réalisée en utilisant la méthode de diagnose sexuelle probabiliste basée sur la mesure des os coxaux (Brůžek, 2002; Brůžek et al., 2017; Murail et al., 2005).

L'analyse topographique de l'usure dentaire a été menée selon les critères de Scott (1979) et Smith (1984). Les microfractures amélaire ont été détectées selon les recommandations de Scott & Winn (2011). La reconstruction des régimes alimentaires passés et de l'environnement de charge passé a été menée à partir des informations isotopiques et du contexte archéologique, historique voire ethnologique (pour les échantillons d'Ammassalik et de Rockhampton) extraits de précédentes publications. Les échantillons osseux ont ainsi été répartis dans les cinq catégories suivantes : 1. chasseurs – cueilleurs – collecteurs, 2. agriculteurs néolithiques, 3. fermiers de l'âge du Bronze – Chalcolithique, 4. agriculteurs nubien, 5. fermiers médiévaux (Decaup et al., 2024, Tableau 5).

Les valeurs métriques suivantes ont été mesurées à l'aide d'un mandibulomètre selon les standards de Buikstra et Ubelaker (1994) lorsque l'état taphonomique des mandibules le permettait : angle gonial, longueur du corps mandibulaire, longueur mandibulaire, largeur du corps mandibulaire, hauteur de la symphyse. Les régions mandibulaires concernées par des altérations taphonomiques telles que les fractures ou l'érosion modifiant la visualisation de la distribution de l'os cortical en microtomographie ont été exclues de l'analyse comparative. Les régions mandibulaires présentant des édentements multiples ante-mortem de grande étendue (supérieurs à trois dents) ont été exclues de l'analyse comparative.

Cette sélection a permis d'intégrer 72 mandibules (Figure 5, pages 128 – 141). pour l'analyse morphométrique comparative représentatives de populations humaines issus des contextes spatiotemporels et culturels suivants : Ammassalik (Groënland, période moderne tardive, n = 2 individus), Bòbila – Madurel (péninsule Ibérique, période néolithique, n = 24 individus), Can Gambùs (péninsule Ibérique, période médiévale, n = 6 individus), La Granède (France, période médiévale, n = 28 individus), Mirgissa (Soudan, seconde période intermédiaire antique, n = 9 individus), Rockhampton (Australie, période moderne tardive, n = 1 individu), Sot de la Lavogne (France, période chalcolithique, n = 3 individus).



# **Ammassalik**

## **1850 - 1950**

### **Période Moderne Tardive**

**Fjörd Torulaq**  
**Fjörd Kangertittivatsiaq**  
**Groenland**





MNHN\_B258\_HA\_23814\_Ind2



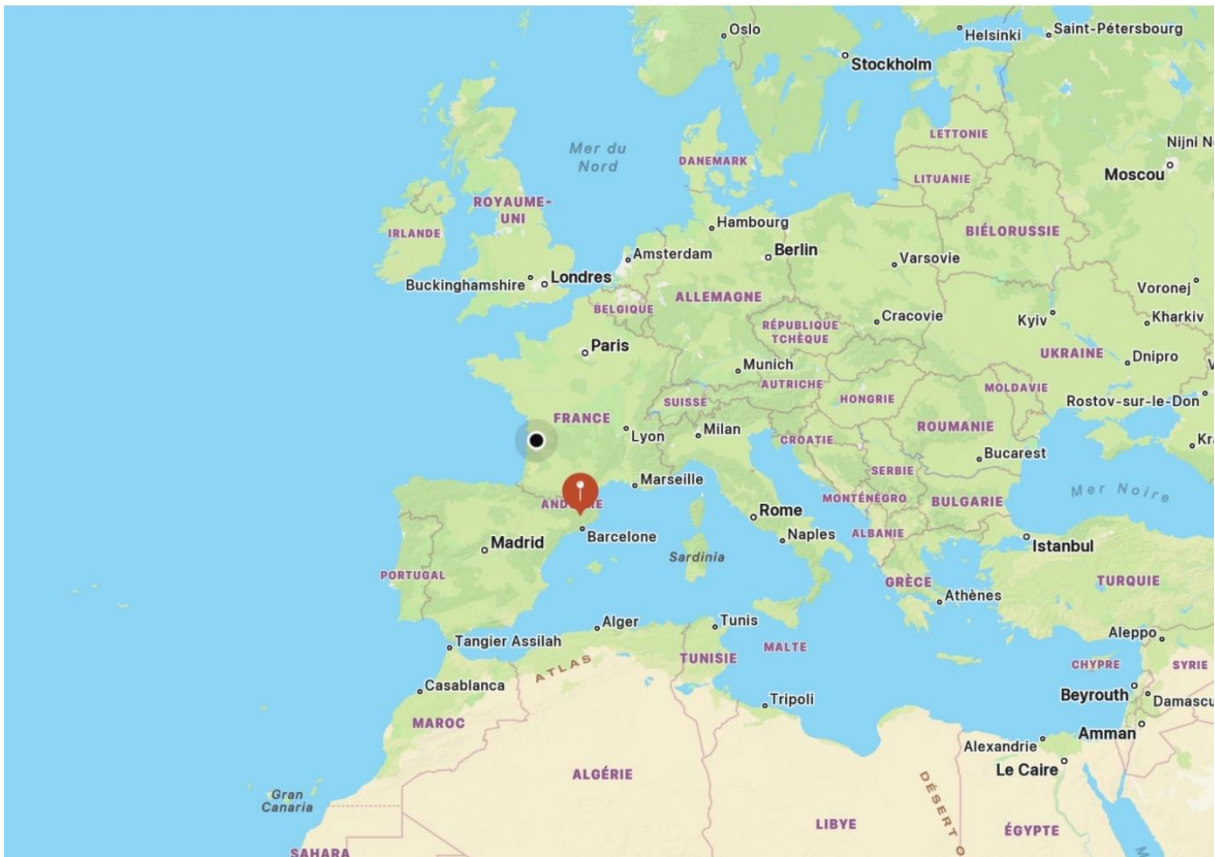
MNHN\_HA\_20407

# Bòbila-Madurell

5950 - 5650 BP

Période Néolithique

Sant Quirze del Vallès  
Catalogne - Espagne



## 2. Description du matériel osseux sélectionné

---



BM 3N\_3



BM 91\_11.4\_57



BM 91\_M7\_20



BM 91\_M16\_38



BM 92\_G9\_25



BM 92\_G17\_24



BM 92\_G18\_42



BM\_115\_65\_ind 1



BM\_115\_65\_MF 10\_6



BM\_2316



BM\_2321\_Fossa 25



BM\_2324\_Fossa 34\_2



BM\_2326\_Fossa 24



BM\_2329\_Fossa 47



BM\_2336\_Fossa 40



BM\_2337\_Fossa 33



BM\_2338



BM\_2346\_Fossa 26



BM\_2351



BM\_2361\_Fossa 27



BM\_2362\_Fossa 30



BM\_2873



BM\_B6



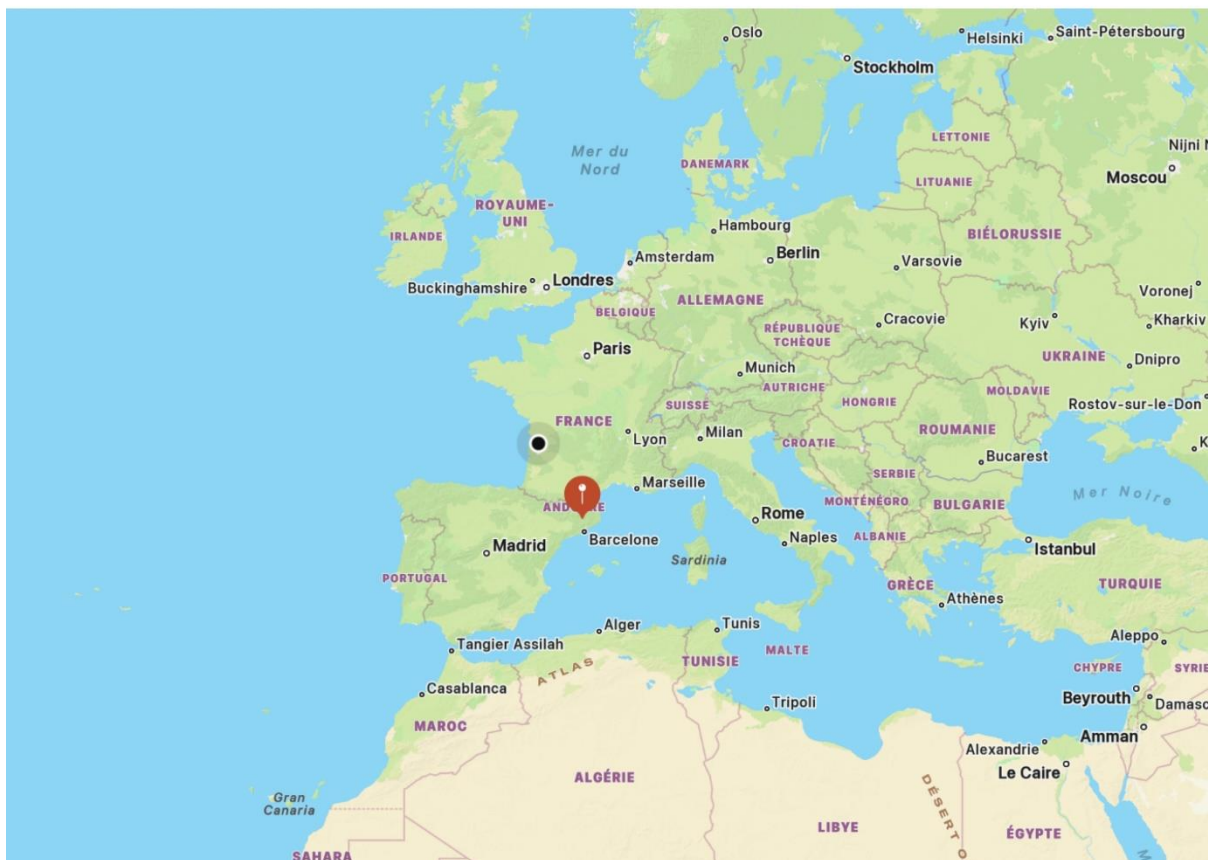
BM\_G10\_24

# Can Gambús

500 - 800

Période Médiévale Visigothique

Sant Quirze del Vallès  
Catalogne - Espagne





CG\_E94\_Ind 1



CG\_E172\_17419.1



CG\_E391\_UE 925\_17419.20



CG\_E392\_UE 856\_17419.22



CG\_E393\_UE 875\_17419.18



CG\_E411\_UE 901\_17419.16

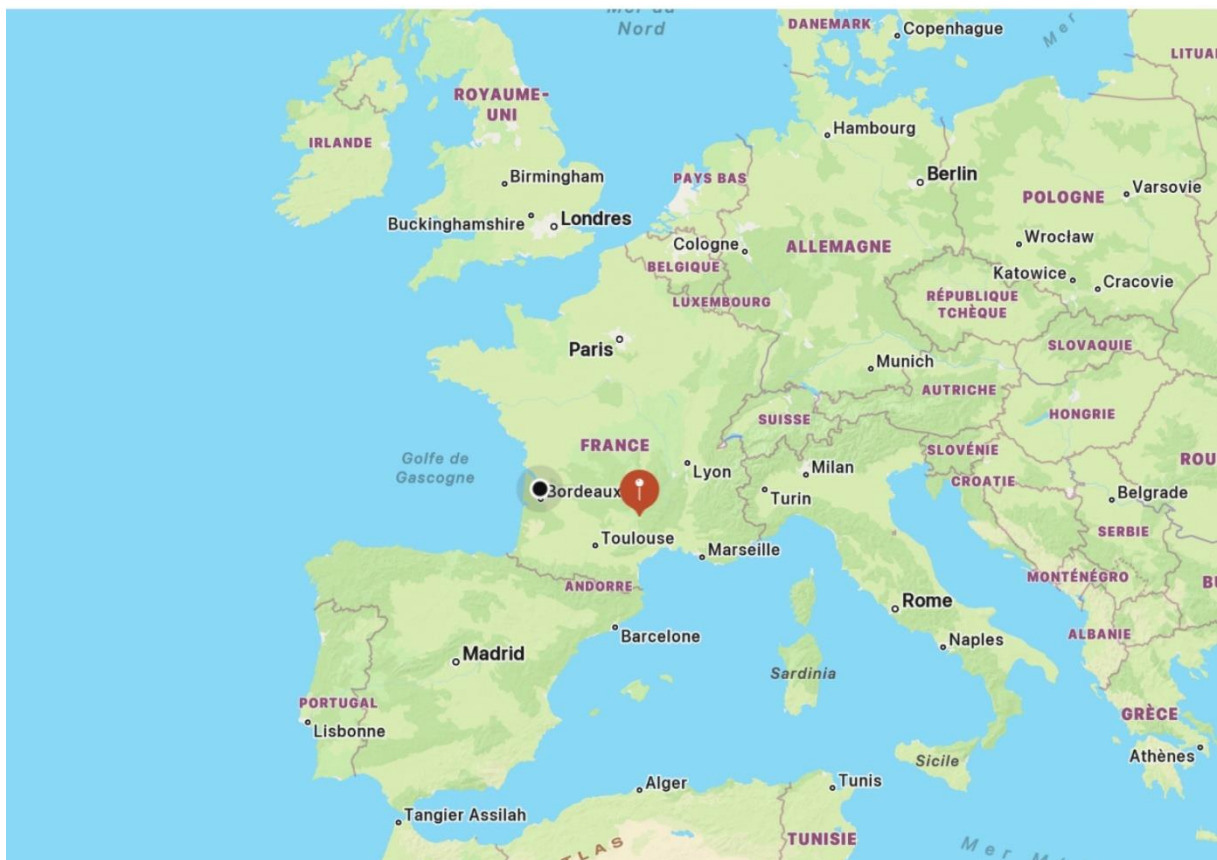
# La Granède

400 - 1300

Période Médiévale

Millau

Aveyron - France



## 2. Description du matériel osseux sélectionné



GRA\_SP006\_SQ004



GRA\_SP016\_SQ013



GRA\_SP018\_SQ015



GRA\_SP032\_SQ016



GRA\_SP037\_SQ018



GRA\_SP042\_SQ049



GRA\_SP045\_SQ083



GRA\_SP056\_SQ034



GRA\_SP059\_SQ051



GRA\_SP061\_SQ045



GRA\_SP064\_SQ050



GRA\_SP065\_SQ046



GRA\_SP073\_SQ058



GRA\_SP077\_SQ059



GRA\_SP085\_SQ102



GRA\_SP087\_SQ106



GRA\_SP090\_SQ109



GRA\_SP098\_SQ104



GRA\_SP099\_SQ084



GRA\_SPI00\_SQ099



GRA\_SPI12\_SQ108



GRA\_SPI17\_SQ121



GRA\_SPI23\_SQ125



GRA\_SPI28\_SQ135



GRA\_SPI37\_SQ180



GRA\_SPI43\_SQ187



GRA\_SPI46\_SQ190



GRA\_SPI47\_SQ191



# Mirgissa

## 3600 - 3500 BP

### Seconde Période Intermédiaire de l'Égypte Antique

### Wadi Halfa Saillant de Wadi Halfa - Soudan





MX\_143



MX\_T101\_9



MX\_T104\_5



MX\_T106\_1



MX\_T106\_2



MX\_T113\_N7



MX\_T125\_4



MX\_T130\_SQ2



MX\_T133\_SQ

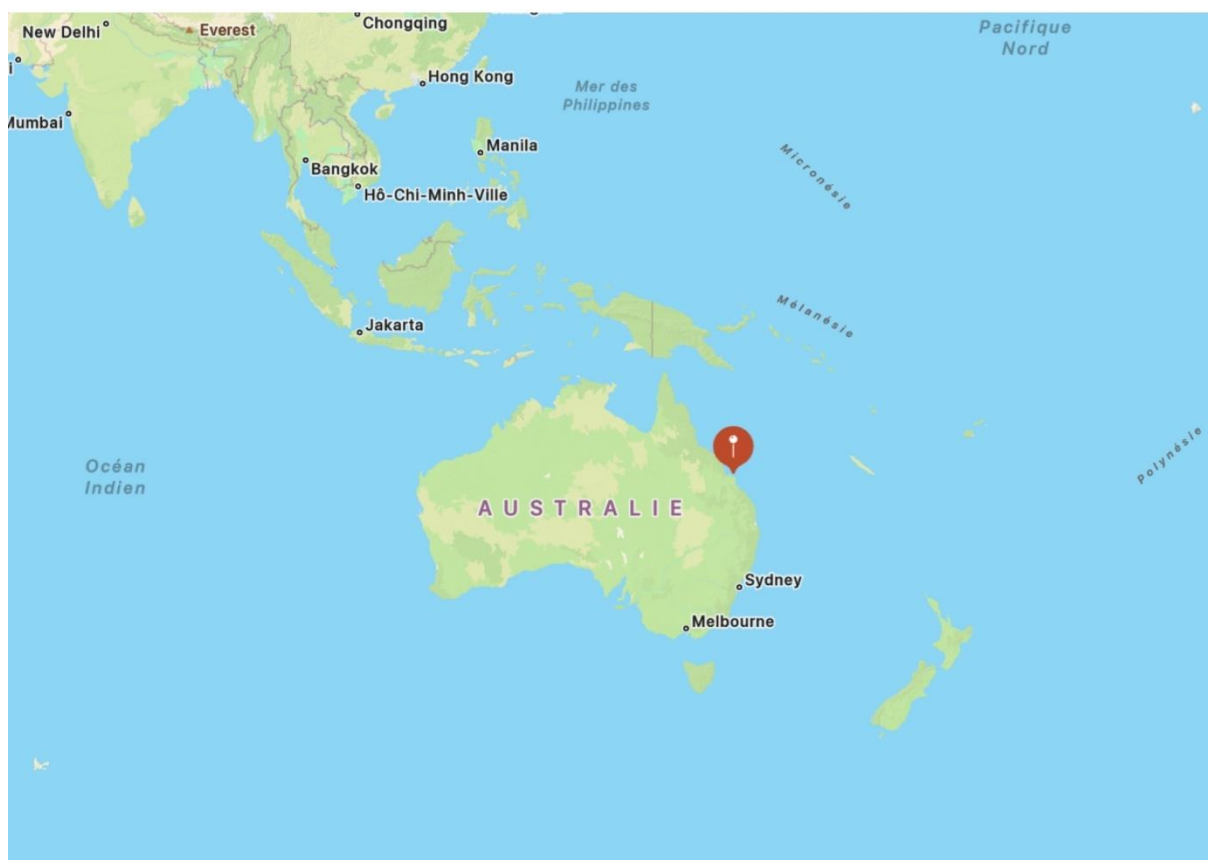
# Rockhampton

## 1850 - 1950

### Période Moderne Tardive

## Rockhampton

### Queensland - Australie





MNHN\_HA\_5326

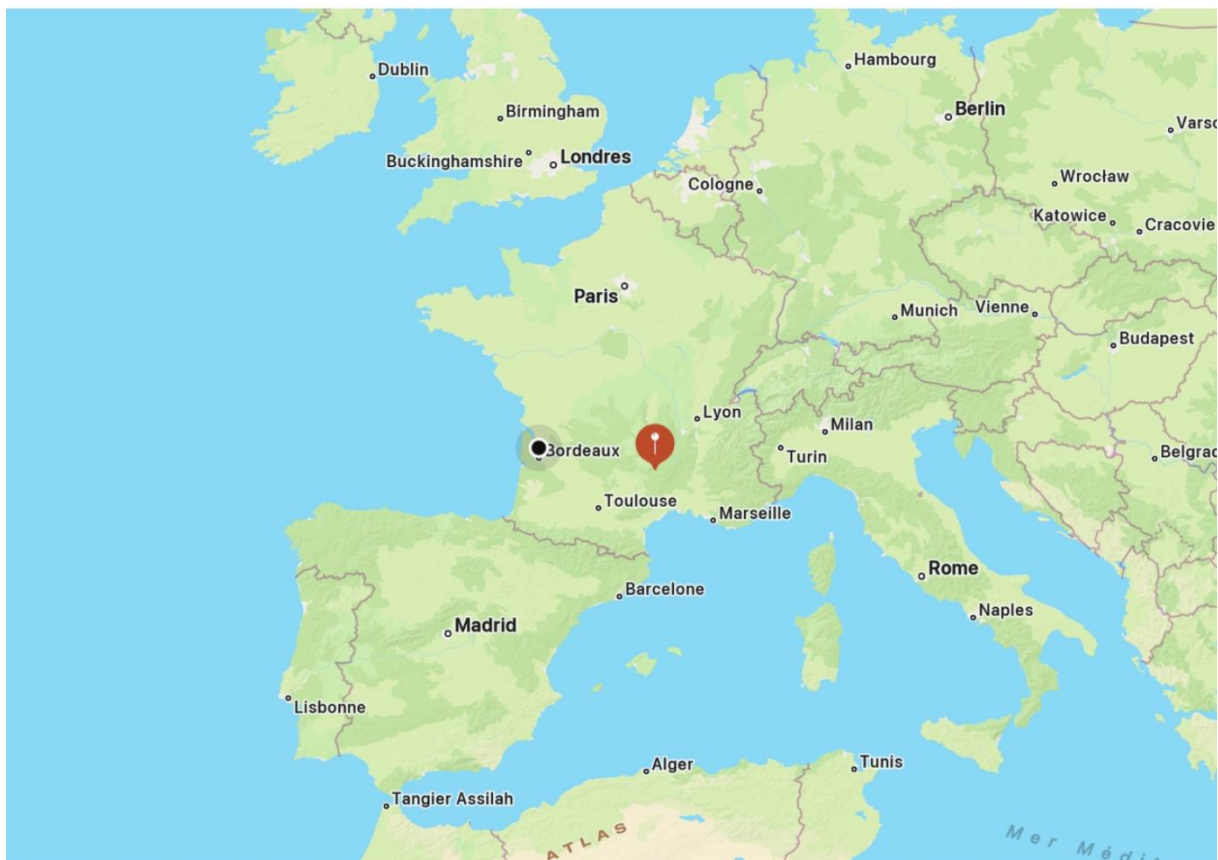
# Sot de la Lavogne

3915 - 3865 BP

Période Chalcolithique

Causse Méjean - Montbrun

Lozère - France





SLAV\_94\_B1\_R11\_182



SLAV\_96\_C2\_835\_1327

*Figure 5 – Matériel osseux intégré dans l'analyse morphométrique comparative.*

## 2. Description du matériel osseux sélectionné

SPECIMEN	ORIGINE	GROUPE	GA	BL	ML	BW	CH	SCORE D'USURE	SCORE DE CHIPPING
MNHN B58 HA 23814	AMMASSALIK	CCC	118	91	110	107	21	MAXIMAL	FORT
MNHN HA 20407	AMMASSALIK	CCC	120	86	108	99	22	FORT	MAXIMAL
BM 3 N3	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	104	74	89	92	27	MOYEN	MINIMAL
BM 91 11.4 57	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	NM	75	NM	NM	25	MAXIMAL	MINIMAL
BM 91 M7 20	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	110	74	88	94	32	MAXIMAL	MOYEN
BM 91 M16 38	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	NM	84	NM	NM	NM	MOYEN	FORT
BM 92 G9 25	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	133	73	101	98	20	FORT	FORT
BM 92 G17 24	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	115	76	103	118	18	FAIBLE	MOYEN
BM 92 G18 42	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	110	90	114	NM	23	MAXIMAL	MOYEN
BM 115 65 Ind1	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	110	82	96	NM	21	FAIBLE	MINIMAL
BM 115 65 MF 10 6	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	117	72	91	NM	24	FORT	MOYEN
BM 2316	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	128	92	109	NM	20	FORT	MINIMAL
BM 2321 Fossa 25	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	NM	NM	NM	NM	28	FAIBLE	MINIMAL
BM 2324 Fossa 34 2	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	NM	NM	NM	NM	21	MINIMAL	MINIMAL
BM 2326 Fossa 24	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	NM	NM	NM	NM	25	MOYEN	MINIMAL
BM 2329 Fossa 47	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	NM	NM	NM	NM	22	MINIMAL	MINIMAL
BM 2336 Fossa 40	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	104	90	105	NM	NM	MINIMAL	MINIMAL
BM 2337 Fossa 33	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	NM	NM	NM	NM	NM	MINIMAL	MOYEN
BM 2338	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	NM	71	NM	NM	24	FAIBLE	MINIMAL
BM 2346 Fossa 26	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	112	88	110	91	NM	MAXIMAL	MOYEN
BM 2351	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	125	86	112	93	26	FAIBLE	MOYEN
BM 2361 Fossa 27	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	129	75	100	103	20	MOYEN	MOYEN
BM 2362 Fossa 30	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	116	81	99	NM	23	MINIMAL	MINIMAL
BM 2873	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	NM	NM	NM	NM	22	MAXIMAL	MINIMAL
BM B6	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	115	93	99	95	25	MOYEN	FORT
BM G10 24	BOBILA-MADURELL	NeolAgr	132	86	111	92	25	FAIBLE	MINIMAL
CG E94 Ind1	CAN GAMBUS	MedFerm	133	75	112	98	22	FORT	MINIMAL
CG E172 17419.1	CAN GAMBUS	MedFerm	NM	NM	NM	NM	22	MOYEN	MOYEN
CG E391 UE 925 17419.20	CAN GAMBUS	MedFerm	128	91	100	96	18	MOYEN	MINIMAL
CG E392 UE 856 17419.22	CAN GAMBUS	MedFerm	NM	NM	NM	NM	23	MOYEN	MINIMAL
CG E393 UE 875 17419.18	CAN GAMBUS	MedFerm	NM	NM	NM	NM	20	FAIBLE	MINIMAL
CG E411 UE 901 17419.16	CAN GAMBUS	MedFerm	NM	NM	NM	17	20	MOYEN	MINIMAL
LA GRANEDE SP006 SQ004	LA GRANEDE	MedFerm	121	71	99	91	23	MINIMAL	MOYEN
LA GRANEDE SP016 SQ013	LA GRANEDE	MedFerm	117	78	102	NM	26	MOYEN	MOYEN
LA GRANEDE SP018 SQ015	LA GRANEDE	MedFerm	119	72	95	104	27	FORT	MINIMAL
LA GRANEDE SP032 SQ016	LA GRANEDE	MedFerm	119	74	98	95	29	MOYEN	MINIMAL
LA GRANEDE SP037 SQ018	LA GRANEDE	MedFerm	114	88	98	94	32	FORT	MAXIMAL
LA GRANEDE SP042 SQ049	LA GRANEDE	MedFerm	121	67	93	101	26	MAXIMAL	MOYEN
LA GRANEDE SP045 SQ083	LA GRANEDE	MedFerm	110	80	NM	86	20	FORT	MINIMAL
LA GRANEDE SP056 SQ034	LA GRANEDE	MedFerm	120	75	102	101	25	FAIBLE	MINIMAL
LA GRANEDE SP059 SQ051	LA GRANEDE	MedFerm	113	74	97	102	26	FAIBLE	MINIMAL
LA GRANEDE SP061 SQ045	LA GRANEDE	MedFerm	117	74	97	94	23	FAIBLE	MINIMAL
LA GRANEDE SP064 SQ050	LA GRANEDE	MedFerm	120	73	96	92	26	MAXIMAL	MOYEN
LA GRANEDE SP065 SQ046	LA GRANEDE	MedFerm	124	75	102	100	25	FAIBLE	MINIMAL
LA GRANEDE SP073 SQ058	LA GRANEDE	MedFerm	114	70	95	103	25	MOYEN	MINIMAL

### 3. Analyse statistique préliminaire de l'échantillon

LA GRANEDE SP077 SQ059	LA GRANEDE	MedFerm	111	77	98	96	25	MAXIMAL	MINIMAL
LA GRANEDE SP085 SQ102	LA GRANEDE	MedFerm	123	75	101	102	31	FORT	MOYEN
LA GRANEDE SP087 SQ106	LA GRANEDE	MedFerm	121	76	103	112	34	MINIMAL	MINIMAL
LA GRANEDE SP090 SQ109	LA GRANEDE	MedFerm	130	79	110	99	26	FORT	MINIMAL
LA GRANEDE SP098 SQ104	LA GRANEDE	MedFerm	124	75	104	101	28	FAIBLE	MOYEN
LA GRANEDE SP099 SQ084	LA GRANEDE	MedFerm	118	80	101	106	25	FAIBLE	MOYEN
LA GRANEDE SP100 SQ099	LA GRANEDE	MedFerm	131	71	94	99	21	MOYEN	MINIMAL
LA GRANEDE SP112 SQ108	LA GRANEDE	MedFerm	124	79	105	96	24	FAIBLE	MINIMAL
LA GRANEDE SP117 SQ021	LA GRANEDE	MedFerm	120	79	100	105	25	MINIMAL	MOYEN
LA GRANEDE SP123 SQ125	LA GRANEDE	MedFerm	116	77	105	107	20	FAIBLE	MINIMAL
LA GRANEDE SP128 SQ135	LA GRANEDE	MedFerm	125	75	99	88	21	FORT	MOYEN
LA GRANEDE SP137 SQ180	LA GRANEDE	MedFerm	123	69	92	93	23	MOYEN	FORT
LA GRANEDE SP143 SQ187	LA GRANEDE	MedFerm	125	84	107	96	24	FORT	MINIMAL
LA GRANEDE SP146 SQ190	LA GRANEDE	MedFerm	115	74	106	108	27	MOYEN	MOYEN
LA GRANEDE SP147 SQ191	LA GRANEDE	MedFerm	108	80	97	105	25	MAXIMAL	MINIMAL
MX T101 9	MIRGISSA	NubFerm	123	76	101	93	25	MOYEN	MOYEN
MX T104 5	MIRGISSA	NubFerm	115	78	101	98	22	MAXIMAL	MINIMAL
MX T106 1	MIRGISSA	NubFerm	116	80	104	96	30	MOYEN	MOYEN
MX T106 2	MIRGISSA	NubFerm	117	74	101	81	24	MAXIMAL	FORT
MX T113 N7	MIRGISSA	NubFerm	118	80	102	NM	29	MAXIMAL	FORT
MX T125 4	MIRGISSA	NubFerm	117	89	118	93	25	MAXIMAL	FORT
MX T130 Sq2	MIRGISSA	NubFerm	121	73	92	83	16	MAXIMAL	MOYEN
MX T133 Sq	MIRGISSA	NubFerm	120	82	104	96	22	MAXIMAL	FORT
MX 143	MIRGISSA	NubFerm	131	85	115	91	22	MAXIMAL	MINIMAL
MNHN HA 5326	ROCKHAMPTON	CCC	116	84	97	91	17	MAXIMAL	MINIMAL
SLAV 94 B1 R11 182	SOT DE LA LAVOGNE	BChalFerm	123	90	96	90	31	MAXIMAL	FORT
SLAV 96 C2 835 1327	SOT DE LA LAVOGNE	BChalFerm	116	86	98	93	23	MAXIMAL	MOYEN

Tableau 5 – Caractéristiques métriques mandibulaires d'après Buikstra et Ubelaker (1994) et classification par la méthode des  $k$  – moyennes basée sur les scores d'usure dentaire de Scott (1979), Smith (1984) et sur la prévalence des microfractures amélaire. CCC = chasseur cueilleur collecteur – NeolAgr = agriculteur néolithique – BChalFerm = fermier de l'âge du bronze chalcolithique – MedFerm = fermier médiéval – NubFerm = fermier nubien – GA = angle gonial – BL = longueur du corps mandibulaire – ML = longueur mandibulaire – BW = distance bigoniale – CH = hauteur symphysaire.

### 3. Analyse statistique préliminaire de l'échantillon

Afin de caractériser les relations liant les stratégies de subsistance (chasseurs – cueilleurs – collecteurs, agriculteurs néolithiques, fermiers de l'âge du Bronze – Chalcolithique, agriculteurs nubiens, fermiers médiévaux) et les scores d'usures, de microfractures amélaire et les valeurs métriques mandibulaires, une analyse statistique de l'échantillon incluant des classifications par *clusters* et des tests basés sur la variance des séries a été menée à l'aide de l'environnement de travail R (R Core Team, 2023).



### 3. Analyse statistique préliminaire de l'échantillon

---

Les mandibules incluses dans l'échantillon ont été réparties en cinq *clusters* (score d'usure minimal, faible, moyen, fort et maximal) sur la base d'un regroupement par la méthode des k-moyennes (Forgy, 1965; Lloyd, 1982; MacQueen, 1967). Le nombre de *clusters* a été défini par méthode graphique (*elbow method*) pour une variance égale à 0,92 % sur la base du score maximal d'usure dentaire de Scott (1979), du score maximal d'usure molaire de Smith (1984) et du score maximal d'usure prémolaire – canine – incisive de Smith (1984) par individu (Tableau 5).

Une méthode similaire a permis de discriminer quatre *clusters* (score de *chipping* minimal, moyen, fort et maximal) pour une variance égale à 0,92 % de la prévalence générale de microfractures amélares par individu (Tableau 5).

Les interactions liant les *clusters* de score d'usure dentaire et les stratégies de subsistance ont été évaluées à l'aide d'un test exact de Fisher (Fisher, 1935) intégrant 10 000 répliques et une simulation des *p-values*. L'analyse d'indépendance des variables « scores d'usure » et « stratégies de subsistance » a révélé une relation de dépendance entre ces deux variables qualitatives (test de Fisher ;  $p < 0,01$ ). L'analyse d'indépendance des variables « scores de microfractures amélares » et « stratégies de subsistance » a révélé une relation de dépendance entre ces deux variables qualitatives (test de Fisher ;  $p < 0,05$ ).

Les valeurs métriques mandibulaires (Buikstra et Ubelaker, 1994) ont fait l'objet d'une analyse de distribution pour les individus dont la taphonomie autorisait une mesure complète des cinq paramètres suivants : angle gonial, longueur du corps mandibulaire, longueur mandibulaire, distance bigoniale et hauteur symphysaire. Cette analyse de la distribution a inclus 49 individus au total. Un test de Shapiro – Wilk (Royston, 1982) a montré que les mesures de l'angle gonial, de la longueur mandibulaire, de la distance bigoniale et de la hauteur symphysaire suivaient une distribution normale (tests de Shapiro – Wilk ;  $W_{GA} = 0,98 - p = 0,43$  ;  $W_{ML} = 0,51 - p = 0,98$  ;  $W_{BW} = 0,54 - p = 0,98$  ;  $W_{CH} = 0,15 - p = 0,97$ ). Les mesures de la longueur du corps mandibulaire ont montré une distribution symétrique mais non assimilable à une distribution normale (test de Shapiro – Wilk ;  $W_{BL} = 0,94 - p < 0,01$ ).

Afin d'évaluer les interactions liants les variables métriques mandibulaires et la variable qualitative « stratégies de subsistance », une analyse de la variance (ANOVA, Chambers et Hastie, 1992) a été conduite pour chaque paramètre mandibulaire. Les conditions d'une distribution normale des résidus de l'ANOVA et d'homogénéité des variances ont été vérifiées pour chacune des séries de valeurs métriques mandibulaires à l'aide d'un test de Shapiro – Wilk intégrant les résidus de l'ANOVA et d'un test de Levene (Brown et Forsythe, 1974) évaluant

### 3. Analyse statistique préliminaire de l'échantillon

---

l'équité des variances entre la variable quantitative mandibulaire et la variable qualitative des stratégies de subsistance. Les conditions de distribution normale des résidus de l'ANOVA et d'homogénéité des variances ont été validées pour les paramètres suivants : longueur du corps mandibulaire (test de Shapiro – Wilk sur les résidus de l'ANOVA ;  $W = 0,96 - p = 0,11$  ; test de Levene ;  $F = 1,11 - p = 0,37$ ), longueur mandibulaire (test de Shapiro – Wilk sur les résidus de l'ANOVA ;  $W = 0,97 - p = 0,27$  ; test de Levene ;  $F = 1,38 - p = 0,24$ ), distance bigoniale (test de Shapiro – Wilk sur les résidus de l'ANOVA ;  $W = 0,97 - p = 0,20$  ; test de Levene ;  $F = 0,58 - p = 0,74$ ) et hauteur symphysaire (test de Shapiro – Wilk sur les résidus de l'ANOVA ;  $W = 0,97 - p = 0,23$  ; test de Levene ;  $F = 0,76 - p = 0,61$ ). Les résultats de l'ANOVA ont donc été conservés pour ces quatre paramètres mandibulaires afin d'évaluer leurs interactions avec la variable qualitative « stratégie de subsistance ». La variable quantitative « angle gonial » a fait l'objet d'un test non paramétrique de Kruskal – Wallis (Hollander et al., 2015) en raison d'une hétérogénéité des variances détectée par un test de Levene entre ce paramètre et la variable qualitative « stratégies de subsistance » (test de Shapiro – Wilk sur les résidus de l'ANOVA ;  $W = 0,98 - p = 0,56$  ; test de Levene ;  $F = 3,45 - p < 0,01$ ).

L'ANOVA a montré l'absence de différences significatives entre les groupes « stratégies de subsistance » pour les mesures de longueur mandibulaire (ANOVA ;  $F = 1,57 - p = 0,18$ ) et de hauteur symphysaire (ANOVA ;  $F = 2,16 - p = 0,07$ ). Au contraire l'analyse de variance a relevé l'existence de différences significatives les différents groupes « stratégies de subsistance » et les paramètres mandibulaires suivants : longueur du corps mandibulaire (ANOVA ;  $F = 3,83 - p < 0,01$ ) et distance bigoniale (ANOVA ;  $F = 2,43 - p < 0,05$ ). Le test de Kruskal – Wallis conduit entre la variable quantitative « angle gonial » et la variable qualitative « stratégie de subsistance » a montré qu'il n'existait pas de différences significatives de distribution de la variable quantitative entre les différents groupes de la variable qualitative (test de Kruskal – Wallis ;  $\chi^2_{KL} = 4,87 - p = 0,56$ ).

L'analyse statistique préliminaire de l'échantillon a ainsi montré que la distribution des *clusters* de score d'usure dentaire et de score de microfractures amélaire était dépendante des stratégies de subsistance dans notre échantillon. Les stratégies de subsistance ont donc été conservées comme principales variables de comparaison dans le cadre de l'analyse morphologique. De la même manière, comme les mesures de la longueur du corps mandibulaire et de la distance bigoniale permettaient de discriminer les groupes de l'échantillon en fonction de leurs stratégies de subsistance, seule cette dernière variable a été retenue dans l'analyse morphologique.

## 4. Etude comparative en morphométrie géométrique

Afin de tester l'hypothèse suivante : « **H<sub>0</sub> : le niveau de charge biomécanique n'a pas d'effet morphologique significatif sur la distribution de l'os cortical corporal et symphysaire mandibulaire** », une étude comparative par méthode de morphométrie géométrique du matériel osseux décrit précédemment a été menée. Cette analyse de la variabilité de distribution de l'os cortical mandibulaire au sein de groupes humains aux environnements de charges mandibulaires divergents a été publiée en 2024 dans la revue *Archives of Oral Biology* (Decaup et al., 2024).



Contents lists available at ScienceDirect

Archives of Oral Biology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/archoralbio](http://www.elsevier.com/locate/archoralbio)

Research paper

## How geographical origin and dietary habits interact with the shape of cortical mandibular sections? A geometric morphometrics study in an archaeological context

Pierre-Hadrien Decaup<sup>a,b,\*</sup>, Elsa Garot<sup>a,b</sup>, Nicolas Vanderesse<sup>a</sup>, Christine Couture<sup>a</sup><sup>a</sup> Université de Bordeaux, CNRS, Ministère de la Culture, PACEA, UMR 5199, Pessac, France<sup>b</sup> Université de Bordeaux, UFR des sciences odontologiques, Bordeaux, France

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Mandible  
Geometric morphometrics  
Dietary shifts  
Cortical bone  
Biomechanics  
Paleodiet

## ABSTRACT

**Objective:** Mandibular shape is strongly influenced by biomechanics, particularly during dietary shifts that often occurred in past populations. The relationship is considered extremely complex as development of the mandible is a multifactorial process. Since cortical bone distribution is purportedly more biomechanically sensitive than external shape, comparison of its distribution in past populations can provide new input to understand this complex relationship. The present study examined the effects of geographical origin and dietary habits on the internal anatomy of the mandibular corpus and symphysis.

**Design:** A morphometric analysis was conducted on 72 mandibles from different populations, sampled by their geographical origin and subsistence strategies. Procrustes ANOVAs were performed to test the impact of section-plane location, geographical origin, and dietary habits on the groups' shapes.

**Results:** The specimens' geographical origin and dietary habits had a significant effect on the shapes of the sections (Generalized Goodall F-test,  $F = 3.2745$ ,  $df = 6$ ,  $304$ :  $p < 0.001$  and  $F = 3.7007$ ,  $df = 4$ ,  $306$ :  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Geographical origin and dietary habits influenced the shape of the mandibular sections in our sample. These relationships become more complex when analysed in isolated sections. Indeed, this study revealed that symphysis sections could be predominantly influenced by individual variables, whereas intermediate sections of the corpus could be predominantly influenced by populational variables. Future studies could focus on specific sections to better identify the specific "rules of dependence" in each cross-section.

## 1. Introduction

The study of bone adaptive mechanisms through shape variations has been a key aspect of the comprehensive approach to past human activities (Formicola & Giannecchini, 1999; Pearson, 2000; Ruff, 2005; Stock, 2006; Villotte et al., 2010). Notably, many studies have focused on cranio-mandibulo-facial dimensions and shape variations to explore dietary shifts (Antón et al., 2011; Bejdová et al., 2021; Carlson & Van Gerven, 1977; Fukase & Suwa, 2008; Galland et al., 2016; Holton et al., 2015, 2014; Kaifu, 1997; Kanazawa & Kasai, 1998; Katz et al., 2017; Mays, 2015; Paschetta et al., 2016, 2010; Pokhojaev et al., 2019; Rando et al., 2014; Stansfield et al., 2018; Toro-Ibacache et al., 2019; von Cramon-Taubadel, 2011). These studies generally explore external mandibular dimensions through geometric morphometrics, while internal cortical anatomy in mandibular sections is analysed from a

biomechanical perspective, including geometric variable assessments of "mechanical interest" (Antón et al., 2011; Daegling & Grine, 1991; Toro-Ibacache et al., 2019). In this framework, the relative portion of cortical area to total bone area represents a measure of global rigidity and second moments of area quantify the resistance to parasagittal and transverse bending (Daegling & Grine, 1991; Hylander, 1979; Nagurka & Hayes, 1980). While this method is robust in a purely biomechanical context, it cannot explore the complexity of shapes observed in mandibular sections. For a better understanding of this complexity, some authors use geometric morphometrics to capture and compare the cortical bone outline (Chen et al., 2021; Teo et al., 2022). Beyond the strict measurements of rigidity and resistance to bending obtained from biomechanical studies, morphometric analysis provides an opportunity to target specific areas and thus link the apposition morphology to the anatomical environment. Indeed, the exhaustive description of cortical

\* Correspondence to: UMR PACEA 5199, Université de Bordeaux, Bât B2, Allée Geoffroy Saint-Hilaire CS 50023, 33615 Pessac Cedex, France.  
E-mail address: pierre-hadrien.decaup@u-bordeaux.fr (P.-H. Decaup).

<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2024.105938>

Received 8 November 2023; Received in revised form 14 February 2024; Accepted 24 February 2024

Available online 29 February 2024

0003-9969/© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

# 4. Etude comparative en morphométrie géométrique

bone apposition patterns within the sections may be a decisive factor in understanding the mandibular biomechanical environment (Decaup et al., 2023). Furthermore, biomechanical factors alone do not explain the shape of mandibular sections (Decaup et al., 2023; Holton et al., 2015, 2014). Thus, a more exhaustive analysis of shape could potentially offer a better comprehensive analysis of the factors influencing cortical bone apposition.

The predominance of mechanical environmental variables such as feeding and cultural behaviour over genetic predisposition in the formation of the external mandibular shape is already strongly suspected (Galland et al., 2016; Rando et al., 2014; Smith, 2011, 2009; von Cramon-Taubadel, 2011). Mandibles from different Japanese prehistoric hunter-gatherer-fishers populations, for instance, are considered to be morphologically more robust when exposed to coarser and tougher diets (Hoover & Williams, 2016). In later period, linear measurements near the mandibular muscular insertions were thought to be modified by dietary shifts during the medieval to post-medieval era (Rando et al., 2014). Nonetheless, the study of feeding and cultural behaviour interactions with mandibular anatomy remains complex, as demonstrated by Antón et al. (2010), who failed to attribute a robust masticatory pattern to a sample of native Australians, despite documented strong masticatory activities. Mandibular morphology trends from Jomon to modern Japanese were characterised by an overall reduction in corpus and ramus dimensions, but an increase in symphyseal height (Fukase & Suwa, 2008; Kaifu, 1997). Mandibular gracility, possibly compensated for by a larger amount of internal cortical bone, have also been noted in "low-load" samples (Toro-Ibacache et al., 2019). Moreover, internal mandibular anatomy is supposed to adapt faster in the biomechanical process than external mandibular features (Toro-Ibacache et al., 2019). If the internal anatomy was more sensitive to biomechanical stimuli, the shape of cortical apposition would deviate more noticeably in different dietary habit samples. Precise exploration of cortical bone distribution patterns within the mandibular section could thus potentially offer a more sensitive means to detect mechanical environmental shifts than the exploration of external dimensions. Beyond anthropological considerations, understanding how geographical origin, dietary habits and cortical bone distribution interact could be relevant in maxillofacial, implant, and orthodontic therapeutics (Decaup et al., 2023).

In this study we propose a method to compare the cortical apposition in mandibular sections within and between different archaeological groups using geometric morphometrics. By capturing and analysing the shape of the internal and external cortical outlines, we tested the following three null hypotheses:

H1<sub>0</sub>: the location of the cross-sections had no effect on the mandibular cortical shapes,

H2<sub>0</sub>: the geographical origin of the specimens had no effect on the mandibular cortical shapes,

H3<sub>0</sub>: dietary habits had no effect on the mandibular cortical shapes.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Sample descriptions

A sample of 72 mandibles from seven archaeological sites and different periods were included in the study to assess the impact of dietary habits on the mandibular cortical morphology. Sex and estimation of age at death were extracted from previous publications when available. Based on these data, only adult specimens were selected in the final sample. When previous data were not available, the eruption of mandibular third molars was used as a marker of adulthood (AlQahtani et al., 2010). The distribution and main characteristics of these samples are summarised in Table 1. The exhaustive list of individuals included in the sample is available with references in Table S1 (Supplementary Material). The Tables 2 and 3 provide information on the distribution of the individuals across the different step of analysis.

Bòbila Madurell (Sant Quirze del Vallès, Vallès Occidental, Spain)

**Table 1**  
Sample characteristics.

	SITE	REGION	CHRONOLOGY	n	
<b>GEOGRAPHICAL ORIGIN</b>	Ammassalik	Greenland	1850 - 1950	2	
	Bòbila Madurell	Spain	5950 - 5650 BP	24	
	Can Gambús	Spain	500 - 800	6	
	La Granède	France	400 - 1300	28	
	Mirgissa	Sudan	3600 - 3500 BP	9	
	Rockhampton	Australia	1850 - 1950	1	
	Sot de la Lavogne	France	3915 - 3865 BP	2	
N(TOT)				72	
<b>DIETARY HABITS</b>	<b>GROUP</b>	<b>SITES</b>	<b>DIET</b>		
	Hunter-Gatherers	Ammassalik	"teeth as tools"	3	
	Neolithic farmers	Rockhampton	wheat, barley (70%) animal protein (30%)	24	
		Bòbila Madurell	high consumption of meat	2	
		Chalcolithic-Bronze farmers	Sot de la Lavogne	ovo-lacto-vegetarian gritting diet	9
		Nubian farmers	Mirgissa	mixed terrestrial diet	34
		Medieval farmers	Can Gambús	high protein rate	72
		La Granède			
N(TOT)				72	

**Table 2**  
Distribution of the sample in the testing of H1<sub>0</sub>, H2<sub>0</sub>, and H3<sub>0</sub> null hypotheses in all sections.

All sections analysis - H1 <sub>0</sub> testing				
	N <sub>initial</sub>	N <sub>taphonomy</sub> <sup>a</sup>	N <sub>outliers</sub> <sup>b</sup>	N <sub>tot</sub>
Ammassalik	2	-	-	2
Bòbila Madurell	24	12	1	11
Can Gambús	6	2	-	4
La Granède	28	3	-	25
Mirgissa	9	1	-	8
Rockhampton	1	-	-	1
Sot de la Lavogne (SLAV)	2	2	-	0
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>20</b>	<b>1</b>	<b>51</b>
ALL SECTIONS analysis - H2 <sub>0</sub> - H3 <sub>0</sub> testing				
	N <sub>initial</sub>	N <sub>outliers</sub> <sup>b</sup>	N <sub>tot</sub>	
Ammassalik	2	-	2	
Bòbila Madurell	24	1	23	
Can Gambús	6	1	5	
La Granède	28	-	28	
Mirgissa	9	-	9	
Rockhampton	1	-	1	
Sot de la Lavogne (SLAV)	2	-	2	
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>2</b>	<b>70</b>	

<sup>a</sup> : number of individuals excluded due to taphonomic alterations in at least one section, presenting a potential bias for the H1<sub>0</sub> test.

<sup>b</sup> : number of outliers detected by GPA and excluded from the analysis.

specimens represent a middle-neolithic population from the north-east Iberian Peninsula. AMS radiocarbon dating estimates that the Bòbila-Madurell Can-Gambús necropolis was in use between 6180 BP and 5310 BP, with a majority of graves dated between 5950 and 5650 BP (Fontanals-Coll et al., 2015). Reconstruction of diets from carbon and nitrogen stable isotopes indicates a C<sub>3</sub> terrestrial diet constituted by approximately 70% of domesticated C<sub>3</sub> crops, most probably wheat and barley, and 30% of animal protein from meat, milk, and dairy products from livestock (Fontanals-Coll et al., 2015).

Can Gambús (Sabadell, Vallès Occidental, Spain) specimens come from the Can Gambús site, located less than 1 km from Bòbila Madurell. The site is part of the Bòbila-Madurell Can-Gambús neolithic necropolis, but was occupied during later periods, notably in the Visigothic

**Table 3**  
Distribution of the sample in the testing of H<sub>2</sub><sub>0</sub> and H<sub>3</sub><sub>0</sub> null hypotheses in subgroup analysis.

Subgroup analysis – H <sub>2</sub> <sub>0</sub> – H <sub>3</sub> <sub>0</sub> testing				
SYMPH sections				
	N <sub>initial</sub>	n <sub>taphonomy</sub> <sup>a</sup>	n <sub>outliers</sub> <sup>b</sup>	N <sub>tot</sub>
Ammassalik	2	–	–	2
Bòbila Madurell	24	7	–	17
Can Gambús	6	–	–	6
La Granède	28	1	–	27
Mirgissa	9	–	1	8
Rockhampton	1	–	–	1
Sot de la Lavogne (SLAV)	2	–	–	2
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>63</b>
RP3RP4 sections				
	N <sub>initial</sub>	n <sub>taphonomy</sub> <sup>a</sup>	n <sub>outliers</sub> <sup>b</sup>	N <sub>tot</sub>
Ammassalik	2	–	–	2
Bòbila Madurell	24	4	–	20
Can Gambús	6	1	–	5
La Granède	28	–	1	27
Mirgissa	9	–	–	9
Rockhampton	1	–	–	1
Sot de la Lavogne (SLAV)	2	–	–	2
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>66</b>
RP4RM1 sections				
	N <sub>initial</sub>	n <sub>taphonomy</sub> <sup>a</sup>	n <sub>outliers</sub> <sup>b</sup>	N <sub>tot</sub>
Ammassalik	2	–	–	2
Bòbila Madurell	24	4	–	20
Can Gambús	6	1	1	4
La Granède	28	–	2	26
Mirgissa	9	–	–	9
Rockhampton	1	–	–	1
Sot de la Lavogne (SLAV)	2	–	2	0
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>62</b>
RM1RM2 sections				
	N <sub>initial</sub>	n <sub>taphonomy</sub> <sup>a</sup>	n <sub>outliers</sub> <sup>b</sup>	N <sub>tot</sub>
Ammassalik	2	–	–	2
Bòbila Madurell	24	5	1	18
Can Gambús	6	1	1	4
La Granède	28	–	2	26
Mirgissa	9	–	1	8
Rockhampton	1	–	–	1
Sot de la Lavogne (SLAV)	2	–	2	0
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>59</b>
RM2RM3 sections				
	N <sub>initial</sub>	n <sub>taphonomy</sub> <sup>a</sup>	n <sub>outliers</sub> <sup>b</sup>	N <sub>tot</sub>
Ammassalik	2	–	–	2
Bòbila Madurell	24	5	1	18
Can Gambús	6	1	–	5
La Granède	28	–	1	27
Mirgissa	9	–	–	9
Rockhampton	1	–	–	1
Sot de la Lavogne (SLAV)	2	–	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>72</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>63</b>

<sup>a</sup> : number of individuals excluded due to taphonomic alterations.

<sup>b</sup> : number of outliers detected by GPA and excluded from the analysis.

medieval period (Roig & Coll, 2011). We selected individuals exclusively from the Visigothic burial zone. In this period (500 – 800 AD) and cultural area, reconstruction of the paleodiet from stable isotopes analysis and historical and archaeological data suggests a large component of protein from local terrestrial resources (mostly chicken and pig), with cereal and legumes intake from C<sub>3</sub> crops, and a minor component of C<sub>4</sub> plants, most probably millet (Jordana et al., 2019; López-Costas & Alexander, 2019).

The La Granède (Millau, Aveyron, France) sample includes specimens buried in a south-east France paleochristian church used between 400 AD and 1300 AD (Saint-Pierre, 2010), with a peak of occupation between 600 AD and 800 AD according to radiocarbon dating (Saint-Pierre, 2020). The frequency of degenerative, traumatic signs and bone activity markers in the La Granède population is consistent with a rural community whose main sources of income were farming and craftwork (Saint-Pierre, 2020). Anthropological and archaeological data,

combined with a genetic approach in three individuals, reveals a relatively homogeneous population, characterised by low levels of divergence in terms of social status, and biologically typical of the south of France for the period (Colombo et al., 2020).

The Sot de la Lavogne (Causse Méjean, Montbrun, Lozère, France) sample consists of specimens found in a rock shelter in south-east France, in use during the Early Chalcolithic – Middle Bronze Age transition (Fages & Courtaud, 1996). Radiocarbon dating performed on two bone samples from the lowest and highest burial level of the excavation estimated the period of occupation at between 3915 ± 75 BP and 3865 ± 80 BP (Fages & Courtaud, 1996; Quilès et al., 2002). Stable isotopes analysis from the same period in central France suggests high consumption of meat, with intra-group differences between relative suidae, bovid and ovicaprid resources. No or very few C<sub>4</sub> crops (millet) were found in the subsistence, and meat consumption variability in the groups could not be relied on from any of the available biological or funerary data (Herrscher et al., 2013).

Mirgissa (Wadi Halfa, Sudan) specimens come from the necropolis of an Egyptian fortress established in lower Nubia during the Second Intermediate Period (3600 – 3500 BP), near the second cataract (Vercoutter, 1976, 1975, 1970, 1966). Isotopic analysis and archaeological data attest to the local origin of food in the period, with a majority of C<sub>3</sub> rather than C<sub>4</sub> crops, probably consumed in large quantities from cereal, mainly emmer wheat and possibly a smaller amount of sorghum (Beckett & Lovell, 1994; Halawa, 2023; Iacumin et al., 1998; Touzeau et al., 2014). Protein intake represented a relatively small part of the diet, based mainly on dairy products from livestock, eggs, and fish (Iacumin et al., 1998; Touzeau et al., 2014). An ingression of Kushites and C-Group Nubian populations is probable in the fortress during the period (Schrader, 2022; Vila, 1975). Despite these possible ingressions, the craniofacial dimensions of the Mirgissa necropolis population are uniform and considered as a reference of homogeneity in the region and for the period (Billy, 1981, 1977, 1975). Tooth wear is important in the sample and comparable to C-group farming communities from the same period, which could imply a gritty diet due to contamination by sandstone or quartzite from the desert environment during food preparation (Beckett & Lovell, 1994). This gritty diet, through daily food contamination, argues in favour of a common challenging diet in terms of mechanical demands in Mirgissa population.

The Ammassalik sample is made up of two individuals from the south-east coast of Ammassalik (Torulaq and Kangerittivatsiaq fjord, Greenland), collected during the French Greenland expeditions between 1935 and 1936 (Gessain & Perez, 1936). Ethnographic data suggests a hyperprotidic and hyperlipidimic diet (proteins and lipids as the main sources of nutrition) for the inhabitants of Ammassalik during the period, mainly from seal hunting, fishing (salmon), and seaweed and summer plant gathering (Gessain, 1974, 1969; Gessain & Perez, 1936; Robert-Lamblin, 1988). Ethnographic records have also shown the use of teeth as tools, notably for sealskin and sinew crafting, which, combined with a tough and abrasive diet, placed very high demands on the masticatory apparatus (Davies & Pedersen, 1955; Gessain, 1969; Pedersen, 1947; Turner & Cadien, 1969). Localised microfractures of the enamel, or chipping, would reflect this high loading environment (Turner & Cadien, 1969).

The Australian sample is represented by just one individual from the Thozet collection, found in Rockhampton (Queensland, Australia) in 1876. This mandible belongs to a native Australian and shows clear “teeth as tools” markers in the form of interproximal grooving in the anterior left area, similar to that identified in other populations that used their teeth as “a third hand” when processing fibrous material or sinews (Blakely & Beck, 1984; Brown & Molnar, 1990; Díaz-Navarro et al., 2023; Schulz, 1977).

From this first archaeological site sampling (representing the geographical identity of the individuals), we then grouped the types of theoretical load exerted on the masticatory apparatus into five main categories according to the specimens’ documented dietary habits

(Table 1): hunter-gatherers (HG), neolithic cereal crops farmers (NeoLF), Nubian farmers (NubF), and South-West European medieval farmers (MedF). This selection was used to explore the relative influence of the population effect and the load effect on the shape of the mandibular sections.

## 2.2. Micro-computed tomography acquisition

The mandibles from the Bòbila Madurell, Can Gambús, La Granède, and Mirgissa samples were analyzed in an industrial X-ray microtomographic scanner v|tome|x S240 (General Electric) at the UAR 3626 Placamat facility (Université de Bordeaux, France). The acquisition parameters were as follows: Voltage 110 to 120 kV; intensity 200 to 240  $\mu$ A; exposure time 500 ms; 3 frames averaging; 2000 to 2550 projections over 360° rotation; 0.1 mm Copper filter. The projections were processed with the Phoenix datos|x 2 reconstruction program to produce a volumetric image coded in 8 bits with voxel size 70 – 80  $\mu$ m and typical dimensions 2000  $\times$  2000  $\times$  1500 voxels.

The three mandibles from the Ammassalik and Australian samples were scanned at the AST-RX facility (UAR 2700 2AD, Paris, France) with the following parameters: scanner v|tome|x L240 (General Electric), Voltage 140 kV; intensity 300  $\mu$ A; exposure time 500 ms; 1 skipped frame followed by 2 frames averaging; 2500 projections over 360° rotation; 0.5 mm Copper filter. Each mandible was scanned in two vertically stitched half scans. The projections were processed with the Phoenix datos|x 2 reconstruction program to produce a volumetric image coded in 8 bits with voxel size 45  $\mu$ m and typical dimensions 2000  $\times$  2000  $\times$  2000 voxels.

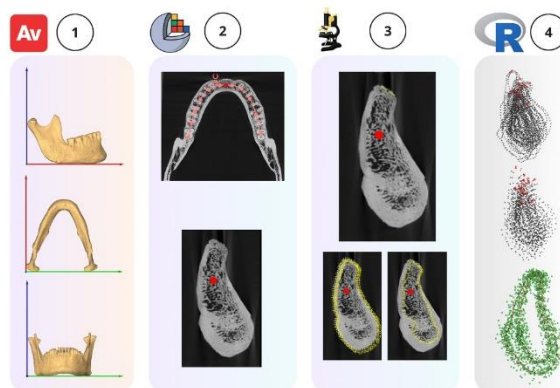
## 2.3. Curved multiplanar reconstruction

Mandibles were first reoriented in Avizo software (Avizo™, v2019.1, FEI SAS, Thermo Fisher Scientific©) to render the mandibular plane parallel with the x axis in the sagittal plane, the bicondylar plane parallel with the y axis in the frontal plane, and to orient the bone in the right direction along the z axis (occlusal plane in the upper direction and inferior border of the corpus in the lower direction) by using the “Iso-surface Rendering” module and the Transform Editor. Slices were then reoriented with the “Resample Transformed Image” module and exported as DICOM (.dcm) files.

Resampled slices were imported via Slicer (v5.2.2) software (Fedorov et al., 2012) to perform a curved-multiplanar reconstruction. A curve was constructed with 16 points in the horizontal plane, each point corresponding to the centroid of the third, second and first molars, second and first premolars, and the canine, lateral and central incisors on each side of the mandibles. A path was determined along this curve in the “Endoscopy” module and a reorientation of the sagittal slices perpendicular to the path was performed with the “IGT, Volume Reslice Driver” module to create cross-sections. In this new curved-reconstructed plan, mandibular corpus cross-section slices on the right side of the mandibles at interproximal locations between the third and second molars (RM2RM3), the second and first molars (RM1RM2), the first molars and second premolars (RM1RP4), the second and first premolars (RP3RP4), and at symphysis (SYMPH) were exported as Portable Network Graphics (.png) files (Fig. 1).

## 2.4. Cortical outline sampling

Cross-sections were imported in Image J (Schneider et al., 2012), and the outline of the internal cortical plate and external cortical plane were sampled using the “Multipoint” tool. The coordinates were stored in two different “.txt” files by a single operator. Depending on the complexity and size of the cross-section, each curve was delimited by 60 to 90 landmarks in the first instance. The first landmark was defined as the orthogonal projection of the mid-distance between the buccal and lingual alveolar ridge on the alveolar internal or external cortical outline



**Fig. 1. Methodology workflow.** Column 1: an isosurface of the micro-scanned mandible was reoriented in Avizo software; the slices were resampled according to this new orientation. Column 2: a curved multiplanar reconstruction was performed in Slicer software to export five minimal cross-sections for each specimen (symphysis, between first and second premolars, between second premolar and first molar, between first and second molars, between second and third molars). Column 3: a starting point was set at the intersection of the projection of mid distance between lingual and buccal alveolar ridges and outer or inner cortical bone. External and internal cortical outlines were sampled with the multipoint tool. Column 4: the coordinates of the external and internal cortical outlines were matched for each specimen in R and coordinates resampling was conducted to describe each cross-section by 62 landmarks (2 fixed landmarks and 60 sliding semi-landmarks). The final picture shows the results of the GPA by plotting all the specimens with green dots and the mean shape by red lines.

(Fig. 1). This first landmark was set as a type 1 fixed landmark. In the second instance, 30 other type 2 sliding semi-landmarks were defined, based on the stored internal and external cortical outlines in a *geomorph* (Adams et al., 2016; Baken et al., 2021) package from R (R Core Team, 2023). After compiling internal cortical outline landmarks and external cortical outline landmarks in a common coordinates matrix, each specimen was defined as follows: landmark 1 was the first fixed landmark describing the start and the end of the external cortical outline, the external cortical outline was then defined by sliding semi-landmarks from landmark 2 to landmark 31, landmark 32 was the first fixed landmark describing the start and the end of the internal cortical outline, and the internal cortical outline was then defined by sliding semi-landmarks from landmark 33 to landmark 62. This operation was performed for all the available specimens and for the RM2RM3, RM1RM2, RM1RP4, RP3RP4 and SYMPH cross-sections.

## 2.5. Geometric morphometrics analysis

A Generalized Procrustes Analysis (GPA) with *geomorph* (Baken et al., 2021) package was performed for every location of cross-sections pooled together and then, in each locations, based on 62 landmarks for each specimen and allowing the 60 defined semi-landmarks to slide along the curves until the Thin-Plate Spline bending energy between the specimen and the Procrustes mean shape was minimal (Bookstein, 1997, 1992; Gunz & Mitteroecker, 2013; Mitteroecker & Gunz, 2009; Rohlf, 1999; Rohlf & Slice, 1990). Detection of possible outliers was systematically performed by plotting the specimens' Procrustes distances from the mean shape. Specimens appearing above the upper quartile or below the lower quartile were systematically examined for possible digitalisation errors. Specimens without digitalisation errors and scoping by the outlier plot were excluded from the statistical analysis.

## 2.6. Statistical Analysis

To test the effect of sex on the mandibular cortical shape, a

Generalized Goodall F-test or Procrustes ANOVA (Goodall, 1991) with 1000 permutations was performed in a known sexed sample (Saint-Pierre, Colombo et al., 2012, 2011, 2010) from the same site (25 specimens from La Granède, 10 females and 15 males) and for all cross-section planes. This step permitted to investigate the influence of sex on the shape of the cortical bone distribution through cortical outlines and geometric morphometrics, as previous studies were mainly based on measurements involving the “size” factor of the samples in specific location (Carey et al., 2021; Farnsworth et al., 2011; Gonca et al., 2023; Goyushov et al., 2020; Jung et al., 2022; Ono et al., 2008; Schneider et al., 2020). The specimens were sexed with the DSP2 reliable tool based on coxal bone measurements (Brůžek, 2002; Brůžek et al., 2017; Murail et al., 2005). This tool achieves misclassifications values lower than 2% with a 0.95 value for the classification probability criterion (Brůžek et al., 2017). The Generalized Goodall F-test performs the analysis in shape space using Procrustes distances by replacing the classical sum of squares to compute the F value by the sum of the squares Procrustes distance. Dependant variables were the GPA standardised landmarks, while independent variables were the sexual diagnosis.

A Principal Component Analysis (PCA) was conducted on the Procrustes shape coordinates of all the specimens and sections by centering and projection via ordinary-least squares (Revell, 2009). These PCAs enable the largest axes of cortical shape variations in the dataset and their relations with the mean shape to be defined. Thin-Plate Spline deformation grids were drawn up to explore shape differences in the dataset by comparing the mean shape with the minimal and maximal Principal Components 1 and 2 shape values.

To test the effect of the cross-section location on the mandibular cortical shape, a Generalized Goodall F-test or Procrustes ANOVA (Goodall, 1991) was performed with 1000 permutations in 51 individuals. To ensure that the test of hypothesis H10 was consistent, individuals completely preserved in all sections must be included. Thus, even minimal taphonomic alteration in one of the sections excludes the individual from this initial test (Table 2). Dependant variables were the GPA standardised landmarks and independent variables were the section locations. The null hypothesis was H1<sub>0</sub>: the plane of the section (whether SYMPH, RP3RP4, RP4RM1, RM1RM2 or RM2RM3) had no effect on the mandibular cortical shape. To further explore eventual shape differences between sections, pairwise comparison using a Randomised Residual Permutation Procedure (RRPP) with 1000 permutations was performed when Procrustes ANOVA results were significant (Adams & Collyer, 2018; Collyer et al., 2015). These pairwise comparisons were based on the differences between the mean shapes of the different groups and thus provided insights into how differed the shape between the groups. Finally, a morphological disparity pairwise comparison (RRPP with 1000 permutations) was conducted by estimating Procrustes variance using residuals of the Procrustes ANOVA (Foote, 1993; Zelditch et al., 2012) to better understand shape dispersion between the sections. This step provided a quantification of the morphological variation between pairwise groups by calculating their absolute differences in Procrustes variance and testing for pairwise differences in Procrustes variance while accounting for sample size (Zelditch et al., 2012). Morphological disparity thus focused on the overall shape variation within each group, providing insights into how spread out the shape were within groups. P-values from pairwise comparisons using Randomised Residual Permutation Procedure (RRPP) and morphological disparity pairwise comparisons were adjusted with False Discovery Rate (FDR) method (Benjamini & Hochberg, 1995) to account for incorrect rejections of the null hypothesis events due to multiple comparisons.

The whole procedure was performed anew to test H2<sub>0</sub>, whereby the specimens' geographical origins had no effect on the mandibular cortical shapes, and H3<sub>0</sub>, whereby dietary habits had no effect on the mandibular cortical shapes across a larger dataset (Table 2).

Finally, the same process was used to test the robustness of H2<sub>0</sub> and H3<sub>0</sub> in each cross-section (SYMPH, RP3RP4, RP4RM1, RM1RM2,

RM2RM3) through subgroup analyses (GPA, PCA, Generalized Goodall F-test, pairwise comparison with RRPP, and morphological disparity pairwise comparison). These subgroup analyses explored the effects of specimen geographical identities and theoretical exerted loads (dietary habits) on the shape of the cortical bone in each position of the mandibular corpus (Table 3). Supplementary Fig. S1 depicts the analytical pathway used in this study.

### 2.7. Measurement error

A repeatability measurement was conducted on six randomly selected specimens in three cross-sections (SYMPH, RM2RM3, RP3RP4) by a single operator. Each specimen was resampled in Avizo (Avizo™, v2019.1, FEI SAS, Thermo Fisher Scientific©), resampled with a curved multiplanar reconstruction in Slicer (v5.2.2, Fedorov et al., 2012), and digitised five times in ImageJ (Schneider et al., 2012). The coordinates of the digitisation were superimposed by GPA and PCA on the Procrustes shape coordinates in order to evaluate the scattering of shapes between the five sets of measurements. To test the effect of measurements on the dataset shapes, a Generalized Goodall F-test or Procrustes ANOVA (Goodall, 1991) with 1000 permutations was performed. All the analyses were conducted in an R environment (R Core Team, 2023), with *geomorph* (Baken et al., 2021) and *RRPP* (Collyer & Adams, 2018) packages.

## 3. Results

### 3.1. Measurement error

The six randomly chosen specimens, each digitised five times with the full protocol of reorientation-reconstruction-sampling, were superimposed by GPA. No outliers were detected during the process (Fig. S2, supplementary material). The PCA performed on the Procrustes coordinates indicated that variation between the sets of measurements was negligible compared with the biological variability across the specimens (Fig. 2). The first two principal components explained more than 80% of the shape variance in the sample. Procrustes ANOVA used to test the impact of measurements indicated that the set of measurements had no significant effect on the shapes of the specimens (Generalized Goodall F-test,  $F = 0.0304$ ,  $df = 4, 25$ ;  $p = 1.00$ ).

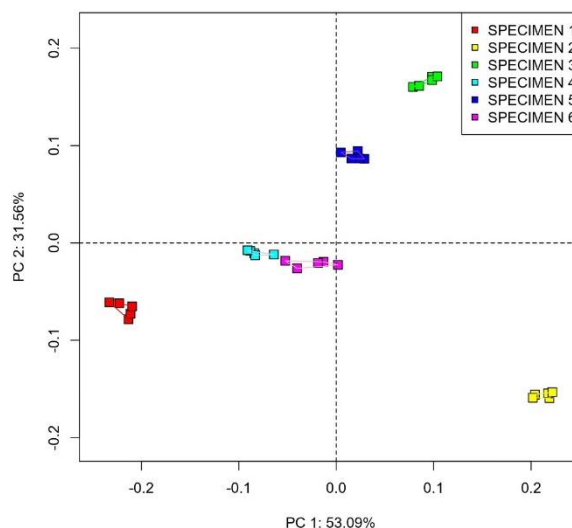


Fig. 2. Principal Component Analysis of the Procrustes coordinates in method measurement error. Each coloured dot corresponds to the Procrustes coordinates of a specific specimen in each set of measurements.



### 3.2. Shape variations between sex

In the subgroup of 25 specimens from La Granède, sex was found to have no significant effect on the shapes of the cortical bone in any of the sections (Generalized Goodall F-test, SYMPH:  $F = 0.6428$ ,  $df = 1$ ,  $23$ :  $p = 0.708$ ; RP3RP4:  $F = 0.4178$ ,  $df = 1$ ,  $22$ :  $p = 0.895$ ; RP4RM1:  $F = 1.6423$ ,  $df = 1$ ,  $21$ :  $p = 0.135$ ; RM1RM2:  $F = 0.3771$ ,  $df = 1$ ,  $20$ :  $p = 0.887$ ; RM2RM3:  $F = 0.9548$ ,  $df = 1$ ,  $22$ :  $p = 0.445$ ). Thus, in the subsequent analyses, sex was not considered to be a discriminant factor in this sample and for these cortical bone structures.

### 3.3. Shape variations between mandibular sections

The detection of outliers revealed one outlier in this sample (Table 2). After ensuring that this section was not incorrectly digitised, it was excluded from the analysis. A PCA was then performed on the second round of Procrustes coordinates. The first three principal components explained 60% of shape variance in the sample (over 50% of variance contained in the two first principal components, Fig. S3, Supplementary Material). Thin-Plate Spline deformation grids from the mean shape to the minimal and maximal first and second Principal Component shape values indicated that PC1 described a shape gradient from typical RM2RM3 sections to typical SYMPH sections, while PC2 described a more compound shape gradient from lingually enlarged and irregular to more constant and ovoid sections (Fig. 3). Shape hulls added onto the PCA plot clearly separated each section in the morphospace, except for RP4RM1 and RM1RM2 (Fig. 3). Procrustes ANOVA confirmed these results and as expected,  $H_{10}$  was rejected. The cross-section location thus indeed had a clear significant effect on the shapes of the section (Generalized Goodall F-test,  $F = 32.253$ ,  $df = 4$ ,  $254$ :  $p < 0.001$ ).

Pairwise comparison using randomisation-based resampling procedures with 1000 permutations revealed significant differences in shape among all the sections (Table 4). As expected, RM2RM3 and SYMPH sections were the most dissimilar (RRPP,  $d = 0.26110674$ ,  $p_{FDR} < 0.01$ ), while RP4RM1 and RM1RM2 were the closest sections relative

to shape distances (RRPP,  $d = 0.06764317$ ,  $p_{FDR} < 0.01$ ).

The morphological disparity pairwise comparison with 1000 permutations indicated that shape disparities were significant between SYMPH and all the other sections (Table 5). The SYMPH section retained the highest Procrustes variance value ( $P_v = 0.03289385$ ), while the RP4RM1 and RM1RM2 sections had the lowest Procrustes variance values (respectively  $P_v = 0.01253524$  and  $P_v = 0.01177461$ ).

### 3.4. Shape variation and geographical origin

Following GPA and PCA superimposition of specimen coordinates in all sections (enlarged sample), a Procrustes ANOVA indicated that the specimens' geographical origin had a significant effect on the shapes of the sections (Generalized Goodall F-test,  $F = 3.2745$ ,  $df = 6$ ,  $304$ :  $p < 0.001$ ).

Pairwise comparison using randomisation-based resampling procedures with 1000 permutations honed this result (Table 6). The Ammassalik specimens and the Sot de la Lavogne (SLAV) specimens were the most distant groups when compared with the others (Table 6). The Rockhampton specimen could not be significantly distinguished from the other specimens, except from SLAV individuals (RRPP,  $d = 0.17305468$ ,  $p_{FDR} < 0.05$ ).

Morphological disparity pairwise comparison with 1000 permutations indicated that the shape disparities were non-significant between the groups (Table 7).

### 3.5. Shape variation according to dietary habits

The same procedure was repeated to test whether the main dietary habits could impact the shape of the cortical bone.

Following GPA and PCA superimposition of specimen coordinates in all sections, a Procrustes ANOVA indicated that the dietary habits of the specimens had a significant effect on the shapes of the sections (Generalized Goodall F-test,  $F = 3.7007$ ,  $df = 4$ ,  $306$ :  $p < 0.001$ ).

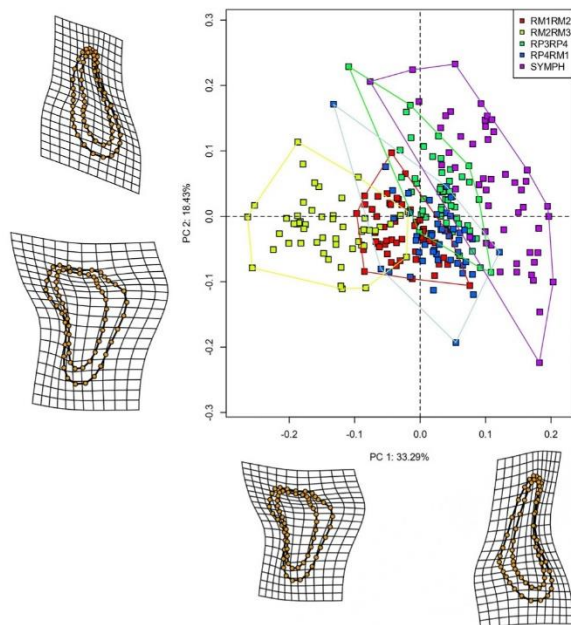
Pairwise comparison using randomisation-based resampling procedures with 1000 permutations indicated that all the theoretical exerted load impact the shape of the specimens differently and significantly, except for Nubian farmers and neolithic farmers and Nubian farmers and medieval farmers (NubF vs NeolF: RRPP,  $d = 0.04401165$ ,  $p = 0.063$ ; NubF vs MedF: RRPP,  $d = 0.03487171$ ,  $p = 0.158$ ) who shared mean shape similarities (Table 8). The highest distances were computed between hunter-gatherers and Chalcolithic-Bronze farmers (RRPP,  $d = 0.21345181$ ,  $p_{FDR} < 0.001$ ) and between Chalcolithic-Bronze farmers and medieval farmers (RRPP,  $d = 0.16695507$ ,  $p_{FDR} < 0.001$ ).

Morphological disparity pairwise comparison with 1000 permutations indicated that the shape disparities were non-significant between the dietary habits' groups (Table 9).

### 3.6. Subgroup analyses

To better understand how the specimens' geographical identities and "theoretical exerted load" (dietary habits) could have a significant impact on the shape of the cortical bone, the same superimposition procedure by GPA, research of outliers, PCA on Procrustes coordinates, Procrustes ANOVA, and pairwise comparison was done in each section. Detection of outliers was positive in all sections and resulted in the exclusion, respectively, of one specimen in the SYMPH section, one specimen in the RP3RP4 section, five specimens in the RP4RM1 section, seven specimens in the RM1RM2 section, and three specimens in the RM2RM3 section (Table 3). The results of the PCAs for each section are available in Figs. 4–8.

The first two principal components for each section explained respectively 57% (SYMPH), 54% (RP3RP4), 44% (RP4RM1), 55% (RM1RM2), and 54% (RM2RM3) of the shape variance in each dataset. Thin-Plate Spline deformation grids confirmed the previous morphological disparity pairwise comparison (part 3.2), with highly deformed



**Fig. 3. Principal Component Analysis of the Procrustes coordinates in all cross-sections.** Shape hulls surround the cross-sections. We can note the gradient from PC 1 minimal shapes to PC 1 maximal shapes describing posterior sections to anterior sections.

# 4. Etude comparative en morphométrie géométrique

**Table 4**

Results of the pairwise comparison using randomization-based resampling procedures with 1000 permutations for the location of sections.

	d <sup>a</sup>	UCL (95%) <sup>b</sup>	Z <sup>c</sup>	p (Pr > d) <sup>d</sup>	p (FDR) <sup>e</sup>
SYMPH vs RP3RP4	0.12166279	0.04922377	4.796806	< 0.001 ***	0.001 **
SYMPH vs RP4RM1	0.13158961	0.04792388	6.518999	< 0.001 ***	0.001 **
SYMPH vs RM1RM2	0.16327251	0.04861696	7.605072	< 0.001 ***	0.001 **
SYMPH vs RM2RM3	0.26110674	0.04772144	7.474045	< 0.001 ***	0.001 **
RP3RP4 vs RP4RM1	0.08424955	0.04887998	3.763298	< 0.001 ***	0.001 **
RP3RP4 vs RM1RM2	0.11775353	0.04931340	4.877684	< 0.001 ***	0.001 **
RP3RP4 vs RM2RM3	0.19171803	0.04885978	7.401566	< 0.001 ***	0.001 **
RP4RM1 vs RM1RM2	0.06764317	0.04854773	2.966970	< 0.001 ***	0.002 **
RP4RM1 vs RM2RM3	0.17112501	0.04783121	6.293853	< 0.001 ***	0.001 **
RM1RM2 vs RM2RM3	0.12568188	0.04728583	5.409511	< 0.001 ***	0.001 **

Significance levels: \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001

<sup>a</sup> pairwise distance between the least square means of the different sections

<sup>b</sup> Upper confidence limit interval at 95%

<sup>c</sup> Z-score, standard deviation from the mean

<sup>d</sup> p-values – <sup>e</sup>corrected p-values with False Discovery Rate method

**Table 5**

Results of the morphological disparity pairwise comparison for the location of sections.

	ProcV <sup>a</sup>	DIFF <sup>b</sup>	p
SYMPH	0.03289385		
RP3RP4	0.01391495		
RP4RM1	0.01253524		
RM1RM2	0.01177461		
RM2RM3	0.01969680		
SYMPH vs RP3RP4	0.01934449	0.01897890	< 0.001 *** 0.003 **
SYMPH vs RP4RM1		0.02035862	< 0.001 *** 0.003 **
SYMPH vs RM1RM2		0.02111924	< 0.001 *** 0.003 **
SYMPH vs RM2RM3		0.01319705	< 0.001 *** 0.003 **
RP3RP4 vs RP4RM1		0.00137972	0.682
RP3RP4 vs RM1RM2		0.00214034	0.534
RP3RP4 vs RM2RM3		0.00578185	0.098
RP4RM1 vs RM1RM2		0.00076063	0.830
RP4RM1 vs RM2RM3		0.00716156	0.035 *
RM1RM2 vs RM2RM3		0.00792219	0.019 * 0.047 *

Significance levels: \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001

<sup>a</sup> Procrustes variance in each section

<sup>b</sup> Pairwise absolute differences between variances

grids in the SYMPH (Fig. 4) and RM2RM3 (Fig. 8) sections and fewer shape disparities in the RP4RM1 (Fig. 6) and RM1RM2 (Fig. 7) sections. The results from the Generalized Goodall F-test, pairwise comparison and morphological disparity in each section are available in Table 10 (results are presented when significant before FDR adjustment).

## 4. Discussion

We tested the influence of cross-section location, geographical origins, and dietary habits in 72 archaeological mandibular specimens through a geometric morphometrics methodology on right mandibular cross-sections.

First, and as expected, the location of the section significantly impacted the shape of the cortical bone (Generalized Goodall F-test, F = 32.253, df = 4, 254: p < 0.001) so the H<sub>0</sub> null hypothesis was rejected. The first principal component explained 33.3% of shape variance within the sample and could be described as a gradient for more posterior to more symphyseal sections (Fig. 3). Sections RP4RM1 and RM1RM2 were the most similar with the lowest degree of divergence in mean shape (Table 4) and variance (Table 5). Thus, the distribution of cortical bone within the sections in our sample appears to be more strongly influenced by individual factors at the two extremities of the mandibular corpus (highest Procrustes variances and significant morphological disparity comparison for the SYMPH and RM2RM3 sections) and to comply with more 'universal' rules of apposition in the middle of the corpus (Tables 4

and 5). To date, only one study can be used to compare this result; in the cross-section analysis of Toro-Ibacache et al. (2019), the cortical distribution parameter (I<sub>max</sub>-I<sub>min</sub>) was slightly more variable in the symphysis section than in the molar sections, which would be in line with our results. The steadier shape variability between the first premolar and the second molar could be explained by the more biomechanically oriented cortical distribution in this area. Thus, in the RP3RP4 and RP4RM1 sections, the first two principal components describe a morphospace gradient ranging from a rounder section with thicker cortical bone to a more ovoid section with thinner cortical bone (Figs. 5, 6). From a biomechanical perspective, such a gradient is not surprising, as a global lack of cortical bone thickness in a section can be compensated by further distribution from the centre of inertia to withstand the strain (Daegling, 2007; Toro-Ibacache et al., 2019; van Eijden, 2000). The low morphological variation of these sections (P<sub>V</sub>RP3RP4 = 0.01391495, P<sub>V</sub>RP4RM1 = 0.0125352) across a "biomechanically oriented" shape pattern (Figs. 5, 6) suggests that a common loading regime for all the included groups mainly influenced the shape of premolar sections. The RM1RM2 sections, with a P<sub>V</sub>RM1RM2 = 0.01177461, appear to be affected by similar biomechanical factors beyond the geographical identity of the specimens or their dietary habits (Fig. 7). In the RM1RM2 sections, the thicker buccal cortical bone compared to the thinner lingual cortical bone (Fig. 7) appears to confirm the biomechanical hypothesis of Demes et al. (1984). This hypothesis explains the unequal distribution of cortical bone by different torsion and shear load regime patterns between the lingual and buccal sides. Through a systematic review of the literature and a subgroup meta-analysis, we previously argued that this hypothesis seems valid in the most posterior areas of the mandibular corpus (Decaup et al., 2023). Moreover, our earlier work highlighted a posterior zone in the post-canine corpus that is predominantly influenced by facial divergence (loading or allometric factors) and an anterior area that is influenced to a greater degree by genetic and growth mechanisms and is less sensitive to environmental or allometric variations (Decaup et al., 2023). Thus, a common and strong biomechanical pattern could explain the low variation in shape within the RP4RM1 and RM1RM2 sections. In this context, the greater shape disparity in the RM2RM3 sections could be more in line with predominant allometric factors than biomechanical interactions. A significant influence of muscular insertions is also likely by the morphospace of the RM1RM2 and RM2RM3 sections where the minimal and maximal PC1 and PC2 shapes differ notably by the location of the mylohyoid line and the insertion of the buccinator muscle (Figs. 7, 8). With the greater morphological disparity rate in our sample, the SYMPH sections are thus predominantly influenced by similar allometric and local individual factors. For instance, gonial angle, incisor inclination, and vertical skeletal growth patterns have been identified as potentially significant factors in previous studies (Ruiz et al., 2023; Teo et al., 2022). To summarise, we can consider that the symphyseal sections and those

## 4. Etude comparative en morphométrie géométrique

**Table 6**  
Results of the pairwise comparison using randomization-based resampling procedures with 1000 permutations for specimens' geographical origin.

	d <sup>a</sup>	UCL (95%) <sup>b</sup>	Z <sup>c</sup>	p (Pr > d)	p (FDR) <sup>5</sup>
Ammassalik vs Bòbila Madurell	0.13333910	0.08236040	3.3369598	< 0.001 ***	0.003 **
Ammassalik vs Can Gambüs	0.13998822	0.09632981	2.9510194	< 0.001 ***	0.003 **
Ammassalik vs La Granède	0.13269031	0.08146997	3.1973468	< 0.001 ***	0.003 **
Ammassalik vs Mirgissa	0.15527550	0.08528312	3.7983523	< 0.001 ***	0.003 **
Ammassalik vs Rockhampton	0.12934429	0.13507595	1.4995202	0.072	
Ammassalik vs SLAV	0.24302490	0.13628841	3.6515110	0.002 **	0.003 **
Bòbila Madurell vs Can Gambüs	0.05156626	0.05938496	1.1608532	0.126	
Bòbila Madurell vs La Granède	0.04767692	0.03363229	3.0085199	< 0.001 ***	0.003 **
Bòbila Madurell vs Mirgissa	0.04505897	0.04574354	1.6302191	0.056	
Bòbila Madurell vs Rockhampton	0.04857632	0.11384389	-1.1901937	0.895	
Bòbila Madurell vs SLAV	0.14150547	0.11471727	2.5051687	0.004 **	0.022 *
Can Gambüs vs La Granède	0.06090798	0.05504900	2.0191862	0.023 *	0.063
Can Gambüs vs Mirgissa	0.06126146	0.06321592	1.4551900	0.073	
Can Gambüs vs Rockhampton	0.06852212	0.12631285	-0.3689442	0.639	
Can Gambüs vs SLAV	0.14906731	0.12228259	2.3274220	0.010 *	0.019 *
La Granède vs Mirgissa	0.03624992	0.04179389	1.1248731	0.140	
La Granède vs Rockhampton	0.05047000	0.11159496	-1.0616836	0.861	
La Granède vs SLAV	0.17167621	0.17167621	3.2111895	< 0.001 ***	0.003 **
Mirgissa vs Rockhampton	0.05214192	0.11574672	-1.0343006	0.855	
Mirgissa vs SLAV	0.15601963	0.11607269	2.6765438	0.005 **	0.012 *
Rockhampton vs SLAV	0.17305468	0.16242412	1.9340778	0.032 *	0.042 *

<sup>4</sup>p-values – <sup>5</sup>corrected p-values with False Discovery Rate method

Significance levels: \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001

<sup>a</sup> pairwise distance between the least square means of the different origin groups

<sup>b</sup> Upper confidence limit interval at 95%

<sup>c</sup> Z-score, standard deviation from the mean

**Table 7**  
Results of the morphological disparity pairwise comparison for specimen's geographical origin.

	ProcV <sup>a</sup>	DIFF <sup>b</sup>	p
Ammassalik	0.02519168		
Bòbila Madurell	0.02452131		
Can Gambüs	0.02500784		
La Granède	0.02729775		
Mirgissa	0.02687452		
Rockhampton	0.01888923		
Sot de la Lavogne (SLAV)	0.03063196		
Ammassalik vs Bòbila Madurell		0.000670365	0.928
Ammassalik vs Can Gambüs		0.000183841	0.982
Ammassalik vs La Granède		0.002106075	0.765
Ammassalik vs Mirgissa		0.001682841	0.813
Ammassalik vs Rockhampton		0.006302447	0.567
Ammassalik vs SLAV		0.005440281	0.335
Bòbila Madurell vs Can Gambüs		0.000486524	0.925
Bòbila Madurell vs La Granède		0.002776440	0.315
Bòbila Madurell vs Mirgissa		0.002353206	0.530
Bòbila Madurell vs Rockhampton		0.005632082	0.547
Bòbila Madurell vs SLAV		0.006110645	0.511
Can Gambüs vs La Granède		0.002289916	0.646
Can Gambüs vs Mirgissa		0.001866682	0.739
Can Gambüs vs Rockhampton		0.006118606	0.550
Can Gambüs vs SLAV		0.005624122	0.575
La Granède vs Mirgissa		0.000423234	0.892
La Granède vs Rockhampton		0.008408522	0.357
La Granède vs SLAV		0.003334206	0.730
Mirgissa vs Rockhampton		0.007985288	0.412
Mirgissa vs SLAV		0.003757440	0.682
Rockhampton vs SLAV		0.011742727	0.335

Significance levels: \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001

<sup>a</sup> Procrustes variance in each origin group

<sup>b</sup> Pairwise absolute differences between variances

closest to the mandibular ramus in the sample studied were predominantly influenced by local factors linked to the individual (allometry, growth pattern, tooth inclination, muscle insertions), while the 'central' sections of the corpus (first premolar to second molar) were predominantly impacted by more global environmental factors (fewer variations in shape and variation patterns matching biomechanical needs).

We then investigated whether the geographical identity of the specimens could have impacted the shape of the mandibular sections across an enlarged dataset. Procrustes ANOVA indicated that the origin of the specimens had a significant effect on the shapes of the sections (Generalized Goodall F-test, F = 3.2745, df = 6, 304; p < 0.001) and that morphological disparities were non-significantly different between groups (Table 5). These results are in line with previous studies in which population groups were distinguished by their internal and external mandibular metric variables (Antón et al., 2011; Fukase & Suwa, 2008; Kaifu, 1997; Kanazawa & Kasai, 1998; Toro-Ibacache et al., 2019). These inter-group differences have been interpreted by various aetiological hypotheses: crano-basal influence (Antón et al., 2011), genetic influence at the symphysis (Fukase & Suwa, 2008; Kaifu, 1997), environmental biomechanical influence close to muscle insertions (Antón et al., 2011; Kaifu, 1997), biomechanical influence limited to the growth period (Holmes & Ruff, 2011), and asynchronous adaptive mechanisms between the internal and external properties of the mandible (Toro-Ibacache et al., 2019). The results of the pairwise comparison across all sections indicate three main population differences. The Ammassalik group showed significant differences with all the other groups except the Rockhampton individual (Table 6). The Sot de la Lavogne group revealed comparable differences (Table 6). Finally, the Bòbila Madurell and La Granède groups were also dissimilar (RRPP, d = 0.04767692, p<sub>FDR</sub> < 0.01). Subgroup analyses confirmed the rejection of the H<sub>20</sub> null hypothesis within each section (results of the Procrustes ANOVA, Table 10). The two individuals from Ammassalik had large mandibular tori in the premolar region, which potentially strongly influenced the results in the RP3RP4 and RP4RM1 sections. Nevertheless, despite this anatomical variation, the mean shapes of these two individuals fell within the morphological variability of the sample, and they were not detected as outliers. Subsequent subgroup analyses further supported this arrangement, revealing individuals from Ammassalik positioned proximately to those from La Granède within the RP4RM1 morphospace (Fig. 6) and in close proximity to individuals from Bòbila-Madurell in the RP3RP4 morphospace (Fig. 5). Finally, subgroup analyses showed that these significant shape differences also concern the most posterior regions of the mandibular corpus (RM1RM2), suggesting that they were not entirely attributable to the anatomical variations of the Ammassalik individuals in the premolar region (Table 10). Due to taphonomic

## 4. Etude comparative en morphométrie géométrique

**Table 8**  
Results of the pairwise comparison using randomization-based resampling procedures with 1000 permutations for dietary habits.

	d <sup>a</sup>	UCL (95%) <sup>b</sup>	Z <sup>c</sup>	p (Pr > d)	p (FDR) <sup>5</sup>
Hunter-gatherers vs Neolithic farmers	0.09439432	0.06812046	2.8449550	0.002 **	0.004 **
Hunter-gatherers vs Chalcolithic-Bronze farmers	0.21345181	0.13071547	3.441888	< 0.001 ***	0.002 **
Hunter-gatherers vs Nubian farmers	0.11599558	0.07480161	3.5449767	< 0.001 ***	0.002 **
Hunter-gatherers vs Medieval farmers	0.09305054	0.06563623	2.9665687	< 0.001 ***	0.002 **
Neolithic farmers vs Chalcolithic-Bronze farmers	0.14112057	0.11334493	2.4879675	0.009 **	0.014 *
Neolithic farmers vs Nubian farmers	0.04401165	0.04505034	1.5533175	0.063	
Neolithic farmers vs Medieval farmers	0.04332741	0.03200390	2.8664304	< 0.001 ***	0.002 **
Chalcolithic-Bronze farmers vs Nubian farmers	0.15163089	0.11645743	2.5670337	0.004 **	0.007 **
Chalcolithic-Bronze farmers vs Medieval farmers	0.16695507	0.11285958	3.0622638	< 0.001 ***	0.002 **
Nubian farmers vs Medieval farmers	0.03487171	0.04166835	0.9909336	0.158	

<sup>4</sup>p-values – <sup>5</sup>corrected p-values with False Discovery Rate method

Significance levels: \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001

<sup>a</sup> pairwise distance between the least square means of the different “theoretical exerted load” groups

<sup>b</sup> Upper confidence limit interval at 95%

<sup>c</sup> Z-score, standard deviation from the mean

**Table 9**  
Results of the morphological disparity pairwise comparison for dietary habits.

	ProcV <sup>a</sup>	DIFF <sup>b</sup>	p
Hunter-gatherers	0.02680863		
Neolithic farmers	0.02452131		
Chalcolithic-Bronze farmers	0.03063196		
Nubian farmers	0.02687452		
Medieval farmers	0.02742421		
Hunter-gatherers vs Neolithic farmers		0.002287315	0.719
Hunter-gatherers vs Chalcolithic-Bronze farmers		0.003823331	0.702
Hunter-gatherers vs Nubian farmers		0.000065890	0.993
Hunter-gatherers vs Medieval farmers		0.000615581	0.924
Neolithic farmers vs Chalcolithic-Bronze farmers		0.006110645	0.509
Neolithic farmers vs Nubian farmers		0.002353206	0.523
Neolithic farmers vs Medieval farmers		0.002902896	0.300
Chalcolithic-Bronze farmers vs Nubian farmers		0.003757440	0.693
Chalcolithic-Bronze farmers vs Medieval farmers		0.003207749	0.750
Nubian farmers vs Medieval farmers		0.000549690	0.871

Significance levels: \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001

<sup>a</sup> Procrustes variance in each “theoretical exerted load” groups

<sup>b</sup> Pairwise absolute differences between variances

conditions, the only other posterior section subgroup analysis integrating the two SLAV individuals was the RM2RM3 section analysis. For both these groups (Ammassalik and SLAV), the very small number of individuals included also had a potentially strong influence on the samples’ representativeness (Tables 1, 2 and 3). The individuals from Can Gambùs, Bòbila Madurell, La Granède, Mirgissa and Rockhampton were not significantly different in subgroup analyses, except in the RP3RP4 section (Table 10, Bòbila Madurell – La Granède pairwise and Bòbila Madurell – Mirgissa pairwise). Thus, the rejection of hypothesis H3<sub>0</sub> in the different sections (results of the Procrustes ANOVA, Table 10) was uneven across the group pairs (results of the pairwise comparisons, Table 10). Some groups’ shapes differed significantly from the others, but sampling bias could have affected the results (Ammassalik and SLAV groups). Other comparable and representative groups showed significant differences in shape when all the sections were analysed (Bòbila Madurell and La Granède groups, Table 6) but these differences were localised in a single section in the subsequent subgroup analysis (RP3RP4, Table 10). To better understand the relative role of biological – genetic and environmental factors, the groups were resampled according to their dietary habits (Table 1).

In this last round of sampling, Procrustes ANOVA indicated that the dietary habits of the specimens had a significant effect on the shapes of the sections (Generalized Goodall F-test, F = 3.7007, df = 4, 306:

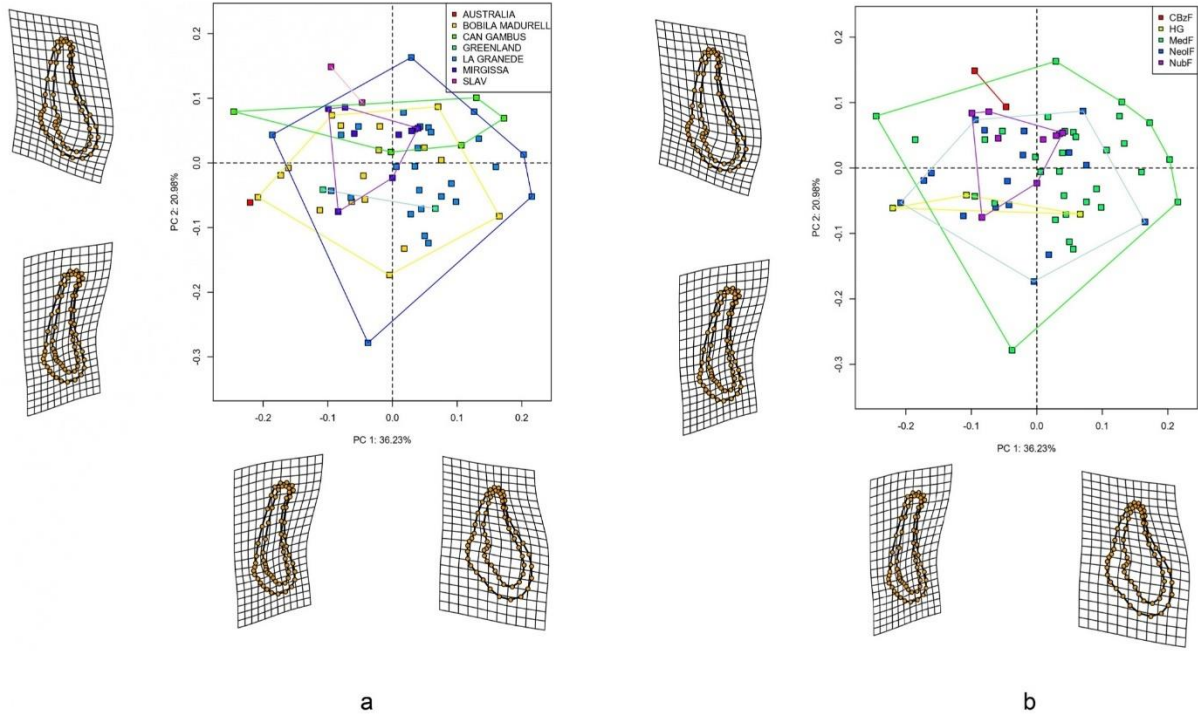
p < 0.001). In the pairwise comparison, all the dietary habit groups’ shapes could be significantly differentiated from each other, except for the “Nubian farmers vs neolithic farmers” pair and the “Nubian farmers vs medieval farmers” (Table 8). These results are consistent with the previous specimen distribution by geographical origin, as the resampling had the effect of grouping individuals from Rockhampton and Ammassalik together, but also of grouping the medieval individuals from La Granède with individuals from Can Gambùs. Thus, the relative weight of Ammassalik individuals in the hunter-gatherer group cannot be overlooked and could explain the significant differences between the hunter-gatherer group and the other groups (Table 10). It is noteworthy that the three individuals from the hunter-gatherer group evolved in close morphospaces (PC1 or PC2 axis depending on the sections) in the RM2RM3, RM1RM2, RP3RP4, and SYMPH sections (Figs. 4, 5, 7 and 8). Their morphological patterns were characteristics and distinct from other groups. The symphyseal section were higher, and the premolar sections were rounder with more uniform distributions of cortical bone. In the posterior regions, the hunter-gatherers exhibited wider sections and lower mylo-hyoid insertion zones. The medieval farmers shape also differentiate from the Neolithic farmers shape in the overall analysis. The influence of individuals from La Granède within the medieval farmers group could also be predominant. Similar to hypothesis H2<sub>0</sub>, the rejection of hypothesis H3<sub>0</sub> in the subgroup analysis was not uniform across the group pairs. Thus, the SYMPH, RP4RM1, and RM1RM2 sections did not revealed significantly distant groups pairs in terms of shape within the framework of the null hypothesis H3<sub>0</sub> (Table 10). While significant morphological differences were anticipated between the group of medieval farmers and that of Neolithic farmers in the RP3RP4 section (influence of La Granède), their significance in the RM2RM3 section was more unexpected (Table 10). In this section, medieval farmers exhibited a tendency toward less pronounced deformation in the mylo-hyoid insertion zone compared to Neolithic farmers (Fig. 8). Although an overall analysis of the sections highlighted significant differences between the dietary habit groups, subgroup analysis revealed specific features exist within the sections, and it is difficult to favour one aetiological hypothesis (geographical origin of specimens or dietary habits) over another. Nevertheless, the ability to identify morphological patterns common to certain ‘theoretical exerted loads’ in our sample is also consistent with the results of previous studies that have shown changes in mandibular characteristics in relation to dietary shifts in other populations (Bejdová et al., 2021; Galland et al., 2016; Mays, 2015; Pokhojaev et al., 2019; Rando et al., 2014; von Cramon-Taubadel, 2011). The relative contribution of metabolic, allometric, genetic, and environmental effects in the ability to morphologically distinguish groups remains challenging (Decaup et al., 2023; Katz et al., 2017; Stansfield et al., 2018; Toro-Ibacache et al., 2019), and the present study is no exception in this respect.

Our study nonetheless included biases, some of which have already

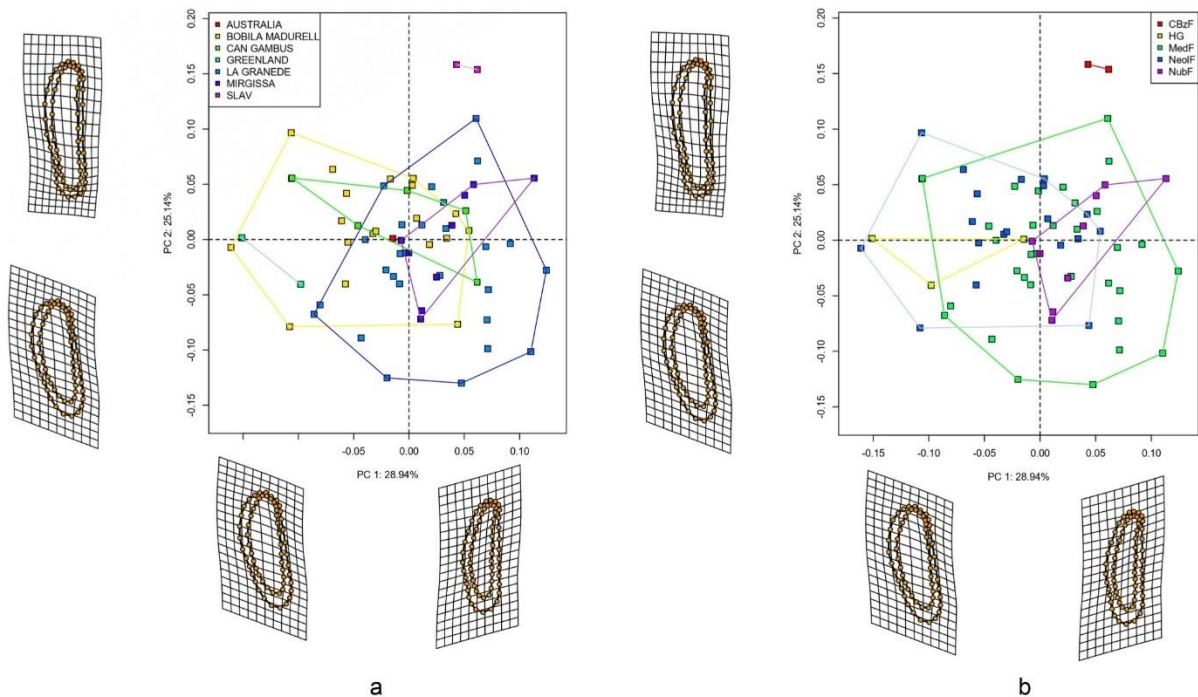
## 4. Etude comparative en morphométrie géométrique

P.-H. Decaup et al.

Archives of Oral Biology 161 (2024) 105938



**Fig. 4.** Principal Component Analysis of the Procrustes coordinates in symphyseal cross-sections. **a.** Shape hulls and colours distinguished the specimens by their origin. **b.** Shape hulls and colours distinguished the specimens by their dietary habits.

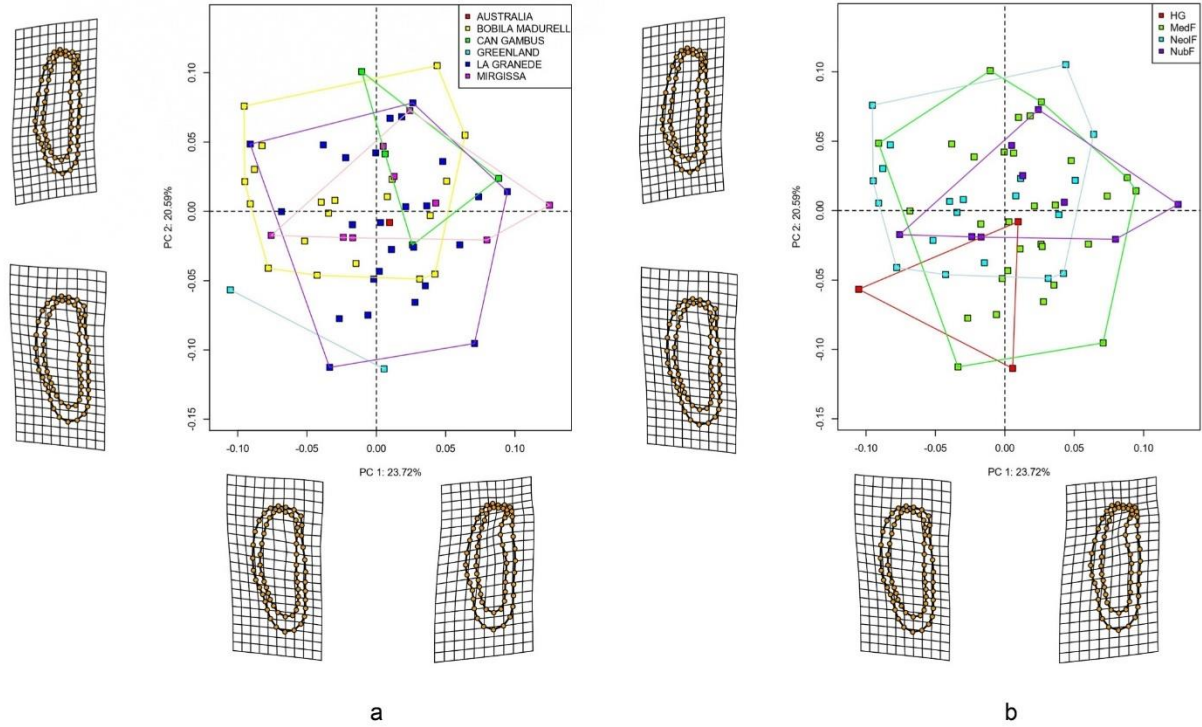


**Fig. 5.** Principal Component Analysis of the Procrustes coordinates in RP3RP4 cross-sections. **a.** Shape hulls and colours distinguished the specimens by their origin. **b.** Shape hulls and colours distinguished the specimens by their dietary habits.

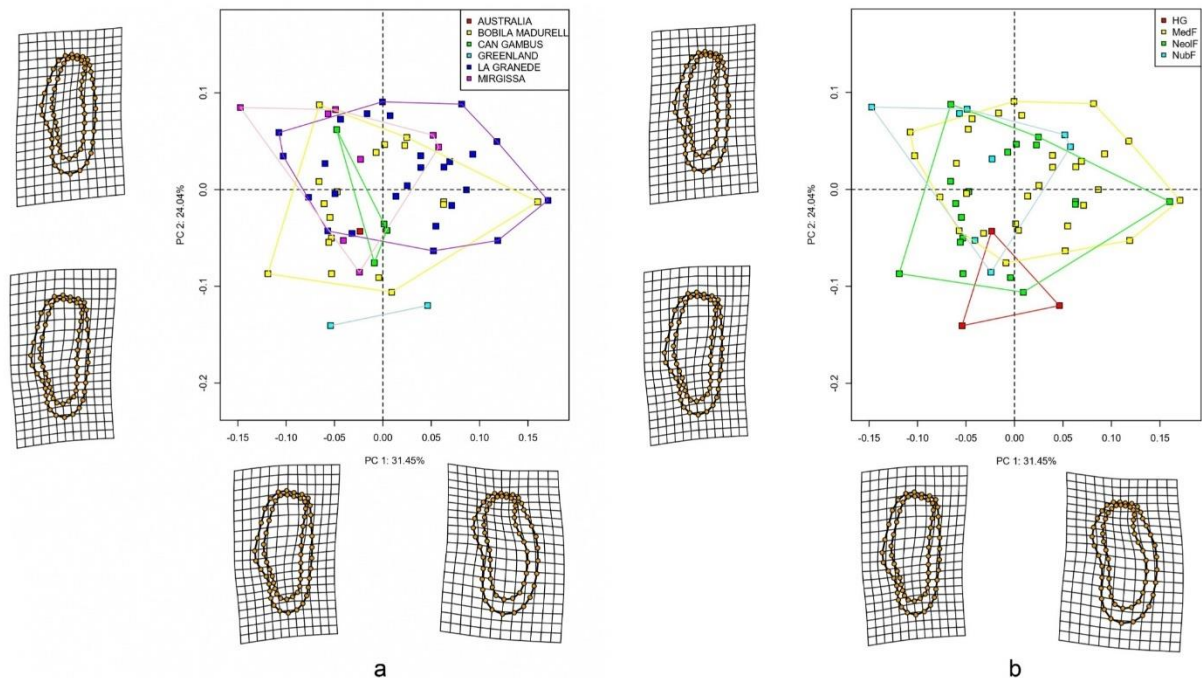
## 4. Etude comparative en morphométrie géométrique

P. H. Decaup et al.

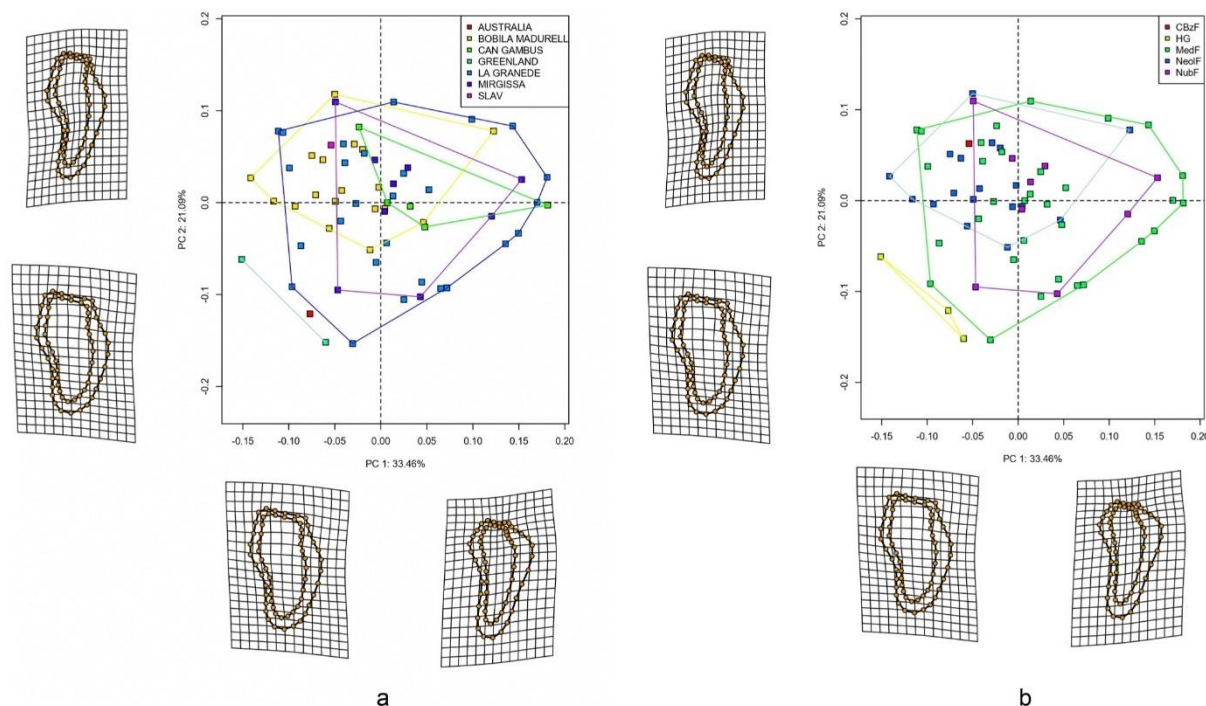
Archives of Oral Biology 161 (2024) 105938



**Fig. 6.** Principal Component Analysis of the Procrustes coordinates in RP4RM1 cross-sections **a.** Shape hulls and colours distinguished the specimens by their origin. **b.** Shape hulls and colours distinguished the specimens by their dietary habits.



**Fig. 7.** Principal Component Analysis of the Procrustes coordinates in RM1RM2 cross-sections **a.** Shape hulls and colours distinguished the specimens by their origin. **b.** Shape hulls and colours distinguished the specimens by their dietary habits.



**Fig. 8.** Principal Component Analysis of the Procrustes coordinates in RM2RM3 cross-sections **a.** Shape hulls and colours distinguished the specimens by their origin. **b.** Shape hulls and colours distinguished the specimens by their dietary habits.

been discussed. First, the conservation and the taphonomic state of archaeological remains can complicate selection of balanced samples. This is true in our study, and certain biases linked to sampling have already been noted (Ammassalik and Sot de la Lavogne individuals' cases, attenuated effect of resampling in the test of hypothesis  $H_3O$ ). The challenge of collecting comparable and homogeneous groups between a global analysis and subgroup analyses is also a point of concern. Sampling difficulties can particularly arise during the detection of outliers, varying between an "all sections" analysis and a "per section" analysis due to the imbalance in morphological variance between the two sets of analysis and a more powerful outliers' detection in subgroup analyses. Future studies conducted on cortical bone sections could thus focus on specific section's location to address these sampling challenges. Another sampling bias could be linked to the sex of the individuals included in the study. In fact, several studies have highlighted sex as a significant factor in mandibular shape (Coquerelle et al., 2011; Swasty et al., 2011; Teo et al., 2022). Sex differences based on cultural behaviour (gender division) have also been demonstrated in subsistence strategies and para-masticatory activities in some human groups (Berbesque et al., 2012; Bonfiglioli et al., 2004; Boren et al., 2019; Estalrich & Rosas, 2015; Jiménez-Brobeil et al., 2021; Lorkiewicz, 2011; Molnar, 2008). In our previous systematic review and meta-analysis, we concluded that the relationship between internal cortical mandibular shape and sex was not significant in the posterior areas of the corpus (Decaup et al., 2023). In a subgroup analysis, we concluded that sex was not a discriminant factor (see part 3.2). This result is in line with previous studies excluding the role of sex as a discriminant factor in the cortical bone measurements of the mandible (Farnsworth et al., 2011; Gonca et al., 2023; Jung et al., 2022; Ono et al., 2008; Schneider et al., 2020). On the other hand, others studies concluded in a significant impact of sex in the cortical bone measurements of the mandibular corpus (Carey et al., 2021; Goyushov et al., 2020). Although the external morphology of the mandible is sometimes used in sexual diagnosis (Gillet et al., 2020), some authors have emphasised the predominance of size factors over shape factors in

this relationship (Toneva et al., 2023). As our study focused mainly on the "shape" pattern of cortical bone distribution (fading size factor), the absence of sex influence on internal shape in our subgroup analysis could be due to a predominance of allometric factors. Future studies conducted on large modern sexed samples could clarify this line of research and explain the current lack of consensus in literature. Possible methodological bias of reproducibility was checked, as shown by the results of the error measurement procedure (see part 3.1, Fig. 1). Finally, the distribution of individuals within different dietary groups leads to inherent biases in the reconstruction of past human activities and paleodiets at individual level. This potential source of error has been noted by previous authors (Toro-Ibacache et al., 2019) and use of samples from current populations in future studies could provide a better basis for documenting what is contained in the "theoretical exerted load" groups. For example, a study protocol like that of Sella-Tunis et al. (2018) could be adapted more specifically to the study of cortical bone distribution in mandibular cross-sections.

## 5. Conclusions

The location of cross-section appeared to be a particularly significant factor in the pattern of cortical bone apposition. In addition, we identified areas potentially subject to factors linked to individuals (symphysis and posterior section of the corpus) and other areas where the shape was related to more populational factors (between the first premolar and the mandibular second molar).

The geographical origin of the specimens and dietary habits influenced the shape of the mandibular sections in our sample. Finally, while an overall analysis of the sections allowed meaningful patterns of shape to be distinguished between the different groups (geographical origin of specimens and dietary habits), these relationships appeared more complex when the same analyses were reproduced section by section. In particular, the relationships were in line with the 'cross - section location' analyses and strengthen the hypothesis of a symphysis section

# 4. Etude comparative en morphométrie géométrique

**Table 10**

Results of the Generalized Goodall F-Test, pairwise comparison with RRPP and morphological disparity pairwise comparison in each section to test the impact of the geographical origin and dietary habits on the cortical shapes.

Symph section					
<b>Generalized Goodall F-Test</b>					
ORIGIN	F <sup>a</sup>	df <sup>a</sup>		p	
CULTURE - DIET	2.1148	4 - 58		0.007 **	
<b>Pairwise comparison RRPP</b>					
Bòbila Madurell vs La Granède	d <sup>c</sup>	UCL (95%) <sup>d</sup>	Z <sup>e</sup>	p <sup>f</sup>	p(FDR) <sup>g</sup>
La Granède vs SLAV	0.09162323	0.0776183	2.2544324	0.011 *	0.220
Neolithic farmers vs Medieval farmers	0.18964795	0.1814556	1.8053065	0.035 *	0.220
	0.09007786	0.07609683	2.3391626	0.009 **	0.112
<b>Morphological disparity</b>					
All pairwise	Diff <sup>h</sup>			p	
				> 0.05	
<b>RP3RP4 SECTION</b>					
<b>Generalized Goodall F-Test</b>					
ORIGIN	F	df		p	
CULTURE - DIET	3.4234	6 - 59		< 0.001 ***	
<b>Pairwise comparison RRPP</b>					
Ammassalik vs Bòbila Madurell	d	UCL (95%)	Z	p	p(FDR)
Ammassalik vs Can Gambùs	0.12947764	0.12707389	1.7031117	0.043 *	0.096
Ammassalik vs La Granède	0.17414953	0.13807789	2.5796969	< 0.001 ***	0.003 **
Ammassalik vs Mirgissa	0.16575383	0.12765076	2.6795305	< 0.001 ***	0.003 **
Ammassalik vs SLAV	0.18870340	0.13641747	2.7886394	< 0.001 ***	0.003 **
Bòbila Madurell vs La Granède	0.27759967	0.16761594	3.5090441	< 0.001 ***	0.003 **
Bòbila Madurell vs Mirgissa	0.06910778	0.05037829	2.9134979	< 0.001 ***	0.003 **
Bòbila Madurell vs SLAV	0.07815399	0.06690933	2.1963933	0.009 **	0.024 *
Can Gambùs vs SLAV	0.17549504	0.12426027	2.9112892	< 0.001 ***	0.003 **
La Granède vs SLAV	0.15810036	0.14168775	2.0608277	0.019 *	0.046 *
Mirgissa vs SLAV	0.19206938	0.12457479	3.3958881	< 0.001 ***	0.003 **
Hunter-gatherers vs Chalcolithic-Bronze farmers	0.16999010	0.13305518	2.5622176	0.004 **	0.012 *
Hunter-gatherers vs Nubian farmers	0.23787814	0.15250308	3.13445616	< 0.001 ***	0.004 **
Hunter-gatherers vs Medieval farmers	0.14136817	0.11475986	2.45040317	0.002 **	0.005 **
Neolithic farmers vs Chalcolithic-Bronze farmers	0.11812341	0.10311532	2.11297899	0.015 *	0.023 *
Neolithic farmers vs Nubian farmers	0.17549504	0.12426027	2.91128921	< 0.001 ***	0.004 **
Neolithic farmers vs Medieval farmers	0.07815399	0.06690933	2.19639329	0.009 **	0.016 *
Chalcolithic-Bronze farmers vs Nubian farmers	0.06316693	0.04830667	2.66940493	0.002 **	0.005 **
Chalcolithic-Bronze farmers vs Medieval farmers	0.16999010	0.13305518	2.56221757	0.004 **	0.008 **
	0.18516167	0.12318574	3.24462939	< 0.001 ***	0.004 **
<b>Morphological disparity</b>					
La Granède vs Mirgissa	Diff			p	p(FDR)
La Granède vs SLAV	0.005419783			0.035 *	0.389
Medieval farmers vs Nubian farmers	0.009758592			0.045 *	0.389
	0.006044971			0.033 *	0.375
<b>RP4RM1 SECTION</b>					
<b>Generalized Goodall F-Test</b>					
ORIGIN	F	df		p	
CULTURE - DIET	1.8609	5 - 56		0.039 *	
<b>Pairwise comparison RRPP</b>					
Ammassalik vs Bòbila Madurell	d	UCL (95%)	Z	p	
Ammassalik vs Can Gambùs	0.11973287	0.11219774	1.91812068	0.022 *	
Ammassalik vs La Granède	0.16244992	0.12987748	2.63423085	0.004 **	
Ammassalik vs Mirgissa	0.12683255	0.11190499	2.24516335	0.009 **	
Bòbila Madurell vs La Granède	0.14521488	0.11843449	2.58434884	0.003 **	
Hunter-gatherers vs Nubian farmers	0.04711947	0.04482919	1.84043833	0.030 *	
Hunter-gatherers vs Medieval farmers	0.10545865	0.10351462	1.72351290	0.041 *	
Neolithic farmers vs Medieval farmers	0.09337697	0.09147037	1.69587640	0.041 *	
	0.04624959	0.04365234	1.94187300	0.026 *	
<b>Morphological disparity</b>					
All pairwise	Diff			p	
				> 0.05	
<b>RM1RM2 SECTION</b>					
<b>Generalized Goodall F-Test</b>					
ORIGIN	F	df		p	
CULTURE - DIET	1.6594	5 - 53		0.016 *	
<b>Pairwise comparison RRPP</b>					
Ammassalik vs Bòbila Madurell	d	UCL (95%)	Z	p	
Ammassalik vs La Granède	0.13204562	0.12730214	1.81313218	0.032 *	
Ammassalik vs Mirgissa	0.15849807	0.12689621	2.65666872	< 0.001 ***	
Hunter-gatherers vs Medieval farmers	0.16993290	0.13878367	2.58463834	< 0.001 ***	
Hunter-gatherers vs Nubian farmers	0.12681973	0.10758993	2.344854	0.008 **	
	0.13842708	0.11928953	2.193273	0.017 *	
<b>Morphological disparity</b>					
Bòbila Madurell vs Can Gambùs	Diff			p	
	0.00793311			0.042 *	
<b>RM2RM3 SECTION</b>					
<b>Generalized Goodall F-Test</b>					
ORIGIN	F	df		p	
CULTURE - DIET	1.7541	6 - 56		0.007 **	
<b>Pairwise comparison RRPP</b>					
Ammassalik vs Bòbila Madurell	d	UCL (95%)	Z	p	
Ammassalik vs Can Gambùs	2.3722	4 - 58		0.002 **	
Ammassalik vs La Granède	0.15634558	0.15012556	1.76269976	0.036 *	
Ammassalik vs Mirgissa	0.20558647	0.16792716	2.42289716	0.004 **	
	0.16734889	0.14553914	2.14757454	0.019 *	
	0.18514793	0.15898807	2.26087155	0.013 *	

(continued on next page)



Table 10 (continued)

Symph section				
Bòbila Madurell vs La Granède	0.06826379	0.06248678	2.03881295	0.019 *
Hunter-gatherers vs Neolithic farmers	0.15752893	0.12693551	2.38141531	0.009 **
Hunter-gatherers vs Nubian farmers	0.18212117	0.13659997	2.74785423	0.003 **
Hunter-gatherers vs Medieval farmers	0.17027823	0.12265088	2.90978953	0.004 **
Neolithic farmers vs Medieval farmers	0.06904176	0.06120202	2.13985116	0.011 *
<b>Morphological disparity</b>	<b>Diff</b>			<b>p</b>
Bòbila Madurell vs La Granède	0.00710940			0.016 *
Can Gambús vs La Granède	0.00987506			0.043 *
Hunter-gatherers vs Medieval farmers	0.01293263			0.017 *
Neolithic farmers vs Medieval farmers	0.00608940			0.032 *

Significance levels: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

<sup>a</sup> F-statistic to assess if there is a significant difference among the means with ordinary least squares method

<sup>b</sup> Degrees of freedom: the first value corresponds to the degrees of freedom of the tested variable, the second value corresponds to the degrees of freedom of the residuals

<sup>c</sup> pairwise distance between the least square means of the different groups

<sup>d</sup> Upper confidence limit interval at 95%

<sup>e</sup> Z-score, standard deviation from the mean

<sup>f</sup> p-values –<sup>7</sup> corrected p-values with False Discovery Rate method

<sup>h</sup> Pairwise absolute differences between variances

predominantly influenced by individual factors, and intermediate sections of the corpus (from first premolar to second premolar) predominantly influenced by 'group' factors. The potential to distinguish the relative role of the genetic component and the dietary habits component in the cortical mandibular shape apposition is challenging and requires further investigation, notably with larger and more balanced samples. Such future studies could be conducted with similar methods as those proposed here, focusing on specific sections since we identified several different potentials 'rules' of apposition in each section.

#### Funding sources and Acknowledgements

The present work was supported by ANCOR funding and the interdisciplinary policy of the University of Bordeaux. The research was supported by the EVODIBIO team (PACEA, UMR 5199, University of Bordeaux).

The study received financial support from the French government in the framework of the University of Bordeaux's IdEx "Investments for the Future" programme/GPR Human Past.

The authors would like to thank the *Museum de Sabadell* (Sabadell, Spain), the *Museum National d'Histoire Naturelle* (Paris, France) and the *Ostéothèque de Pessac* for granting us access to their collections.

#### Author contribution

The authors confirm that they all contributed significantly to the production of this manuscript.

#### Funding sources

This work was supported by ANCOR funding and inter-disciplinary politic from the university of Bordeaux. This work was supported by EVODIBIO team (PACEA, UMR 5199, university of Bordeaux).

This study received financial support from the French government in the framework of the university of Bordeaux's IdEx "Investments for the Future" program / GPR Human Past.

#### CRediT authorship contribution statement

**Elsa Garot:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Supervision, Methodology, Formal analysis, Conceptualization. **Nicolas Vanderesse:** Writing – review & editing, Methodology. **Pierre-Hadrien Decaup:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Resources, Project administration, Methodology, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Christine Couture:**

Writing – review & editing, Visualization, Validation, Supervision, Methodology, Formal analysis, Conceptualization.

#### Declaration of Competing Interest

The authors declare the absence of any conflict of interest.

#### Appendix A. Supporting information

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.archoralbio.2024.105938.

#### References

- Adams, D.C., Collyer, M., Kaliontzopoulou, A., Sherratt, E., 2016. geomorph: Software for geometric morphometric analyses.
- Adams, D. C., & Collyer, M. L. (2018). Phylogenetic ANOVA: group-clade aggregation, biological challenges, and a refined permutation procedure. *Evolution*, 72, 1204–1215. <https://doi.org/10.1111/evo.13492>
- AlQahtani, S. J., Hector, M. P., & Liversidge, H. M. (2010). Brief communication: The London atlas of human tooth development and eruption. *American Journal of Physical Anthropology*, 142, 481–490. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21258>
- Antón, S. C., Carter-Menn, H., & DeLeon, V. B. (2011). Modern human origins: Continuity, replacement, and masticatory robusticity in Australasia. *Journal of Human Evolution*, 60, 70–82. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2010.08.004>
- Baken, E. K., Collyer, M. L., Kaliontzopoulou, A., & Adams, D. C. (2021). geomorph v4.0 and gmShiny: Enhanced analytics and a new graphical interface for a comprehensive morphometric experience. *Methods in Ecology and Evolution*, 12, 2355–2363. <https://doi.org/10.1111/2041-210X.13723>
- Beckett, S., & Lovell, N. C. (1994). Dental disease evidence for agricultural intensification in the Nubian C-Group. *International Journal of Osteoarchaeology*, 4, 223–239. <https://doi.org/10.1002/oa.1390040307>
- Bejdová, Š., Dupej, J., Velemínský, P., Poláček, L., & Velemínská, J. (2021). Facial skeleton morphology: does it reflect social stratification in an Early Mediaeval population from Great Moravia (ninth–tenth century AD, Czech Republic)? *Archaeological and Anthropological Sciences*, 13, 52. <https://doi.org/10.1007/s12520-021-01298-0>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B (Methodology)*, 57, 289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Berbesque, J. C., Marlowe, F. W., Pawn, I., Thompson, P., Johnson, G., & Mabulla, A. (2012). Sex differences in Hadza dental wear patterns: a preliminary report. *Human Nature*, 23, 270–282. <https://doi.org/10.1007/s12110-012-9145-9>
- Billy, G. (1981). Affinités morphologiques entre anciennes populations d'Égypte et de Nubie. *Bull Mem Soc Anthropol Paris*, 8, 265–272. <https://doi.org/10.3406/bmsap.1981.3828>
- Billy, G. (1977). Population changes in Egypt and Nubia. *Journal of Human Evolution*, 6, 697–704. [https://doi.org/10.1016/S0047-2484\(77\)80096-1](https://doi.org/10.1016/S0047-2484(77)80096-1)
- Billy, G. (1975). Les grands courants du peuplement égypto-nubien jusqu'à l'époque romaine. *L'anthropologie*, 79, 629–657.
- Blakely, R. L., & Beck, L. (1984). Tooth-tool use versus dental mutilation: A case study from the prehistoric southeast. *Midcontinental Journal of Archaeology*, 9, 269–284.
- Bonfiglioli, B., Mariotti, V., Facchini, F., Belcastro, M. G., & Condemi, S. (2004). Masticatory and non-masticatory dental modifications in the epipalaeolithic

## 4. Etude comparative en morphométrie géométrique

- necropolis of Taforal (Morocco). *International Journal of Osteoarchaeology*, 14, 448–456. <https://doi.org/10.1002/oa.726>
- Bookstein, F. L. (1997). Landmark methods for forms without landmarks: morphometrics of group differences in outline shape. *Med Image Anal*, 1, 225–243. [https://doi.org/10.1016/S1361-8415\(97\)85012-8](https://doi.org/10.1016/S1361-8415(97)85012-8)
- Bookstein, F. L. (1992). *Morphometric Tools for Landmark Data: Geometry and Biology*. Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511573064>
- Boren, S., Slice, D., & Thomas, G. (2019). Morphometric analysis of shape differences in Windover and Point Hope archaic human mandibles. *American Journal of Anthropology*, 168, 119–130. <https://doi.org/10.1002/ajpa.23728>
- Brown, T., & Molnar, S. (1990). Interproximal grooving and task activity in Australia. *American Journal of Anthropology*, 81, 545–553. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330810410>
- Brůžek, J. (2002). A method for visual determination of sex, using the human hip bone. *American Journal of Anthropology*, 117, 157–168. <https://doi.org/10.1002/ajpa.10012>
- Brůžek, J., Santos, F., Dutailly, B., Murail, P., & Cunha, E. (2017). Validation and reliability of the sex estimation of the human os coxae using freely available DSP2 software for bioarchaeology and forensic anthropology. *American Journal of Anthropology*, 164, 440–449. <https://doi.org/10.1002/ajpa.23282>
- Carey, E. c, Gardiner, A. t c, Adams, R. j, Farnell, D. j j, Claydon, N. c, & Thomas, D. w (2021). The effects of age and sex on mandibular bone graft donor sites. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 135, 282–293. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2022.09.006>
- Carlson, D. S., & Van Gerven, D. P. (1977). Masticatory function and post-Pleistocene evolution in Nubia. *American Journal of Anthropology*, 46, 495–506. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330460316>
- Chen, H., Liu, Z., Hu, X., Wu, B., & Gu, Y. (2021). Comparison of mandibular cross-sectional morphology between Class I and Class II subjects with different vertical patterns: based on CBCT images and statistical shape analysis. *BMC Oral Health*, 21, 238. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01591-3>
- Collyer, M. L., & Adams, D. C. (2018). RRRP: An R package for fitting linear models to high-dimensional data using residual randomization. *Methods in Ecology and Evolution*, 9, 1772–1779. <https://doi.org/10.1111/2041.210X.13029>
- Collyer, M. L., Sekora, D. J., & Adams, D. C. (2015). A method for analysis of phenotypic change for phenotypes described by high dimensional data. *Heredity*, 115, 357–365. <https://doi.org/10.1038/hdy.2014.75>
- Colombo, A., Comte, F., Deguillou, M.-F., Pruvost, M., Pemonge, M.-H., Naji, S., Saint-Pierre, C., 2020. De l’os au visage: portrait de trois individus de la Granède (V e - X e s. ap. J. C.). *Cahiers d’archéologie aveyronnaise*.
- Coquerelle, M., Bookstein, F. L., Braga, J., Halazonetis, D. J., Weber, G. W., & Mitteroecker, P. (2011). Sexual dimorphism of the human mandible and its association with dental development. *American Journal of Botany*, 145, 192–202. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21485>
- Daegling, D. J. (2007). Relationship of bone utilization and biomechanical competence in hominoid mandibles. *Archives of Oral Biology*, 52, 51–63. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2006.07.002>
- Daegling, D. J., & Grine, F. E. (1991). Compact bone distribution and biomechanics of early hominid mandibles. *American Journal of Anthropology*, 86, 321–339. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330860302>
- Davies, T. G. H., & Pedersen, P. O. (1955). The degree of attrition of the deciduous teeth and first permanent molars of primitive and urbanised Greenland natives. *British Dental Journal*, 99, 35–43.
- Decaup, P.-H., Couture, C., & Garot, E. (2023). Is the distribution of cortical bone in the mandibular corpus and symphysis linked to loading environment in modern humans? A systematic review. *Archives of Oral Biology*, 152, Article 105718. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2023.105718>
- Demes, B., Preuschoft, H., & Wolff, J. E. A. (1984). Stress-strength relationships in the mandibles of hominoids. In D. J. Chivers, B. A. Wood, & A. Bilsborough (Eds.), *Food Acquisition and processing in primates* (pp. 369–390). Boston, MA: Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-5244-1\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-5244-1_16)
- Díaz Navarro, S., García González, R., Giroto, N., & Haber Uriarte, M. (2023). New insight into prehistoric craft specialisation. Tooth-tool use in the Chalcolithic burial site of Camino del Molino, Murcia, SE Spain. *Journal of Archaeological Science: Reports*, 50, Article 104066. <https://doi.org/10.1016/j.jasrep.2023.104066>
- Estalrich, A., & Rosas, A. (2015). Division of labor by sex and age in Neandertals: an approach through the study of activity-related dental wear. *Journal of Human Evolution*, 80, 51–63. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2014.07.007>
- Fages, G., Courtaud, P., 1996. L’Abri sépulcral du Sot de la Vogne, Causse Méjean, Montbrun, Lozère, n° site 48–101.002.P. Rapport de Fouille, DRAC Toulouse.
- Farnsworth, D., Rossouw, P. E., Ceen, R. F., & Buschang, P. H. (2011). Cortical bone thickness at common miniscrew implant placement sites. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 139, 495–503. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2009.03.057>
- Fedorov, A., Beichel, R., Kalpathy-Cramer, J., Finet, J., Fillion-Robin, J.-C., Pujol, S., Bauer, C., Jennings, D., Fennessy, F., Sonka, M., Buatti, J., Aylward, S., Miller, J. V., Pieper, S., & Kikinis, R. (2012). 3D slicer as an image computing platform for the quantitative imaging network. *MMagnetic Resonance Imaging*, 30, 1323–1341. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001>
- Fontanals-Coll, M., Subirà, M. E., Bonilla, M. D.-Z., Duboscq, S., & Gibaja, J. F. (2015). Investigating palaeodietary and social differences between two differentiated sectors of a Neolithic community, La Bòbila Madurell-Can Gambús (north-east Iberian Peninsula). *Journal of Archaeological Science: Reports*, 3, 160–170. <https://doi.org/10.1016/j.jasrep.2015.06.013>
- Footo, M. (1993). Contributions of individual taxa to overall morphological disparity. *Paleobiology*, 19, 403–419.
- Formicola, V., & Gianecchini, M. (1999). Evolutionary trends of stature in Upper Paleolithic and Mesolithic Europe. *Journal of Human Evolution*, 36, 319–333. <https://doi.org/10.1006/jhev.1998.0270>
- Fukase, H., & Suwa, G. (2008). Growth-related changes in prehistoric Jomon and modern Japanese mandibles with emphasis on cortical bone distribution. *American Journal of Anthropology*, 136, 441–454. <https://doi.org/10.1002/ajpa.20828>
- Galland, M., Van Gerven, D. P., Von Cramon-Taubadel, N., & Pinhasi, R. (2016). 11,000 years of craniofacial and mandibular variation in Lower Nubia. *Scientific Reports*, 6, Article 31040. <https://doi.org/10.1038/srep31040>
- Gessain, R. (1974). La stature des Ammassaliniut en 1935 et 1965-1966. *Bull Mem Soc Anthropol Paris*, 2, 103–107. <https://doi.org/10.3406/bmsap.1974.2110>
- Gessain, R. (1969). *Ammassalik: ou La civilisation obligatoire*. Flammarion.
- Gessain, R., & Perez, M. (1936). Rapport préliminaire de l’expédition française transgroenland, 1936. *Journal Délégit Louisiana société des américanistes*, 28, 408–418.
- Gillet, C., Costa-Mendes, L., Rérolle, C., Telmon, N., Maret, D., & Savall, F. (2020). Sex estimation in the cranium and mandible: A multislice computed tomography (MSCT) study using anthropometric and geometric morphometry methods. *International Journal of Legal Medicine*, 134, 823–832. <https://doi.org/10.1007/s00414-019-02203-0>
- Gunca, M., Gunacar, D. N., Kose, T. E., & Beser, B. (2023). Evaluation of trabecular bone and mandibular cortical thickness in adults with different vertical facial types. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 135, 282–293. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2022.09.006>
- Goodall, C. (1991). Procrustes methods in the statistical analysis of shape. *Journal of Royal Statistical Society Series B Methodology*, 53, 285–321. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1991.tb01825.x>
- Goyushov, S., Dursun, E., & Tözüm, T. F. (2020). Mandibular cortical indices and their relation to gender and age in the cone-beam computed tomography. *Dentomaxillofacial Radiology*, 49, 20190210. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20190210>
- Gunz, P., & Mitteroecker, P. (2013). Semilandmarks: a method for quantifying curves and surfaces. *Hystrix*, 24, 103–109. <https://doi.org/10.4404/hystrix.24.1.6292>
- Halawa, A. (2023). Influence of the traditional food culture of Ancient Egypt on the transition of cuisine and food culture of contemporary Egypt. *Journal of Ethnic Foods*, 10, 11. <https://doi.org/10.1186/s42779-023-00177-4>
- Herscher, E., Goude, G., Lisfranc, R., Forest, V., & Vermeulen, C. (2013). Pratiques alimentaires au Bronze ancien en Auvergne: Essai de restitution par l’analyse isotopique. *Préhistoires Méditerranéennes*. <https://doi.org/10.4000/pm.782>
- Holmes, M. A., & Ruff, C. B. (2011). Dietary effects on development of the human mandibular corpus. *American Journal of Anthropology*, 145, 615–628. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21554>
- Holton, N. E., Bonner, L. L., Scott, J. E., Marshall, S. D., Franciscus, R. G., & Southard, T. E. (2015). The ontogeny of the chin: an analysis of allometric and biomechanical scaling. *Journal of Anatomy*, 226, 549–559. <https://doi.org/10.1111/joa.12307>
- Holton, N. E., Franciscus, R. G., Ravosa, M. J., & Southard, T. E. (2014). Functional and morphological correlates of mandibular symphyseal form in a living human sample. *American Journal of Anthropology*, 153, 387–396. <https://doi.org/10.1002/ajpa.22437>
- Hoover, K. C., & Williams, F. L. (2016). Variation in regional diet and mandibular morphology in prehistoric Japanese hunter-gatherer-fishers. *Quaternary International*, 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.quaint.2015.01.030>
- Hylander, W. L. (1979). The functional significance of primate mandibular form. *Journal of Morphology*, 160, 223–240. <https://doi.org/10.1002/jmor.1051600208>
- Iacumin, P., Bocherens, H., Chaix, L., & Mariotti, A. (1998). Stable Carbon and Nitrogen Isotopes as Dietary Indicators of Ancient Nubian Populations (Northern Sudan). *Journal of Archaeological Science*, 25, 293–301. <https://doi.org/10.1006/jasc.1997.0206>
- Jiménez Brobeil, S. A., Charisi, D., Laffranchi, Z., Maroto Benavides, R. M., Delgado Huertas, A., & Milella, M. (2021). Sex differences in diet and life conditions in a rural Medieval Islamic population from Spain (La Torreçilla, Granada): An isotopic and osteological approach to gender differentiation in al-Andalus. *American Journal of Anthropology*, 175, 794–815. <https://doi.org/10.1002/ajpa.24277>
- Jordana, X., Malgosa, A., Casté, B., & Tornero, C. (2019). Lost in transition: the dietary shifts from Late Antiquity to the Early Middle Ages in the North Eastern Iberian Peninsula. *Archaeological and Anthropological Sciences*, 11, 3751–3763. <https://doi.org/10.1007/s12520-019-00777-9>
- Jung, S., Yun, H., Chung, C. H., Kim, K., & Chang, Y. (2022). A computed tomography-based analysis of the structure of the mandible according to age and sex. *AArchives of Craniofacial Surgery*, 23, 103–110. <https://doi.org/10.7181/aacs.2022.00150>
- Kaifu, Y. (1997). Changes in mandibular morphology from the Jomon to modern periods in eastern Japan. *American Journal of Anthropology*, 104, 227–243. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8644\(199710\)104:2<227::AID-AJPA9>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8644(199710)104:2<227::AID-AJPA9>3.0.CO;2-V)
- Kanazawa, E., & Kasai, K. (1998). Comparative study of vertical sections of the jomon and modern Japanese mandibles. *Anthropological Science*, 106, 107–118. [https://doi.org/10.1537/ase.106.Supplement\\_107](https://doi.org/10.1537/ase.106.Supplement_107)
- Katz, D. C., Grote, M. N., & Weaver, T. D. (2017). Changes in human skull morphology across the agricultural transition are consistent with softer diets in preindustrial farming groups. *Proceedings of the National Academy Science United States A*, 114, 9050–9055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1702586114>
- López-Costas, O., & Alexander, M. (2019). Paleodiet in the Iberian Peninsula: exploring the connections between diet, culture, disease and environment using isotopic and osteoarchaeological evidence. *Archaeological and Anthropological Sciences*, 11, 3653–3664. <https://doi.org/10.1007/s12520-019-00886-5>

## 4. Etude comparative en morphométrie géométrique

- Lorkiewicz, W. (2011). Nonalimentary tooth use in the neolithic population of the Lengyel culture in central Poland (4600–4000 BC). *American Journal of Anthropology*, 144, 538–551. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21435>
- Mays, S. (2015). Mandibular morphology in two archaeological human skeletal samples from northwest Europe with different masticatory regimes. *Homo*, 66, 203–215. <https://doi.org/10.1016/j.jchb.2014.12.001>
- Mitteroecker, P., & Gunz, P. (2009). Advances in geometric morphometrics. *Evolutionary Biology*, 36, 235–247. <https://doi.org/10.1007/s11692-009-9055-x>
- Molnar, P. (2008). Dental wear and oral pathology: Possible evidence and consequences of habitual use of teeth in a Swedish Neolithic sample. *American Journal of Anthropology*, 136, 423–431. <https://doi.org/10.1002/ajpa.20824>
- Mutail, P., Brůžek, J., Houët, F., & Cunha, E. (2005). DSP: A tool for probabilistic sex diagnosis using worldwide variability in hip-bone measurements. *Bull Men Soc Anthropol Paris*, 17, 167–176. <https://doi.org/10.4000/bmsap.1157>
- Nagurka, M. L., & Hayes, W. C. (1980). An interactive graphics package for calculating cross-sectional properties of complex shapes. *J Biomech*, 13, 59–64. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(80\)90008-1](https://doi.org/10.1016/0021-9290(80)90008-1)
- Ono, A., Motoyoshi, M., & Shimizu, N. (2008). Cortical bone thickness in the buccal posterior region for orthodontic mini-implants. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 37, 334–340. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2008.01.005>
- Paschetta, C., de Azevedo, S., Castillo, L., Martínez-Abadías, N., Hernández, M., Lieberman, D. E., & González-José, R. (2010). The influence of masticatory loading on craniofacial morphology: A test case across technological transitions in the Ohio valley. *American Journal of Anthropology*, 141, 297–314. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21151>
- Paschetta, C., De Azevedo, S., González, M., Quinto-Sánchez, M., Cintas, C., Varela, H., Gómez Valdés, J., Sánchez-Mejorada, G., & González José, R. (2016). Shifts in subsistence type and its impact on the human skull's morphological integration. *American Journal of Biology*, 28, 118–128. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22746>
- Pearson, O. M. (2000). Activity, climate, and postcranial: Implications for modern human origins and scenarios of. *Current Anthropology*, 41, 569–607. <https://doi.org/10.1086/317382>
- Pedersen, P. O. (1947). Dental investigations of greenland eskimos. *Proceedings of Royal Society of Medicine*, 40, 726–732. <https://doi.org/10.1177/003591574704001216>
- Pokhojaev, A., Avni, H., Sella-Tunis, T., Sarig, R., & May, H. (2019). Changes in human mandibular shape during the Terminal Pleistocene-Holocene Levant. *Scientific Report*, 9, 8799. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45279-9>
- Quiles, D., Rohr, V., Joly, K., Lhuillier, S., Ogereau, P., Martin, A., Bazile, F., & Vernet, J.-L. (2002). Les feux préhistoriques holocènes en montagne sub méditerranéenne: premiers résultats sur le Causse Méjean (Lozère, France). *Comptes Rendus Palevol*, 1, 59–65. [https://doi.org/10.1016/S1631-0683\(02\)00010-6](https://doi.org/10.1016/S1631-0683(02)00010-6)
- R Core Team. (2023). R: A language and environment for statistical computing.
- Rando, C., Hillson, S., & Antoine, D. (2014). Changes in mandibular dimensions during the mediaeval to post-mediaeval transition in London: a possible response to decreased masticatory load. *Archives of Oral Biology*, 59, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.10.001>
- Revell, L. J. (2009). Size-correction and principal components for interspecific comparative studies. *Evolution*, 63, 3258–3268. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2009.00804.x>
- Robert Lamblin, J. (1988). La transition démographique à Ammassalik (Groenland oriental). *Bull Men Soc Anthropol Paris*, 5, 267–287. <https://doi.org/10.3406/bmsap.1988.1683>
- Rohlf, F. J. (1999). Shape statistics: Procrustes superimpositions and tangent spaces. *Journal of Classification*, 16, 197–223. <https://doi.org/10.1007/s003579900054>
- Rohlf, F. J., & Slice, D. (1990). Extensions of the procrustes method for the optimal superimposition of landmarks. *Systematic Zoology*, 39, 40–59. <https://doi.org/10.2307/2992207>
- Roig, J., & Coll, J. (2011). La necròpolis del neolític mitjà de Can Gambús 1 (Sabadell, Vallès Occ.): nova tipologia dels sepulcres de fossa i pràctiques funeràries durant el IV mil·lenni cal BC a Catalunya. *Cypsel*, 93–122.
- Ruff, C. B. (2005). Mechanical determinants of bone form: insights from skeletal remains. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*, 5, 202–212.
- Ruiz, F., Venezia, P., Ronsivalle, V., Lacagnina, C., Conforte, C., Isola, G., Leonardi, R., & Lo Giudice, A. (2023). Geometric Morphometric Analysis of Mandibular Symphysis Growth between 12 and 15 Years of Age in Class II Malocclusion Subjects. *Life (Basel)*, 13, 543. <https://doi.org/10.3390/life13020543>
- Saint-Pierre, C. (2020). La Granède 1921–2021, célébration d'un centenaire. Approche chronologique du site de hauteur. *Cahiers d'archéologie aveyronnaise*, 33, 97–138.
- Saint-Pierre, C. (2010). Millau, La Granède (Aveyron): une église paléochrétienne anonyme sur un éperon barré. *Archéologie Médiévale*, 28, 181–191. <https://doi.org/10.3406/amime.2010.1924>
- Saint-Pierre, C., Colombo, A., Duval, C., Scrinzi, M., Lagarrigue, P., Legendre, S., & Marty, G. (2010). Fouille programmée, opération triennale 2007/2009, La Granède, Millau (12): Rapport complémentaire 2010. *Service départemental d'archéologie Délelôtt l'Aveyron, SRA Midi-Pyrénées, Toulouse* (Volume 1., 384.
- Saint-Pierre, C., Comes, E., Girard, P.-E., Naji, S., & Scrinzi, M. (2012). La Granède (Millau, Aveyron), Église paléochrétienne et espace funéraire. Opération de fouille programmée annuelle 2012. *Service départemental d'archéologie Délelôtt l'Aveyron, SRA Midi-Pyrénées, Toulouse*, 134.
- Saint-Pierre, C., Naji, S., Duval, C., Scrinzi, M., Lagarrigue, P., Legendre, S., Marty, G., 2011. La Granède, Millau, Aveyron, Église paléochrétienne et espace funéraire. Opération de fouille programmée annuelle 2011. *Service départemental d'archéologie de l'Aveyron, SRA Midi-Pyrénées, Toulouse* 311.
- Schneider, C. A., Rasband, W. S., & Eliceiri, K. W. (2012). NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods*, 9, 671–675. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2089>
- Schneider, S., Gandhi, V., Upadhyay, M., Allareddy, V., Tadinada, A., & Yadav, S. (2020). Sex, growth pattern, and growth status-related variability in maxillary and mandibular buccal cortical thickness and density. *Korean Journal of Orthodontol*, 50, 108. <https://doi.org/10.4041/kjod.2020.50.2.108>
- Schrader, S. A. (2022). The embodiment of colonial strategy: Osteoarthritis in ancient Nubia. *International Journal of Osteoarchaeology*, 32, 746–758. <https://doi.org/10.1002/oa.3098>
- Schulz, P. D. (1977). Task activity and anterior tooth grooving in prehistoric California Indians. *American Journal of Anthropology*, 46, 87–91. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330460112>
- Sella-Tunis, T., Pokhojaev, A., Sarig, R., O'Higgins, P., & May, H. (2018). Human mandibular shape is associated with masticatory muscle force. *Scientific Reports*, 8, 6042. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24293-3>
- Smith, H. F. (2011). The role of genetic drift in shaping modern human cranial evolution: A test using microevolutionary modeling. *International Journal of Evolutionary Biology*, 2011, Article 145262. <https://doi.org/10.4061/2011/145262>
- Smith, H. F. (2009). Which cranial regions reflect molecular distances reliably in humans? Evidence from three-dimensional morphology. *American Journal of Human Biology*, 21, 36–47. <https://doi.org/10.1002/ajhb.20805>
- Stansfield, E., Evtcev, A., & O'Higgins, P. (2018). Can diet be inferred from the biomechanical response to simulated biting in modern and pre-historic human mandibles? *Journal of Archaeological Science: Reports*, 22, 433–443. <https://doi.org/10.1016/j.jasrep.2018.07.019>
- Stock, J. t (2006). Hunter-gatherer postcranial robusticity relative to patterns of mobility, climatic adaptation, and selection for tissue economy. *American Journal of Anthropology*, 131, 194–204. <https://doi.org/10.1002/ajpa.20398>
- Swasty, D., Lee, J., Huang, J. C., Maki, K., Gansky, S. A., Hatcher, D., & Miller, A. J. (2011). Cross sectional human mandibular morphology as assessed in vivo by cone-beam computed tomography in patients with different vertical facial dimensions. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 139, e377–e389. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2009.10.039>
- Teo, K. F., Nor, M. M., Mohamed, A. M., & Pritam, H. M. H. (2022). Geometric morphometric analysis of mandibular symphysis in Class III skeletal base. *Anatomy and Cell Biology*, 55, 433–440. <https://doi.org/10.5115/acb.22.081>
- Toneva, D. H., Nikolova, S. Y., Fileva, N. F., & Zlatareva, D. K. (2023). Size and shape of human mandible: Sex differences and influence of age on sex estimation accuracy. *Legal Medicine*, 65, Article 102322. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2023.102322>
- Toro-Ibaache, V., Ugarte, F., Morales, C., Equyem, A., Aguilera, J., & Astudillo, W. (2019). Dental malocclusions are not just about small and weak bones: Assessing the morphology of the mandible with cross section analysis and geometric morphometrics. *Clinical Oral Investigations*, 23, 3479–3490. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2766-6>
- Touzeau, A., Amiot, R., Blichert-Toft, J., Flandrois, J.-P., Fourel, F., Grossi, V., Martineau, F., Richardin, P., & Lécuyer, C. (2014). Diet of ancient Egyptians inferred from stable isotope systematics. *Journal of Archaeological Science*, 46, 114–124. <https://doi.org/10.1016/j.jas.2014.03.005>
- Turner, C. G., & Cadien, J. D. (1969). Dental chipping in Aleuts, Eskimos and Indians. *American Journal of*, 31, 303–310. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330310305>
- van Eijden, T. M. (2000). Biomechanics of the mandible. *Crit Rev Oral Biol Med*, 11, 123–136. <https://doi.org/10.1177/10454411000110010101>
- Vercoutter, J., 1976. Mirgissa III - Les nécropoles, CNRS, Paris. ed.
- Vercoutter, J., 1975. Mirgissa II - Les nécropoles, CNRS, Paris. ed.
- Vercoutter, J., 1970. Mirgissa I, CNRS, Paris. ed.
- Vercoutter, J. (1966). Trois campagnes de fouilles à Mirgissa en Nubie soudanaise (1963–1966). *Comptes rendus des séances Délelôtt l'Académie des Inscriptions et Belles-Lettres*, 110, 276–283. <https://doi.org/10.3406/crai.1966.11979>
- Vila, A. (1975). La Nécropole du plateau occidental (M.X). In J. Vercoutter (Ed.), *Mirgissa II, Paris* (pp. 31–227).
- Villotte, S., Churchill, S. E., Dutour, O. J., & Henry Gambier, D. (2010). Subsistence activities and the sexual division of labor in the European upper paleolithic and mesolithic: Evidence from upper limb enthesopathies. *Journal of Human Evolu*, 59, 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2010.02.001>
- von Cramon-Taubadel, N. (2011). Global human mandibular variation reflects differences in agricultural and hunter-gatherer subsistence strategies. *Proceedings of the National Academy of Science United States A*, 108, 19546–19551. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113050108>
- Zelditch, M., Swiderski, D., Sheets, H., & Fink, W. (2012). *Geometric Morphometrics of Biologists: A Primer* (2nd ed.). London, UK: Elsevier Academic Press.

## 5. Discussion

L'étude comparative morphologique conduite sur un échantillon de 72 mandibules a confirmé un certain nombre de conclusions proposées dans l'axe I.

Tout d'abord, le postulat de Demes et al. (1984) d'une distribution asymétrique de l'os cortical mandibulaire a pu être observé pour les sections les plus postérieures, notamment celles situées entre la première molaire mandibulaire et la seconde molaire mandibulaire (Decaup et al., 2024). La faible divergence morphologique relevée dans ces sections pourrait, de plus, correspondre à la dimension « universaliste » du postulat biomécanique de Demes et al. (1984). En effet, ce postulat implique l'existence de schémas de déformations biomécaniques communs à l'ensemble des groupes humains et donc liés à l'existence d'une variable de charge commune : en l'occurrence, l'environnement de charge masticatoire. L'asymétrie de distribution de l'os cortical des sections intermédiaires et postérieures du *corpus* mandibulaire pourrait alors être corrélée à la prédominance d'une variable de charge masticatoire commune face aux spécificités des environnements de charges caractérisant les groupes humains et les individus. Les conclusions de l'axe I (Decaup et al., 2023) et les travaux de Gröning et al. (2013) supposent que cette variable de charge masticatoire commune est issue des déformations subies lors de la flexion sagittale et de la torsion du corps mandibulaire lors des activités de mastication. Dans notre échantillon, les effets environnementaux liés aux activités mandibulaires propres à chaque groupe humain s'exprimeraient alors uniquement dans la magnitude de l'asymétrie corticale faciolinguale des sections postérieures et dans le déplacement de certaines insertions musculaires telles que la ligne mylo-hyoïdienne. Ces observations s'accordent avec les précédentes approches morphométriques de la variabilité musculaire mylo-hyoïdienne montrant qu'au moins quatre types d'insertions mandibulaires du muscle mylo-hyoïde peuvent être décrits (rectiligne, courbe, concave et convexe ; Ryu et Kim, 2021). Les insertions mandibulaires mylo-hyoïdiennes courbes seraient notamment significativement plus présentes dans le cadre d'un édentement complet, supposant alors une adaptation relativement rapide de l'os cortical mandibulaire lors d'un déséquilibre fonctionnel entre les étages supérieurs et inférieurs de la mandibule (Ryu et Kim, 2021). L'asymétrie faciolinguale de direction préférentielle des ostéons (cf 1.11) pourrait également être au moins partiellement expliquée par les variations de cet environnement musculaire. Ces constatations doivent cependant être pondérées par l'existence de facteurs de confusion tels que le dimorphisme sexuel (Ryu et Kim,

2021; Yang et al., 2016) ou l'existence de variations anatomiques fréquentes sous forme d'hernies mylo-hyoïdiennes (Engel et al., 1987; Ryu et Kim, 2021).

Ensuite, l'étude morphologique comparative a permis d'observer les phénomènes de compensation de la morphologie externe mandibulaire par apposition d'os cortical décrits par Toro-Ibacache et al. (2019). Ces observations ont notamment pu être réalisées dans les sections intermédiaires du corpus mandibulaire (entre la première molaire mandibulaire et la première prémolaire mandibulaire). Dans ces sections, la réduction de la dimension verticale mandibulaire (entraînant l'apparition d'un morphotype de section « circulaire ») est associée à une distribution périphérique plus importante d'os cortical (Decaup et al., 2024). Au contraire, l'augmentation de la dimension verticale de ces sections mandibulaires (entraînant l'apparition d'un morphotype de section « ovoïde ») est associée à une diminution de la quantité d'os cortical périphérique (Decaup et al., 2024). D'un point de vue biomécanique, l'existence de ces schémas de variabilité morphologique est concordant avec la nécessité de maintenir l'intégralité structurelle osseuse face aux déformations subies dans le cadre d'une flexion sagittale à travers deux stratégies : soit en augmentant la dimension de la section dans l'axe de flexion (morphotype « ovoïde fin ») soit en augmentant la densité de la section (morphotype « circulaire épais »). De la même manière, une distribution d'os cortical éloignée de l'axe central de la section (morphotype « ovoïde fin ») est une stratégie biomécanique cohérente dans le cadre de la préservation de l'intégralité de la structure mandibulaire face aux déformations subies en torsion (Daegling, 2007; Toro-Ibacache et al., 2019; van Eijden, 2000). D'un point de vue évolutif ces stratégies garantissent le maintien d'un ratio positif entre le coût énergétique investi dans la morphogenèse et les impératifs structurels biomécaniques (Daegling, 2007). De tels morphotypes ont déjà pu être mis en avant tant dans le cadre d'une approche morphométrique surfacique de la mandibule humaine en lien avec la composante de force des muscles élévateurs (Sella-Tunis et al., 2018).

Contrairement aux sections corporales intermédiaires, les sections les plus antérieures et les plus postérieures du *corpus* mandibulaire montrent la variabilité morphologique la plus importante de notre échantillon (Decaup et al., 2024). Au niveau des sections postérieures (entre la seconde molaire et la troisième molaire mandibulaire), cette variabilité morphologique s'exprime notamment à travers le déplacement vertical de l'insertion du muscle buccinateur au niveau facial et de l'insertion du muscle mylo-hyoïde au niveau lingual (Decaup et al., 2024). Au-delà d'une variable masticatoire commune en flexion sagittale et torsion décrite pour les sections intermédiaires, ces morphotypes musculaires pourraient donc être plus intensément

liés aux spécificités environnementales de chaque individu au sein de l'échantillon. Le déplacement « fonctionnel » de la ligne d'insertion du muscle buccinateur n'est cependant pas en accord avec les descriptions récentes de cet ensemble musculaire (Iwanaga et al., 2024). En effet, les dissections anatomiques réalisées par Iwanaga et al. (2024) ont montré que la ligne buccinatrice mandibulaire ne recevait pas d'insertions tendineuses buccinatrices au profit d'une insertion musculaire plus postérieure, située sur le tendon conjoint du muscle temporal antérieur profond. La compression jugale buccinatrice généralement décrite dans les mouvements de mastication ne constituerait ainsi qu'un événement secondaire lié à la fonction principale du muscle buccinateur, à savoir la rétraction postérieure de la commissure labiale (Iwanaga et al., 2024). Le déplacement vertical de la ligne buccinatrice, tout comme l'augmentation de la direction préférentielle d'élasticité  $E_3$  dans la région postéro – supérieure mandibulaire (cf 1.13) ne peuvent donc être interprétés que dans le cadre d'une proximité avec l'angle gonial et l'environnement musculaire prédominant des muscles masséters et temporaux (Decaup et al., 2023). La variance morphologique importante inter – groupes et intra – groupes des sections les plus postérieures du corps mandibulaire pourrait alors s'accorder avec la distribution non significativement différente des mesures de l'angle gonial entre les différents groupes de l'échantillon (test de Kruskal – Wallis ;  $\chi^2_{KL} = 4,87 - p = 0,56$ ). Ainsi, si la morphologie des sections les plus postérieures du corps mandibulaire étaient fortement impactées par l'origine géographique (F – test de Goodall généralisé ;  $F = 1,75 - p < 0,01$ ) et les stratégies de subsistances (F – test de Goodall généralisé ;  $F = 2,37 - p < 0,01$ ), la variabilité morphologique au sein de ces groupes pourrait en partie être expliqué par la valeur des angles goniaux, dont la distribution était équivalente entre les différents groupes. Cette hypothèse serait alors appuyée par les résultats de l'axe I montrant une dépendance anatomique entre l'épaisseur de l'os cortical buccal des sections postérieures du corps mandibulaire et la valeur de l'angle gonial (Decaup et al., 2023). Une approche morphométrique intégrant la morphologie tridimensionnelle externe de la mandibule et son anatomie sectionnelle interne permettrait, à terme, de mieux comprendre la prévalence des facteurs modulaires anatomiques sur les facteurs environnementaux.

Les sections symphysaires présentent la variance morphologique la plus importante de l'échantillon (Decaup et al., 2024). Cette variance importante s'exprimait à la fois dans les différences morphologiques inter – individus, à l'image du large spectre morphologique des individus appartenant au groupe des fermiers médiévaux (cf Figure 4 dans Decaup et al., 2024), mais également dans des différences morphologiques inter-groupes marquées. Ainsi, si la

morphologie moyenne des sections symphysaires du groupe des fermiers médiévaux tendait vers des symphyse denses en os cortical et réduites dans leurs dimensions verticales, la morphologie symphysaire moyenne du groupe des fermiers nubien tendait vers un allongement de la dimension verticale et une distribution moins importante d'os cortical périphérique (cf Figure 4 dans Decaup et al., 2024). Dans notre échantillon, les paramètres métriques mandibulaires non discriminants du point de vue des stratégies de subsistance (angle gonial, longueur mandibulaire et hauteur symphysaire) pourraient en partie expliquer les variations morphologiques au sein des différents groupes. Cette hypothèse serait alors également concordante avec les résultats de précédentes publications mettant en avant l'influence des valeurs de l'angle gonial et du morphotype squelettique facial sur la morphologie symphysaire (Ruiz et al., 2023; Teo et al., 2022). L'influence de l'environnement musculaire sur la morphologie externe symphysaire a également été démontrée dans de précédentes publications (Sella-Tunis et al., 2018). Concernant l'angle gonial et le morphotype squelettique facial, les profils hypodivergents seraient corrélés à une augmentation de la dimension verticale symphysaire et une diminution de la composante horizontale (Teo et al., 2022). Au contraire, les profils hyperdivergents seraient corrélés à une diminution de la dimension verticale symphysaire au profit d'une composante horizontale (Teo et al., 2022). Ce gradient morphotypique de l'hyperdivergence vers l'hypodivergence s'accompagnerait d'un renforcement de l'environnement de charge musculaire (Sella-Tunis et al., 2018). L'analyse comparative morphologique intégrée dans cet axe II montre, en outre, que les morphotypes « externes » symphysaires s'accompagnent de modifications morphologiques internes, la diminution de la dimension verticale symphysaire étant généralement compensée par une distribution périphérique plus importante de l'os cortical notamment dans les régions linguales et basales (cf Figure 4 dans Decaup et al., 2024). Ces mécanismes de compensation peuvent alors être expliqués de la même manière que ceux intervenant pour les sections intermédiaires du *corpus* mandibulaire, à savoir le maintien de l'intégrité structurelle face aux déformations subies dans les mouvements de flexion verticale et torsion (Daegling, 2007; Toro-Ibacache et al., 2019; van Eijden, 2000). De manière plus spécifique, l'apposition d'os cortical lingual et basal augmentée dans les morphotypes à dimension verticale diminuée pourrait être interprétée dans le cadre d'un maintien des impératifs biomécaniques face aux mouvements spécifiques de la symphyse tels que le *wishboning* (Decaup et al., 2023; Dobson and Trinkaus, 2002). Cette dernière hypothèse rejoindrait alors l'analyse statistique préliminaire de notre échantillon montrant que les groupes humains étudiés différaient significativement en termes de valeurs

de distance bigoniale (ANOVA ;  $F = 2,43 - p < 0,05$ ), impliquant ainsi des bras de leviers variables et spécifiques aux groupes dans le cadre du *wishboning*.

L'étude comparative morphologique proposée dans cet axe de travail montre ainsi la spécificité biomécanique de chaque section mandibulaire en délimitant notamment **trois régions d'intérêts**. Tout d'abord, **une région symphysaire** caractérisée par une asymétrie faciolinguale de distribution de l'os cortical plus ou moins marquée selon le morphotype de la section et potentiellement liée aux déformations spécifiques individuelles subies dans les mouvements de *wishboning*. Ensuite, une **région intermédiaire prémolo – molaire** dans laquelle les règles de compensation biomécanique et l'influence de l'environnement de charge masticatoire sont les facteurs majeurs de la variabilité morphologique, expliquant alors la moindre variance morphologique de ces sections en raison de l'influence d'une variable de charge commune entre les groupes à savoir la flexion sagittale et la torsion du *corpus* mandibulaire dans les mouvements de mastication. Enfin, une **région postérieure**, au-delà de la seconde molaire mandibulaire, où l'asymétrie faciolinguale et les dynamiques de compensation restent fortes mais sont modulées par des facteurs modulaires anatomiques liées à la proximité de l'angle gonial et de l'environnement mécanique créé par les groupes musculaires élévateurs de la mandibulaire, expliquant alors une plus grande diversité morphologique. Ces trois régions d'intérêts semblent alors suivre la cartographie d'autres paramètres mécaniques relevés dans l'axe I (cf Figure 3), notamment le degré d'anisotropie asymétrique dans la dimension faciolinguale, réparti selon un gradient antéropostérieur ou encore la direction préférentielle ostéonique se verticalisant également selon un gradient antéropostérieur. Dans les sections corporales, l'asymétrie biomécanique mandibulaire suit donc un gradient antéropostérieur, tant du point de vue de ces paramètres morphologiques (distribution de l'os cortical) que de ces propriétés mécaniques. Une approche morphométrique comparative couplant la morphologie tridimensionnelle externe mandibulaire, la morphologie interne corticale et une simulation de l'environnement de charge permettrait de mieux comprendre la part relative des facteurs modulaires anatomiques et des facteurs biomécaniques dans ce gradient d'asymétrie.

L'approche morphométrique comparative au sein de populations du passé présente néanmoins un certain nombre de limites dont certaines, liées à l'estimation d'un niveau de charge passé, ont été discutées dans la partie introductive de cet axe. Le biais taphonomique inhérent à l'étude de certaines collections anthropologiques peut constituer un frein méthodologique fort à l'inclusion dans une analyse comparative. Au sein de notre échantillon, ce biais taphonomique montre que seules 68 % des mandibules incluses permettaient la collecte complète des cinq



paramètres mandibulaires selon les standards de Buikstra et Ubelaker, (1994). Cet indice taphonomique relativement élevé a été compensé par la création de groupes comparatifs par « sections mandibulaires » qui excluaient les régions mandibulaires n'autorisant pas une discrimination complète du contour cortical interne et externe sur les coupes tomographiques. L'analyse statistique par groupes et la création de sous – échantillons peut cependant complexifier l'interprétation des données. L'inclusion de populations du passé dans une étude morphologique comparative présente pourtant l'avantage de créer les conditions d'une comparaison des niveaux de charges estimés à partir de plusieurs paramètres : prévalence des microfractures amélares, analyse topographique de l'usure, reconstruction des régimes alimentaires par analyse isotopique et du contexte archéologique. Bien que ces différents paramètres puissent présenter des biais d'inférences, leur utilisation permet néanmoins la création de groupes « fonctionnels » auxquels seule la spécificité de l'inférence est défailante. Il est important de noter que dans le cadre de notre échantillon, les microfractures amélares mais également la topographie des usures dentaires se sont avérées être des facteurs dépendants des stratégies de subsistance lors de la création des groupes comparatifs (tests de Fisher ;  $p < 0,05$  ;  $p < 0,01$  respectivement). D'un point de vue fonctionnel, cette association s'inscrit dans la relation liant les ressources alimentaires et les paramètres masticatoires cf (1.3). Ainsi, au sein de notre échantillon, la consommation céréalière importante du groupe des agriculteurs néolithiques implique une augmentation du taux de charge et de l'investissement masticatoire par rapport aux groupes des fermiers médiévaux dont la consommation de protéines issus de ressources carnés est plus importante (Decaup et al., 2024). L'inclusion d'individus caractérisés par des activités de *teeth as tools* permet, de la même manière d'inclure l'existence de régimes de déformations inhabituels dans l'échantillon. La création de groupes « fonctionnels » est ainsi possible dans les populations du passé mais nécessiterait, dans le cadre de futures analyses, un meilleur contrôle de la diversité biologique et de la composante génétique des groupes. L'utilisation de populations actuelles dans le cadre d'une analyse comparative paraît alors plus difficile car nécessitant à la fois l'introduction d'une variable de charge comparative non pathologique (plus difficile à obtenir dans un contexte de mondialisation des stratégies de subsistance) mais également la possibilité de collecter des données radiologiques exploitables. La maîtrise de ces biais, inhérents à l'intégration de populations biologiques, est possible dans un cadre théorique simulant l'adaptation aux déformations en l'absence d'un cadre morphologique initial (Gröning et al., 2013). Cette approche par la méthode des éléments finis fait alors l'objet du dernier axe méthodologique de cette recherche.

---

## **AXE III**

**– Modélisation par éléments finis –**

**Influence de l'environnement de charge sur  
la distribution de l'os cortical mandibulaire**

---

L'approche morphométrique présente de nombreux avantages dans le cadre de la compréhension des interactions liant la forme et la fonction biologique (Mitteroecker et Schaefer, 2022). Cependant, son application méthodologique à la comparaison de groupes humains issus de populations du passé présente certaines limites (cf axe II). Certaines de ces limites, telles que les biais taphonomiques, peuvent être partiellement contrôlées, tandis que d'autres liés à la biologie des populations et à la reconstruction des activités passées sont plus difficilement contrôlables. Dans le cadre de notre problématique, l'identification des relations liant la distribution de l'os cortical et l'environnement de charge mandibulaire demeure ainsi imprécise dans le cadre d'une approche morphométrique comparative isolée (cf axe II).

Une approche alternative consiste alors à appréhender la problématique des interactions forme – fonction en biologie, non plus par l'étude comparative des effets de forme mais en modélisant le *stimulus* fonctionnel (Daegling, 2022; Gröning et al., 2013). Cette approche par simulation numérique faisant appel à la méthode des éléments finis, a ainsi permis de mieux documenter les relations liant la morphologie externe de l'os mandibulaire et les stratégies de subsistances (Stansfield et al., 2018a), l'impact fonctionnel de la symphyse mandibulaire humaine moderne (Gröning et al., 2011) ou encore mieux appréhender la question de la spécialisation alimentaire au cours de la macro-évolution de la lignée humaine (Marcé-Nogué et al., 2020). Dans le cadre de notre problématique, les travaux de Gröning et al. (2013) ont notamment permis d'identifier que les déformations en cisaillement et tension occasionnées par la flexion sagittale durant la mastication pouvaient expliquer l'asymétrie faciolinguale de distribution de l'os cortical dans la moitié supérieure du *corpus* postcanin.

La validité de tels modèles présente néanmoins des limites (Daegling, 2022; Merema et al., 2021). En l'absence de standards de modélisations validés, la grande hétérogénéité des modèles publiés que cela soit en termes d'objectifs scientifiques ou de paramètres d'implémentations (propriétés mécaniques, conception du modèle, conditions aux limites, cas de chargement) s'oppose à un nombre très réduits de modèles validés en conditions expérimentales ou *in vivo* (Merema et al., 2021).

Dans ce dernier axe, nous introduirons donc une modélisation de notre problématique par la méthode des éléments finis utilisant des paramètres mécaniques précédemment validés en conditions expérimentales ou *in vivo*. Nous discuterons dans une première partie des critères de validation d'une telle modélisation et des objectifs de développement d'une approche comparative biomécanique par la méthode des éléments finis en Anthropologie biologique et archéologie. Nous présenterons ensuite le développement de ce modèle à travers un projet

d'article soumis à la revue internationale *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. Nous discuterons enfin les résultats de cette modélisation et tenterons d'élaborer un modèle compréhensif de la covariation de distribution de l'os cortical du corpus et de la symphyse avec l'environnement de charge mandibulaire en s'appuyant sur une synthèse des trois axes méthodologiques développés dans cette thèse afin de répondre à la problématique suivante : **« Est ce que la distribution de l'os cortical du *corpus* et de la symphyse mandibulaire covarie avec l'environnement de charge chez les humains modernes ? »**

## 1. Validation de la modélisation : la problématique du passé

La méthode des éléments finis met en jeu la discrétisation mathématique d'un problème physique complexe afin d'en obtenir une solution mathématique (Szabo et Babuska, 2021). L'analyse par éléments finis définit alors l'interprétation des résultats fournis par la méthode des éléments finis (Szabo et Babuska, 2021). Bien que la méthode dispose d'avantages méthodologiques intrinsèques liés au contrôle mathématique des relations de cause à effet lors de l'analyse, la transposition de ces règles mathématiques dans le domaine de la biologie implique des limites liées à l'estimation des paramètres de modélisation et à la transposition des résultats dans des populations biologiquement variables (Berthaume et Kramer, 2021; Hertz, 2021; Richmond et al., 2005).

Dans le cadre de notre problématique, la reproduction de propriétés mécaniques mandibulaires spatialement cohérentes avec la réalité anatomique humaine (décrite dans l'axe I) se heurte notamment à des complexités techniques lors de la modélisation (Hertz, 2021). Dans un contexte archéologique ou anthropologique, la reconstitution d'un environnement musculaire mandibulaire *a posteriori* à partir d'un échantillon osseux implique également une approximation des vecteurs de charges par l'étude des insertions musculaires osseuses (Wroe et al., 2018) pouvant fortement impacter les résultats de l'analyse (Gröning et al., 2012; Stansfield et al., 2018b). En l'absence d'estimation possible du volume musculaire, le choix des magnitudes de forces musculaires fera alors intervenir une approximation basée sur des références humaines actuelles (Ledogar et al., 2016; Wroe et al., 2018) pouvant également impacter les résultats de l'analyse (Gröning et al., 2012; Stansfield et al., 2018b). Enfin, les limitations des systèmes informatiques actuels imposent d'aménager des compromis entre le temps de calcul investi et la complexité des modélisations (Hertz, 2021). Les approximations imposées dans la modélisation d'une problématique par la méthode des éléments finis devraient donc impliquer une validation méthodologique préalable par la reproduction des résultats du cas de chargement en conditions expérimentales *in vitro* ou *in vivo* (Merema et al., 2021). Cette étape de validation sur modèle *in vivo* n'est cependant pas toujours accessible, notamment dans le cas de représentants du genre humain aujourd'hui disparu. L'utilisation de conditions expérimentales *in vitro* (Gröning et al., 2009; Merema et al., 2021) peut alors permettre de valider en partie les résultats de l'analyse modélisée, sans intégrer dans ce processus la complexité de l'environnement biologique. Actuellement, l'existence de modèles

mandibulaires partiellement validés (Gröning et al., 2013; Panagiotopoulou et al., 2020; Ramos et al., 2019; Smith et al., 2021) permet néanmoins de documenter les résultats attendus de la modélisation d'un environnement de charge masticatoire mandibulaire. Ces résultats créent les conditions d'un référentiel commun dans la description du comportement biomécanique mandibulaire au cours d'une mastication unilatérale (Gröning et al., 2013; Smith et al., 2021), tout en confirmant les résultats précédemment constatés sur des modèles animaux (Bouvier et Hylander, 1981b, 1981a; Daegling et Hylander, 1998; Hylander, 1986, 1984, 1979; Hylander et al., 2000, 1998; Hylander et Crompton, 1986; Panagiotopoulou et al., 2020; Ravosa et al., 2000). Ce référentiel commun décrit les déformations mandibulaires subies durant un chargement unilatéral molaire en trois régions : un côté travaillant (correspondant à la région de chargement), un côté non travaillant ou balançant (région controlatérale à la région de chargement) et une région symphysaire (Gröning et al., 2013; Hylander et al., 1998; Koriath et al., 1992; Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021). Côté travaillant, en chargement molaire unilatéral, le *corpus* mandibulaire subit une flexion sagittale positive, une torsion antéropostérieure négative (sous la forme d'une inversion du bord basal), un cisaillement sagittal positif et une flexion transverse latérale ou *wishboning* (Gröning et al., 2013; Hylander et al., 1998; Koriath et al., 1992; Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021). Côté balançant, le *corpus* mandibulaire subit une flexion sagittale négative, un cisaillement sagittal négatif, une torsion antéropostérieure négative (sous la forme d'une éversion du bord basal) et un mouvement de *wishboning* (Gröning et al., 2013; Hylander et al., 1998; Koriath et al., 1992; Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021). La région symphysaire subit enfin une flexion frontale positive, un cisaillement frontal positif, une torsion de transition entre l'inversion et l'éversion du bord basal et l'essentiel du mouvement de *wishboning* (Gröning et al., 2013; Hylander et al., 1998; Koriath et al., 1992; Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021). La reproduction de ce schéma de déformation (pour un résumé graphique cf Figure 1 dans Decaup et al., 2023) constitue alors l'un des principaux objectifs de validation d'un modèle mandibulaire dans les domaines de l'Anthropologie biologique et de l'archéologie.

Au-delà de la reproduction de ce schéma de déformation, une autre méthode de validation partielle de la modélisation peut s'appuyer sur la reproduction d'une résultante de charge « réaliste » au sein du modèle (Gröning et al., 2013; Ichim et al., 2007; Stansfield et al., 2018b). La résultante de force maximale mesurée au niveau de la première molaire mandibulaire du modèle peut ainsi être comparée à des valeurs standards issues d'études sur des populations humaines actuelles (Gröning et al., 2013; Ichim et al., 2007; Stansfield et al., 2018b). La force

maximale moyenne de morsure pour des populations humaines actuelles adultes est comprise entre 292,7 N et 1235 N au niveau des premières molaires mandibulaires (Braun et al., 1995; Dean et al., 1992; Edmonds et Glowacka, 2020; Jabr et al., 2023; Kikuchi et al., 1997; O'Connor et al., 2005; Pruum et al., 1980; Sinn et al., 1996; Tate et al., 1994; van Spronsen et al., 1989; Waltimo et al., 1994; Waugh, 1937). La modélisation d'un environnement de charge masticatoire devrait donc *a minima* pouvoir reproduire ces conditions de charge mesurées en terme de résultante au niveau de la première molaire mandibulaire.

Le choix des paramètres de modélisation peut enfin être évalué par le biais d'une étude de sensibilité (Anderson et al., 2007; Armentani et al., 2010; Gröning et al., 2012; Stansfield et al., 2018b). Une étude de sensibilité permet de quantifier la déviation des résultats d'un modèle en fonction des choix de modélisation, des conditions aux limites appliquées au modèle et des conditions de chargement (Anderson et al., 2007). Des études de sensibilité menées sur des modélisations mandibulaires en éléments finis permettent ainsi de définir quels paramètres peuvent significativement altérer la validité du modèle (Merema et al., 2021). Par exemple, une étude de sensibilité a pu montrer les limites des modèles bidimensionnels face aux modèles tridimensionnels dans le cadre de l'approche biomécanique mandibulaire des primates (Smith et al., 2023). Une autre étude de sensibilité a également pu montrer que le choix d'une simplification d'analyse par modélisation d'une jonction rigide entre les dents et l'os, sans interposition d'un ligament parodontal, pouvait faire varier la magnitude des déformations observées d'environ 40 % (Gröning et al., 2011; Gröning et al., 2012a). De la même manière, la modélisation d'une articulation temporo-mandibulaire simplifiée, dépourvue de disque temporo-mandibulaire, peut faire varier la magnitude des déformations observées d'environ 30 % (Gröning et al., 2012). Le choix d'un comportement élastique ou hyper-élastique du disque articulaire n'influe cependant que peu la sensibilité de la modélisation (Armentani et al., 2010). Enfin, la modification de la direction des vecteurs de forces musculaires peut occasionner une variabilité comprise entre 20 % et 30 % de la magnitude des déformations observées (Gröning et al., 2012) et la variation des conditions de chargement au niveau dentaire peut également entraîner des déviations significatives de ce même paramètre (Sun et al., 2023).

Comme les conditions initiales de modélisation peuvent largement influencer les résultats absolus de l'analyse, Stansfield et al. (2018b) ont proposé que l'utilisation de la méthode des éléments finis dans le cadre de problématiques anthropologiques devrait être limitée à l'obtention de résultats relatifs issus d'une approche comparative. Cette approche garantit alors une utilisation valide de la méthode, tant que les conditions de modélisation sont constantes

---

## 2. Proposition de modélisation par la méthode des éléments finis

---

entre les groupes étudiés (Stansfield et al., 2018b, 2018a). L'utilisation d'une telle méthode a notamment permis de montrer que la résistance à la déformation mandibulaire covariait en partie avec la forme externe et la taille moyenne au sein des populations humaines modernes (Stansfield et al., 2018a). Cependant, l'investissement de calcul et le temps de modélisation nécessaire à la création de modèles valides peuvent limiter les possibilités d'une approche comparative entre modèles semblables. L'application d'une approche globale – locale (Whitcomb, 1991) peut alors créer les conditions de cette approche comparative en permettant la création de multiples modèles locaux divergents couplés à un modèle global unique. En pratique l'approche globale – locale reproduit les conditions aux limites du modèle global dans des modèles locaux et peut alors garantir la comparabilité de ces différents « sous-modèles ». En couplant les résultats d'une approche morphométrique comparative à cette approche globale – locale, il devient alors possible de comparer les effets de la variabilité morphologique des populations étudiées (dans le cas de cette thèse la variabilité de distribution de l'os cortical) sur la direction et la magnitude des déformations et contraintes mécaniques tout en garantissant la comparabilité des analyses par éléments finis « locales » couplées de manière commune aux conditions aux limites d'un modèle global (Stansfield et al., 2018a).

## 2. Proposition de modélisation par la méthode des éléments finis

Dans le cadre d'un futur couplage avec les résultats d'une approche morphométrique, une modélisation globale – locale permet de garantir la comparabilité des résultats obtenus entre les modèles de différentes populations afin de mieux comprendre les interactions liant la distribution de l'os cortical mandibulaire et la résistance aux déformations. Cette proposition de modèle prend la forme d'un projet de publication soumis à la revue internationale *Computer Methods and Programs in Biomedicine*.



### **A new methodology to study mandibular biomechanics combining finite element analysis and global-local approach.**

Pierre-Hadrien Decaup<sup>a,b</sup>, Elsa Garot<sup>a,b</sup>, Christine Couture<sup>a</sup>, Enrico Panettieri<sup>c\*</sup>

<sup>a</sup> Université de Bordeaux, CNRS, Ministère de la Culture, PACEA, UMR 5199, Pessac, France

<sup>b</sup> Université de Bordeaux, UFR des sciences odontologiques, Bordeaux, France

<sup>c</sup> Arts et Métiers Institute of Technology, Université de Bordeaux, CNRS, INRA, Bordeaux INP, HESAM Université, I2M UMR 5295, F-33405 Talence, France

\* Corresponding author: [enrico.panettieri@ensam.eu](mailto:enrico.panettieri@ensam.eu)

### **Abstract**

#### **Background and Objective**

The biomechanical behavior of the mandible during mastication and biting results in complex distributions of stresses and strains within the different anatomical regions of the mandible. To limit the computational cost while preserving results accuracy of the numerical mechanical response of portions of the mandible, sectoral models of the mandible have been proposed in literature. Yet, these sectoral models usually enforce simplified boundary conditions which are inconsistent with the deformation pattern undergone by the whole mandible. Consequently, doubts arise as to what extent overly simplified boundary conditions are appropriate to capture the mechanical behavior of sectoral models.

#### **Methods**

This paper presents a new numerical framework based on the implementation of a global-local approach to study the mechanical response of a portion of the human mandible under complex loading scenarios. The mechanical response of a high-fidelity local model (LFEM), reproducing a region of interest of the mandible, is simulated by enforcing as boundary conditions of the sectoral model interpolated displacements obtained from the numerical analysis carried out on the low-fidelity global model of the entire mandible (GFEM). The sectoral model of the mandible simulated via the global-local approach is compared with the same numerical model where simplified clamped boundary conditions are enforced as proposed in literature.

#### **Results**

The main advantage when using the global-local approach is that results accuracy is fostered within the LFEM, at a limited computational cost, with the GFEM being the model where complex loading case scenarios are defined regardless of the choice of the LFEM. Thanks to the global-local approach, the complex deformation pattern expected on the entire mandible is correctly replicated on the LFEM as opposed to the results obtained when simplified clamping conditions are imposed on the LFEM.

#### **Conclusions**

The proposed numerical approach represents a powerful tool, in the field of biomechanics and biomedical engineering, to significantly increase the accuracy of local numerical models with no need for *a-priori* hypotheses on the relevant boundary conditions to be enforced. The approach can be easily enriched by including anisotropic material behavior as well as material and geometrical non-linearities.

**Keywords:** Mandible, Finite Element Analysis, Global-local approach, Cortical bone, Boundary conditions.

### 1 Introduction.

Since the publication of the first two-dimensional models (Aydinlik and Akay, 1980; Kitoh et al., 1977, 1978), the study of mandibular biomechanics using the finite element method has been steadily increasing (Barrientos et al., 2020; Feng et al., 2021; Shu et al., 2020; Zheng et al., 2023; Zhong et al., 2022). However, a recent systematic review of numerical studies on mandibular biomechanics has pointed out the significant heterogeneity among the proposed models in terms of material properties, model design and boundary conditions (Merema et al., 2021). To gain a better understanding of the problem at hand, several authors have proposed either the use of *in vitro* protocols to establish an experimental reference (Gröning et al., 2012; Ramos et al., 2019, 2017; Ramos and Mesnard, 2016) or to identify those modeling parameters influencing the most the mechanical response of the mandible through sensitivity analysis (Armentani et al., 2010; Gröning et al., 2012; Stansfield et al., 2018; Toro-Ibacache and O'Higgins, 2016). The latter approach has allowed researchers to address the influence, on the one hand, of material parameters such as those characterizing the temporo-mandibular joint disks (Armentani et al., 2010), the cortical bone (Apicella et al., 2010) and the periodontal ligament (Gröning et al., 2011) and, on the other hand, of modeling parameters such as the mandible boundary conditions (Sun et al., 2023) and the muscle force orientations (Gröning et al., 2012).

With the aim of finding a compromise between accuracy and computation cost, several studies have proposed sectoral modelling of the mandibular bone (Bachiri et al., 2020; Benazzi et al., 2012; Esfahanian et al., 2022; Hasegawa et al., 2010; Hirabayashi et al., 2002; Lee et al., 2021; Pirjamalineisiani et al., 2017; Shimura et al., 2016). Among the hypotheses and simplification used to generate the sectoral models of the mandibular bone, the boundary conditions enforced at the model raise questions about their validity with respect to the actual loading conditions. Indeed, various *in vitro* studies have documented the complexity of the mandibular loading environment (Daegling and Hylander, 1998; Hylander, 1979, 1984; Hylander et al., 1998; Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021). Due to the complexity of the mechanical response of the mandible, for a sectoral mandibular model to be capable of correctly reproducing these complex deformation patterns suitable boundary conditions at the edges of sectoral model should be imposed. Nonetheless, numerical studies on sectoral mandibular

models, available in literature, usually impose boundary conditions either by constraining medial nodes displacement of the cross-section along the x-axis and distal nodes displacement along both y and z axes. (Alencar et al., 2017; Benazzi et al., 2012; Diken Turksayar and Donmez, 2023; Mourya et al., 2021), or by clamping medial and distal nodes (Bachiri et al., 2020; Esfahanian et al., 2022; Lee et al., 2021), or by clamping of the outer surfaces of the bone (Pirjamalineisiani et al., 2017), or by constraining nodes at the basal border with unconstrained displacement along both y and z axes for medial and distal nodes (Hasegawa et al., 2010) or by constraining the nodes corresponding to the distal insertion of the masseter muscles (Hirabayashi et al., 2002).

Nonetheless, an effective known numerical approach to study local phenomena in macroscopic components is the global-local approach (Whitcomb, 1991). In this approach, the results of a global low-fidelity finite element model (GFEM) are used to enforce boundary conditions to one or more local high-fidelity finite element models (LFEMs) with no need of *a-priori* assumptions of the local boundary conditions.

This paper presents a new numerical methodology developed to address the mechanical behavior of the human mandible under a complex loading scenario and to investigate and compare the influence of different boundary conditions in sectoral mandible models. The main advantage of this approach is that high-fidelity LFEMs can be generated and analyzed at different regions of the mandible with no simplifications of the enforced boundary conditions. Therefore, the LFEMs are more effective to accurately simulate local mechanical phenomena with a consistent set of boundary conditions reproducing realistic complex deformation patterns of the mandible well captured by the GFEM.

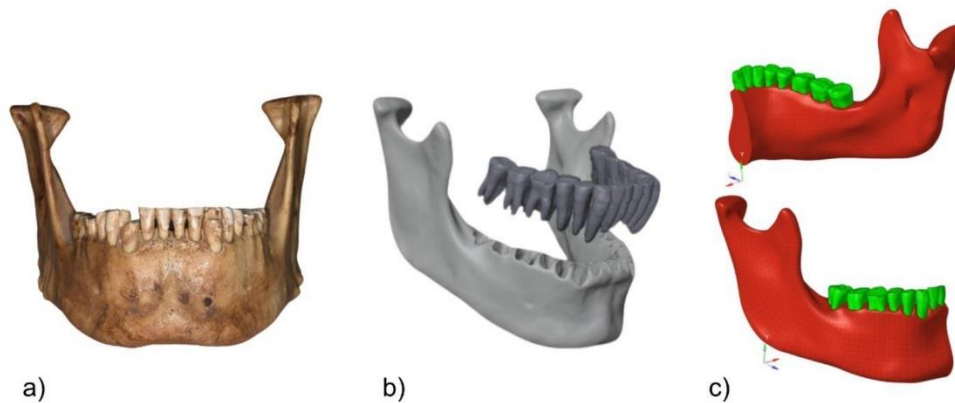
## 2 Materials and methods

### 2.1 Generation of the symmetrical mandible model

The initial mandible model has been obtained through microtomographic acquisition of the dry mandible of the individual MX-T125-4, who belong to the archaeological sample of Mirgissa (Wadi Halfa, Sudan, 3600 – 3500 BP, Vercoutter, 1966) as shown in Figure 1 (a). The acquisition was performed in an industrial X-ray microtomographic scanner v|tome|x S240 (General Electric) at the UAR 3626 Placamat facility (Université de Bordeaux, France).

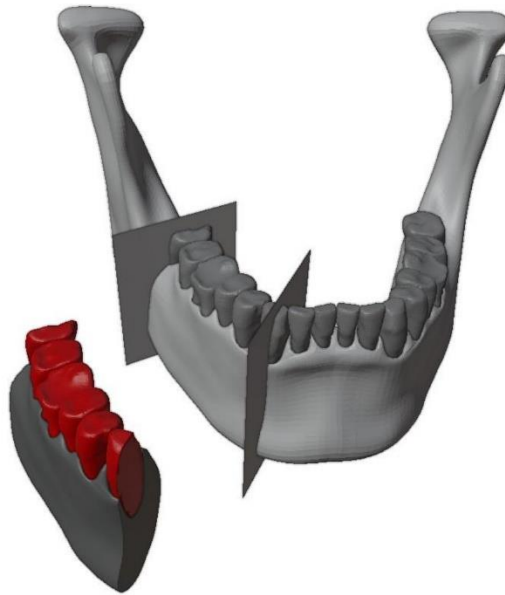
A segmentation was conducted in Avizo™ software with a watershed-based method to obtain two components by catchments basins decomposition: the bone and each isolate teeth as Figure 1 (b) shows.

The segmented model was then postprocessed to generate a mandible model characterized by a sagittal symmetry to avoid morphological asymmetries to have an influence on the numerical results. As a first step, a surface reconstruction algorithm (Altair® Inspire™ software), was used on both the segmented components to suppress numerical artefacts caused by the segmentation. Then, the mandible sagittal plane was used to split the original reconstructed mandible to obtain the symmetrical mandible as shown in Figure 1 (c) and to align the symmetrical model to the Y-Z plane of the global coordinate system which is used to define the muscle insertion coordinates on the mandible as well as the force vectors components of the muscles attached to the mandible.



*Figure 1. MX-T125-4 specimen from the Mirgissa sample (a), result of the segmentation process in the Avizo™ software (b) and one half of the symmetrical mandible model obtained after the surface reconstruction process (c).*

A region of interest (ROI) corresponding to the right post-canine mandibular corpus, from the canine to the third molar, was extracted from the symmetrical geometric model of the mandible as highlighted in Figure 2. The symmetrical mandible model and the model corresponding to the ROI are then used to generate the GFEM and the LFEM, respectively. The LFEM is then used to perform a comparison on the impact of boundary conditions on the mechanical response of the LFEM. To this purpose, two sets of boundary conditions have been applied: those obtained by enforcing the global-local approach and those representing clamped conditions at the extremities of the LFEM. More details on the numerical models are provided in Section 2.3 and 2.4.



*Figure 2. Position and extent of the ROI considered for the study with respect to the entire mandible.*

## 2.2 Materials

Five anatomical regions, namely, the trabecular bone, the cortical bone, the teeth, the periodontal ligament (PDL) and the temporo-mandibular joint (TMJ) disks constituting the FE model of the mandible, described in Section 3, and five sets of material properties were considered in the present work and reported in Table 1. For the purposes of this work, all the materials were modelled as linear elastic homogeneous isotropic materials. The values of Young's modulus ( $E$ ) and Poisson's ratio ( $\nu$ ) were taken from Arendts & Sigolotto, (1990), Ashman & Van Buskirk (1987), Dechow et al., (1993), Schwartz-Dabney & Dechow (2003) for cortical bone and Misch et al., (1999) for trabecular bone. The relevant values of  $E$  and  $\nu$  used to characterize the material constituting the teeth were those of the dentin reported in Angker et al., (2005), Cohen et al., (2008), Han et al., (2012), Mahoney et al., (2000) and Ziskind et al., (2011), whereas the properties used to define the constitutive behavior of the PDL were determined on the basis of Gröning et al., (2011) work. Eventually, the mechanical response of the TMJ were extracted from Tanaka et al., (2001), Tanne et al., (1991) and Wright et al., (2016).

Mandible region	Young's modulus ( $E$ ) [MPa]	Poisson's ratio ( $\nu$ ) [-]
-----------------	----------------------------------	----------------------------------

<b>Cortical bone</b>	17000	0.3
<b>Trabecular bone</b>	56	0.3
<b>Teeth</b>	17000	0.3
<b>Temporo-mandibular joint (TMJ) disks</b>	3	0.45
<b>Periodontal ligament (PDL)</b>	1	0.45

*Table 1. Values of the mechanical properties used to characterize the anatomical regions of the mandible.*

### 2.3 Global finite element model of the mandible

To generate the mandible GFEM, a hybrid modelling approach was used. The GFEM was constituted by five different regions: the cortical bone, the trabecular bone, the teeth, the PDL and the TMJ disks. Figure 3 (a) shows the different regions of the GFEM and the corresponding modelling strategies. Due to the geometrical features of each of these regions, shell and solid elements have been used to discretize either the geometrical volume or specific surfaces of the geometrical model of the mandible. 3-node triangular shell elements (S3R) have been used to model the cortical bone and the PDL, while tetrahedral and triangular prismatic elements (C3D4 and C3D6) have been used to model the trabecular bone, the teeth and the TMJ for a total of approximately 770000 elements. The TMJ disks were added to the model via a 2-mm extrusion of the relevant element faces selected from the antero-superior area of the condyles as reported in Hansson et al., (1977). Eventually, the PDL thickness was set at 0.5 mm and a constant thickness distribution of 1.7 mm was considered for the cortical bone as proposed by Gröning et al., (2013). Shell elements were generated by selecting the external surfaces of the solid elements while the TIE constraints were used to bond regions with non-matching meshes. The numerical analysis was performed within the Abaqus FE commercial software as a linear static analysis.

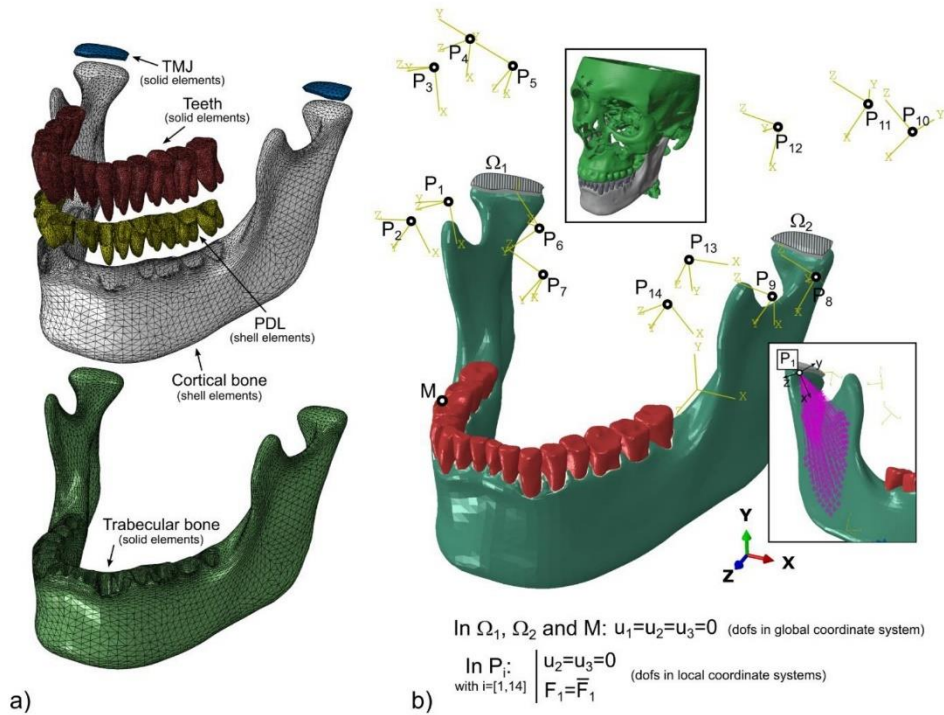


Figure 3. Regions constituting the hybrid GFEM of the mandible (a) and boundary conditions imposed to the GFEM (b). The values of  $\bar{F}_1$  are provided for each of the muscles in Gröning et al., (2011).

The unilateral molar biting loading condition was reproduced by suppressing the translational degrees of freedom (DOFs) on the nodes of the wear surface of the mandibular right first molar fossa and on the nodes of the upper surfaces of the TMJ disks.

To define the points of application of the muscle forces applied to the mandible as well as their lines of actions, a skull model from medical CT-scan adapted in size and morphology was adjusted on the mandible symmetrical model by centering the mandibular condyles and the temporal fossae and aligning the maxillary and mandibular teeth on the occlusal plane. Then, the superficial and deep masseter, the anterior, middle, and posterior portions of the temporalis and the medial and lateral pterygoid muscles insertions were localized on both the skull and mandible and the center of gravity for each insertion area was computed. Eventually, through Python scripts, local coordinate systems were created by orienting each x-axis along the line joining the corresponding centers of gravity.

To enforce the loading conditions on the mandible, spring elements (oriented according to local coordinate systems) were created by connecting the corresponding centers of gravity extracted



from each muscle insertion on both the mandible and the skull. To this purpose, Python scripts were developed to automatically select the relevant GFEM nodes included within the regions of the mandible muscle insertions.

The equivalent spring stiffness was set to 0.700 N/mm for all the muscles according to the measurements of Liao and Lo (2012), Trindade et al., (2013) and Yu et al., (2020). The muscles forces magnitudes, applied along the x-axes of each local coordinate system, were defined according to Gröning et al., (2011) values, on the basis of published physiological cross-sectional areas of the masticatory muscles (van Eijden et al., 1995; Van Eijden et al., 1996) multiplied by the intrinsic strength of skeletal muscle (van Spronsen et al., 1989; Weijjs and Hillen, 1985) and scaling factors to account for the simulated loading scenario (Korioth and Hannam, 1994; Korioth et al., 1992; Nelson, 1986). The imposed muscle forces and the corresponding scaling factors, correspond to those presented in Gröning et al., (2011).

Figure 3 (b) shows the local coordinate systems and their origins  $P_i$  created to apply the masticatory forces and an example of the skull-mandible connection through spring elements reproducing the masseter muscle. The relevant boundary conditions defined at point M, at the nodes of the upper surface of the TMJ and at points  $P_i$  are also shown in Figure 3 (b).

### 2.4 Local finite element model of the mandible

To highlight the capabilities of the global-local approach, the LFEM of the mandible ROI shown in Figure 2 has been created as a fully 3D solid element model. A workflow in the Blender software has been developed to convert the hybrid 3D model, consisting of components modelled as surfaces (the cortical bone and the PDL of the GFEM) and closed volumes (the trabecular bone, the teeth and the TMJ of the GFEM), into a fully 3D solid model of the mandible ROI. Then, the Altair® HyperMesh® software was used to generate consistent solid meshes for each component and finally imported into the Abaqus software where the final LFEM is created. Figure 4 (a) illustrates the components of the high-fidelity LFEM where the assembly of the different anatomical regions is obtained through TIE constraints. The fully 3D solid LFEM consists of tetrahedral and brick elements (C3D4 and C3D8) for a total of approximately 7 million elements.

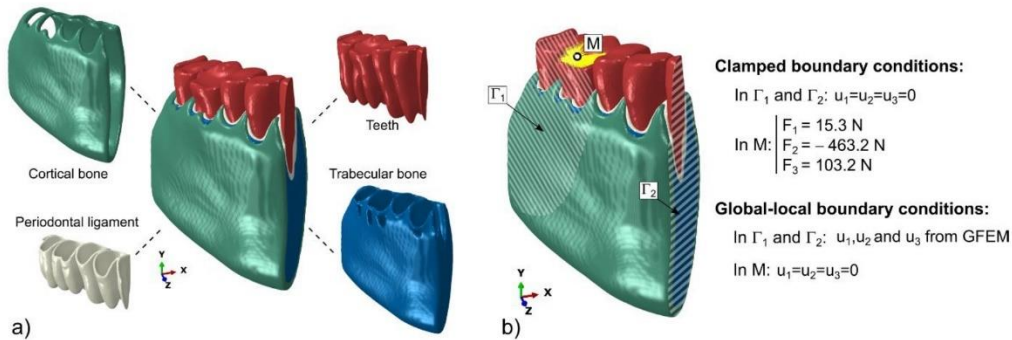


Figure 4. Components constituting the fully 3D solid LFEM (a) and boundary conditions imposed to the LFEM simulating the clamping conditions and via the global-local approach (b).

The relevant boundary conditions enforced to the two LFEMs are detailed in Figure 4 (b). In the fully clamped configuration, the values of the components of the concentrated force applied to point M correspond to the components of the reaction force extracted from the GFEM results which is consistent with the physiological range of bite force values of previous studies (Jabr et al., 2023; O'Connor et al., 2005). With the global-local approach, displacements extracted from the GFEM results are interpolated and enforced at the boundaries of the LFEM through distinct nodes sets.

It is important to stress that only the translational DOFs are extracted from the GFEM and imposed to the LFEM boundaries even if the shell elements used in the GFEM possess rotational DOFs. To assess the validity of this simplification, the maximum order of magnitude of the rotational DOFs, in the shell regions of the GFEM corresponding to the LFEM boundaries, have been extracted and a negligible value of approximately  $10^{-3}$  rad has been found.

### 3 Results

The results obtained on the GFEM with the unilateral molar biting loading condition as presented in Section 2.3 are provided in Figure 5 (a) and (b) in terms of displacement components with respect to the global coordinate system, and maximum principal strain,  $\epsilon_{max}^P$ , respectively.

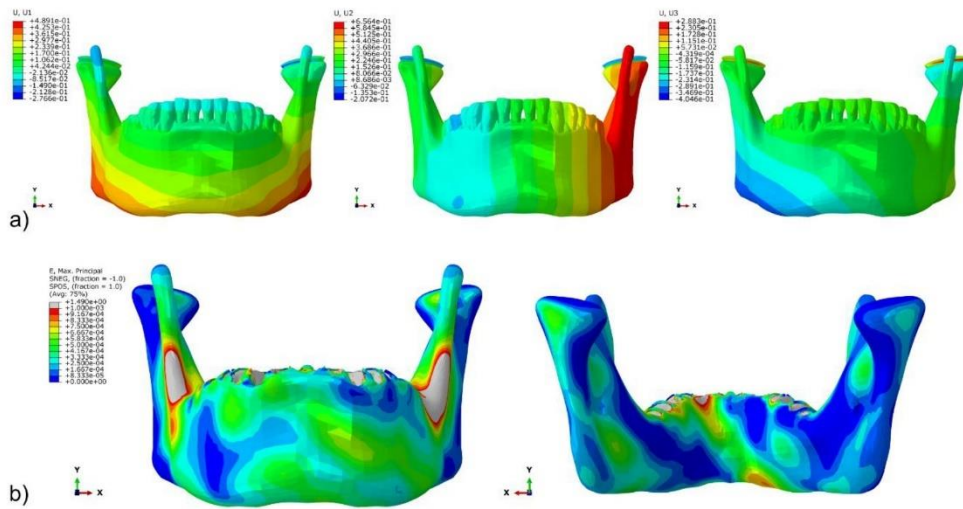


Figure 5. Contour plots of the values of displacement components (a) and contour plots of the values of  $\varepsilon_{max}^P$  (b) obtained for the GFEM.

As described in Section 2.4, in the global-local approach the displacement values computed via the GFEM are enforced as boundary conditions at the boundaries of the LFEM. In Figure 6 (a), the displacement contour plot obtained for the LFEM has been superposed to that obtained with the numerical analysis carried out on the GFEM. The continuity of the contour plot at the boundaries of the LFEM highlights the correct enforcing of the boundary conditions on the LFEM. In Figure 6 (b) and (c) a comparison of the contour plots of the displacement magnitude, obtained for the LFEM where the boundary conditions are applied via the global-local approach and that where clamping conditions are imposed, is shown. The maximum value of displacement magnitude in the legend has been deliberately set equal for both analyses to highlight the significant differences between the two models.

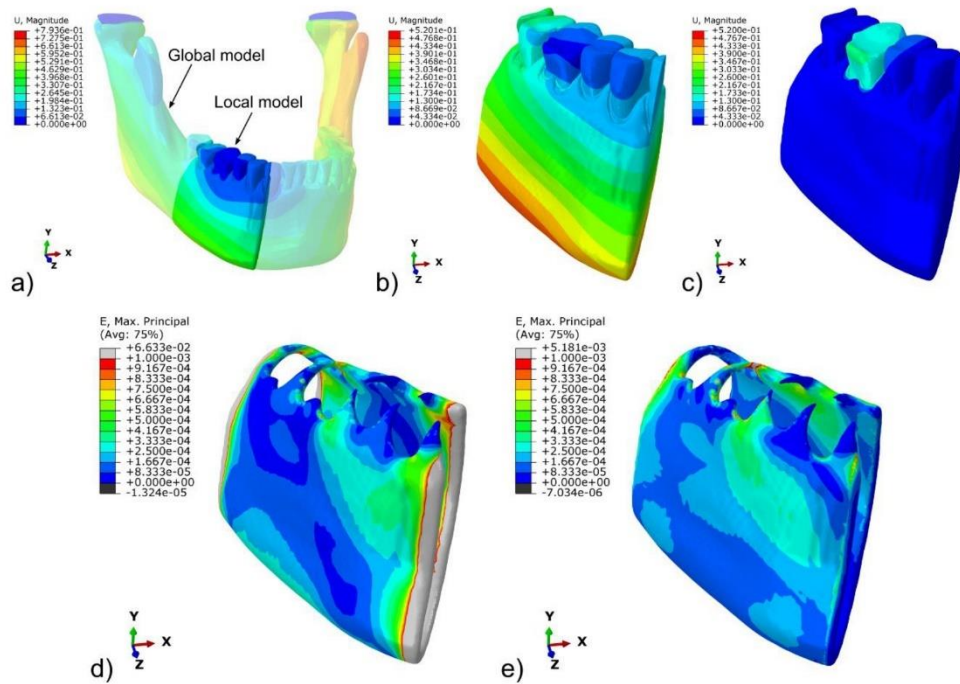


Figure 6. Contour plots of the values of the displacement magnitude of the LFEM with boundary conditions imposed through the global-local approach and superposed to the GFEM solution (a), contour plots of the displacement magnitude obtained by imposing the boundary conditions via the global-local approach and with clamping conditions in (b) and (c), respectively (the maximum value in the legend have been deliberately set equal) and contour plots the values of  $\varepsilon_{max}^P$  of the LFEM for the boundary conditions enforced via the global-local approach and when clamping conditions are imposed in (d) and (e), respectively.

The impact of the boundary conditions on the distribution of  $\varepsilon_{max}^P$  on the cortical bone, obtained in the LFEM, is also highlighted in Figure 6 (d) and (e) where the contour plots of  $\varepsilon_{max}^P$  are shown, for the LFEM with boundary conditions obtained via the global-local approach and, for that with clamping conditions, respectively.

To provide a more quantitative comparison of the numerical results obtained for both the GFEM and the LFEM, an axial path and a sagittal path have been defined on the GFEM as shown in Figure 7.

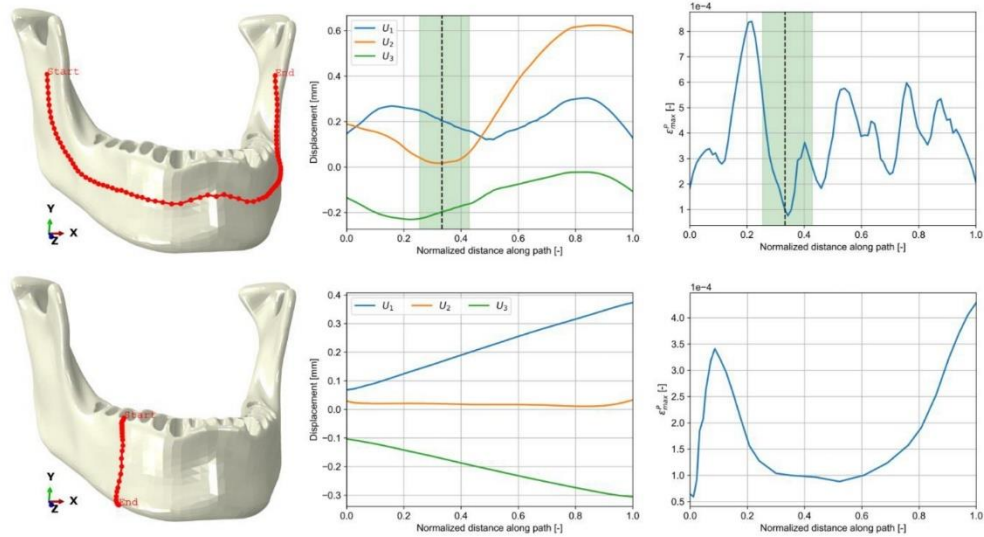


Figure 7. Cartesian displacement components and values of  $\varepsilon_{max}^P$  as function of the normalized position along the axial and sagittal paths obtained for the GFEM. The green region corresponds to the portion of the path where the LFEM is located while the dotted vertical black line represents the loaded molar position along the path.

These paths are then used to extract nodal values of both the displacement components and the values of  $\varepsilon_{max}^P$ , as function of the normalized distance along the path, computed on the cortical bone for the GFEM as the curves in Figures 7 report. The green region plotted on the curves of Figure 7 identifies the portion of the path which corresponds to the location of the LFEM while the black dotted vertical line represents the location of the loaded molar. The sagittal path of Figure 7 has been drawn in correspondence of the loaded molar.

Similarly, two paths (axial and sagittal have been created on the LFEM in approximately the same position as those created on the GFEM to extract nodal values to be compared with the results of the GFEM and to quantitatively evaluate the differences between the two configurations of boundary conditions enforced to the LFEM. The results obtained for the LFEM with the boundary conditions enforced via the global-local approach are shown in Figure 8 where the curves have been obtained through the nodal extraction of both displacement components and values of  $\varepsilon_{max}^P$  as function of the normalized distance along the path.

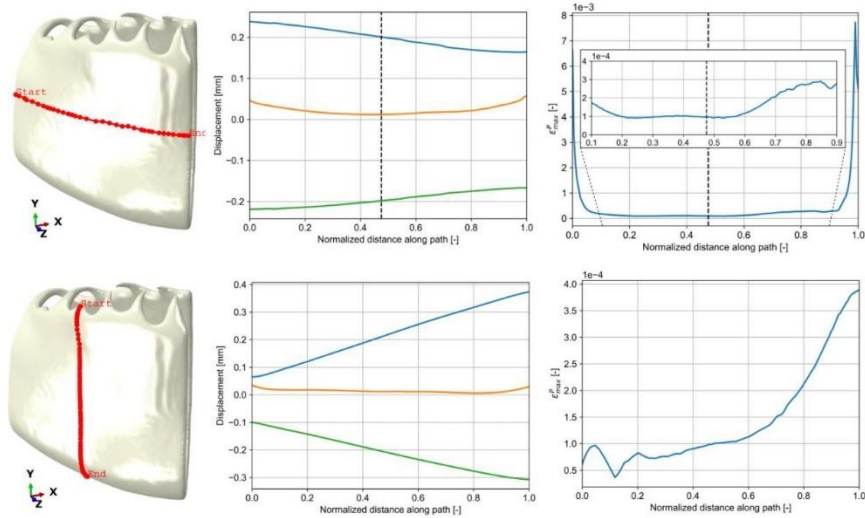


Figure 8. Cartesian displacement components and values of  $\epsilon_{max}^P$  as function of the normalized position along the axial and sagittal path obtained for the LFEM with boundary conditions enforced via the global-local approach. Local borders effects in the  $\epsilon_{max}^P$  values along the axial path concern those regions where the interpolated GFEM displacement are imposed.

Eventually, the results of the LFEM where clamping conditions have been imposed are reported for the same paths in Figure 9.

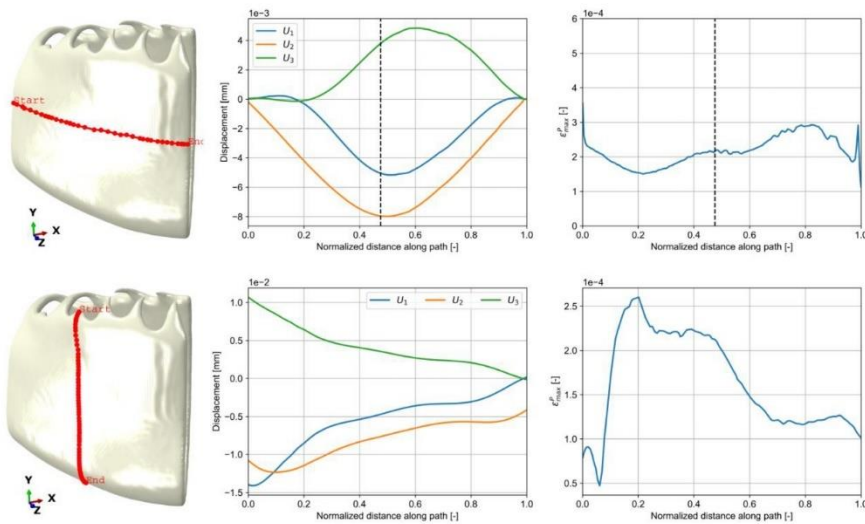


Figure 9. Cartesian displacement components and values of  $\varepsilon_{max}^P$  as function of the normalized position along the axial and sagittal path obtained for the LFEM with clamping boundary conditions.

### 4 Discussion

The results confirm that a sectoral modelling of mandibular cross-section with simplified boundaries conditions at the edges of the model (clamped conditions) cannot reproduce the global pattern of mandibular deformation. As expected, the GFEM exhibits a complex pattern of displacement and deformation as Figure 5 points out. These deformations and displacements were similar to numerical studies described in literature (Gröning et al., 2011, 2013; Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021; Stansfield et al., 2018) and *in vitro* studies (Daegling and Hylander, 1998; Hylander, 1979, 1984; Hylander et al., 1998). In particular, the macroscopic deformation of the mandible, consisting in a positive sagittal bending and whishboning of the mandibular corpus (Daegling and Hylander, 1998; Gröning et al., 2011, 2012, 2013; Hylander, 1979, 1984; Hylander et al., 1998; Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021; Stansfield et al., 2018; Decaup et al., 2023), is well captured as the contour plot of the displacement along the y-axis (U2) of Figure 5 (a) suggests.

The analysis of the nodal values extracted along the axial and sagittal paths of the LFEM constrained via the global-local approach (Figure 8) shows that there is a good matching with the displacements obtained with the GFEM (Figure 7). Yet, significant differences can be found when analyzing the spatial variation of  $\varepsilon_{max}^P$  along the same paths for both models. The results shows that the LFEM reproduces smaller values of  $\varepsilon_{max}^P$  with respect to those obtained with the GFEM probably due to the very different modeling strategies used to reproduce the anatomical regions in the GFEM and in the LFEM. The influence of the boundary conditions on the mechanical response of the LFEM is qualitatively striking when comparing the contour plots of both displacement components and  $\varepsilon_{max}^P$  reported in Figure 6. The clamping conditions enforced to the LFEM (Figure 9) result in a deformed shape significantly different from that obtained via the global-local approach (Figure 8) and with remarkably smaller values of displacements. Moreover, the nodal values of  $\varepsilon_{max}^P$  along the sagittal path of Figure 8 and 9 highlights how clamping conditions induce a peak of  $\varepsilon_{max}^P$  closer to the loaded molar while , when the global-local approach is used, the maximum is obtained at the base of the cortical bone as also described in literature (Daegling and Hylander, 1998; Gröning et al., 2013, 2012,

2011; Hylander, 1984, 1979; Hylander et al., 1998; Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021; Stansfield et al., 2018).

### 5 Conclusion

This paper presents a new numerical approach to address the mechanical response of sectoral mandible models to overcome those limitations and simplifications usually adopted to simulate the mechanical behavior of regions of interest of the mandible. This methodology makes use of a global-local approach where a low-fidelity GFEM is coupled with a high-fidelity LFEM of the region of interest. A relatively complex loading scenario consisting in a unilateral molar biting is defined within the GFEM to provide suitable boundary conditions at the boundaries of the LFEM. As a first result the GFEM is capable of reproducing a deformed shape with a positive sagittal bending at the working side and a combined effect of negative sagittal bending and eversion of the basal border at the balancing side.

The influence of the boundary conditions on the mechanical response of the LFEM is considered by evaluating two sets of boundary conditions. The first enforces the interpolated nodal displacements of the GFEM at the LFEM boundaries via the global-local approach while the second set reproduces clamped conditions of the boundaries of the LFEM. The comparison of the result points out how the global-local approach allows to consistently reproduce the expected response with the advantage to be able to better capture local mechanical phenomena, such as peak strain values, whose values are overestimated with the low-fidelity GFEM.

The authors believe that the proposed global-local approach can bring significant benefits to the study of bone biomechanics and biomedical engineering. It is noteworthy that the global-local approach is also applicable to problems characterized by material and geometrical non-linearities, by anisotropic materials and where multiple loading cases are considered. This approach could also foster micro- and macro-evolutionary studies on the maxilla-facial skeleton via an effective numerical tool to compare the experimental data with (Decaup et al., 2024; Stansfield et al., 2018, Gröning et al., 2013, Smith et al., 2021). Finally, the proposed approach can significantly improve the accuracy of numerical studies aimed at reproducing the mechanical behavior of pathologies such as temporo-mandibular disorders (Shao et al., 2022) and cranio-facial asymmetrical development (Ortún-Terrazas et al., 2022) or medical devices, such as dental implants (Alencar et al., 2017; Bachiri et al., 2020; Diken Turksayar and Donmez, 2023; Mourya et al., 2021) and fixations screws and plates (Bu et al., 2022; Zhong et al., 2022).

### Funding sources and Acknowledgements



The present work was supported by ANCOR funding and the interdisciplinary policy of the University of Bordeaux. The research was supported by the EVODIBIO team (PACEA, UMR 5199, University of Bordeaux).

The study received financial support from the French government in the framework of the University of Bordeaux's IdEx "Investments for the Future" programme/GPR Human Past.

### **CRedit authorship contribution statement**

**Pierre-Hadrien Decaup:** Conceptualization, Investigation, Methodology, Validation, Formal analysis, Resources, Software, Data curation, Writing - original draft, Writing - review & editing, Visualization, Project administration. **Elsa Garot:** Conceptualization, Validation, Formal analysis, Writing - review & editing, Visualization, Funding acquisition. **Christine Couture:** Conceptualization, Validation, Formal analysis, Writing - review & editing, Visualization, Funding acquisition. **Enrico Panettieri:** Conceptualization, Investigation, Methodology, Validation, Formal analysis, Resources, Software, Data curation, Writing - original draft, Writing - review & editing, Visualization, Project administration, Supervision.

### **Declaration of competing interest**

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

### **References**

- Alencar, S.M.M., Nogueira, L.B.L.V., Leal de Moura, W., Rubo, J.H., Saymo de Oliveira Silva, T., Martins, G.A.S., Moura, C.D.V.S., 2017. FEA of Peri-Implant Stresses in Fixed Partial Denture Prosthesis with Cantilevers. *J Prosthodont* 26, 150–155. <https://doi.org/10.1111/jopr.12384>
- Angker, L., Swain, M.V., Kilpatrick, N., 2005. Characterising the micro-mechanical behaviour of the carious dentine of primary teeth using nano-indentation. *J Biomech* 38, 1535–1542. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2004.07.012>
- Apicella, D., Aversa, R., Ferro, F., Ianniello, D., Apicella, A., 2010. The importance of cortical bone orthotropy, maximum stiffness direction and thickness on the reliability of mandible

- numerical models. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 93, 150–163. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31569>
- Arendts, F.J., Sigolotto, C., 1990. [Mechanical characteristics of the human mandible and study of in vivo behavior of compact bone tissue, a contribution to the description of biomechanics of the mandible--II]. *Biomed Tech* 35, 123–130. <https://doi.org/10.1515/bmte.1990.35.6.123>
- Armentani, E., Caputo, F., Citarella, R., 2010. Fem Sensitivity Analyses on the Stress Levels in a Human Mandible with a Varying ATM Modelling Complexity. *Open Mech Eng J* 4, 8–15. <https://doi.org/10.2174/1874155X01004010008>
- Ashman, R.B., Van Buskirk, W.C., 1987. The Elastic Properties of a Human Mandible. *Adv Dent Res* 1, 64–67. <https://doi.org/10.1177/08959374870010011401>
- Aydinlik, E., Akay, H.U., 1980. Effect of a resilient layer in a removable partial denture base on stress distribution to the mandible. *J Prosthet Dent* 44, 17–20. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(80\)90039-6](https://doi.org/10.1016/0022-3913(80)90039-6)
- Bachiri, A., Djebbar, N., Boutabout, B., Serier, B., 2020. Effect of different impactor designs on biomechanical behavior in the interface bone-implant: A comparative biomechanics study. *Comput Methods Programs Biomed* 197, 105723. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105723>
- Barrientos, E., Pelayo, F., Tanaka, E., Lamela-Rey, M.J., Fernández-Canteli, A., de Vicente, J.C., 2020. Effects of loading direction in prolonged clenching on stress distribution in the temporomandibular joint. *J Mech Behav Biomed Mater* 112, 104029. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.104029>
- Benazzi, S., Kullmer, O., Grosse, I.R., Weber, G.W., 2012. Brief communication: comparing loading scenarios in lower first molar supporting bone structure using 3D finite element analysis. *Am J Phys Anthropol* 147, 128–134. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21607>
- Bu, L., Wei, X., Zheng, J., Qiu, Y., Yang, C., 2022. Evaluation of internal fixation techniques for extracapsular fracture: A finite element analysis and comparison. *Comput Methods Programs Biomed* 225, 107072. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.107072>
- Cohen, S., Apter, N., Jesse, S., Kalinin, S., Barlam, D., Peretz, A.I., Ziskind, D., Wagner, D.H., 2008. AFM Investigation of Mechanical Properties of Dentin. *Isr J Chem* 48, 65–72. <https://doi.org/10.1560/IJC.48.2.65>
- Daegling, D.J., Hylander, W.L., 1998. Biomechanics of torsion in the human mandible. *Am J Phys Anthropol* 105, 73–87. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8644\(199801\)105:1<73::AID-AJPA7>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8644(199801)105:1<73::AID-AJPA7>3.0.CO;2-E)

- Decaup, P.-H., Couture, C., Garot, E., 2023. Is the distribution of cortical bone in the mandibular corpus and symphysis linked to loading environment in modern humans? A systematic review. *Arch Oral Biol* 152, 105718. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2023.105718>
- Dechow, P.C., Nail, G.A., Schwartz-Dabney, C.L., Ashman, R.B., 1993. Elastic properties of human supraorbital and mandibular bone. *Am J Phys Anthropol* 90, 291–306. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330900304>
- Diken Turksayar, A.A., Donmez, M.B., 2023. Stress behavior of an anterior single implant restored with high-performance polymer abutments under immediate and delayed loading: A 3D FEA study. *J Prosthodont* 32, 132–138. <https://doi.org/10.1111/jopr.13598>
- Esfahanian, V., Khosravi, A., Ketabi, M., Deporter, D., 2022. Effect of Different Implant-Abutment Mismatches on Stress Distribution: A 3-Dimensional Finite Element Study. *J Oral Implantol* 48, 370–374. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-21-00271>
- Feng, Y., Shu, J., Liu, Y., Zheng, T., Shao, B., Liu, Z., 2021. Biomechanical analysis of temporomandibular joints during mandibular protrusion and retraction motions: A 3d finite element simulation. *Comput Methods Programs Biomed* 208, 106299. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106299>
- Gröning, F., Fagan, M., O'higgins, P., 2013. Comparing the Distribution of Strains with the Distribution of Bone Tissue in a Human Mandible: A Finite Element Study. *Anat Rec* 296, 9–18. <https://doi.org/10.1002/ar.22597>
- Gröning, F., Fagan, M., O'Higgins, P., 2012. Modeling the human mandible under masticatory loads: which input variables are important? *Anat Rec* 295, 853–863. <https://doi.org/10.1002/ar.22455>
- Gröning, F., Fagan, M.J., O'Higgins, P., 2011. The effects of the periodontal ligament on mandibular stiffness: a study combining finite element analysis and geometric morphometrics. *J Biomech* 44, 1304–1312. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2011.01.008>
- Han, C.-F., Wu, B.-H., Chung, C.-J., Chuang, S.-F., Li, W.-L., Lin, J.-F., 2012. Stress-strain analysis for evaluating the effect of the orientation of dentin tubules on their mechanical properties and deformation behavior. *J Mech Behav Biomed Mater* 12, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2012.03.009>
- Hasegawa, A., Shinya, Akikazu, Nakasone, Y., Lassila, L.V.J., Vallittu, P.K., Shinya, Akiyoshi, 2010. Development of 3D CAD/FEM Analysis System for Natural Teeth and Jaw Bone Constructed from X-Ray CT Images. *Int J Biomater* 2010, 659802. <https://doi.org/10.1155/2010/659802>

- Hirabayashi, M., Motoyoshi, M., Ishimaru, T., Kasai, K., Namura, S., 2002. Stresses in mandibular cortical bone during mastication: biomechanical considerations using a three-dimensional finite element method. *J Oral Sci* 44, 1–6. <https://doi.org/10.2334/josnurd.44.1>
- Hylander, W.L., 1984. Stress and strain in the mandibular symphysis of primates: a test of competing hypotheses. *Am J Phys Anthropol* 64, 1–46. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330640102>
- Hylander, W.L., 1979. The functional significance of primate mandibular form. *J Morphol* 160, 223–240. <https://doi.org/10.1002/jmor.1051600208>
- Hylander, W.L., Ravosa, M.J., Ross, C.F., Johnson, K.R., 1998. Mandibular corpus strain in primates: further evidence for a functional link between symphyseal fusion and jaw-adductor muscle force. *Am J Phys Anthropol* 107, 257–271. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8644\(199811\)107:3<257::AID-AJPA3>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8644(199811)107:3<257::AID-AJPA3>3.0.CO;2-6)
- Jabr, C.L., Oliveira, L.P., Campos, L.A., Campos, J.A.D.B., de Oliveira Lima, A.L., de Assis Mollo Júnior, F., Filho, J.N.A., 2023. Handgrip force and bite force in dentulous and edentulous individuals. *J Oral Rehabil* 50, 664–670. <https://doi.org/10.1111/joor.13461>
- Kitoh, M., Suetsugu, T., Murakami, Y., 1977. Mechanical behavior of tooth, periodontal membrane, and mandibular bone by the finite element method. *Bull Tokyo Med Dent Univ* 24, 81–87.
- Kitoh, M., Suetsugu, T., Murakami, Y., Tabata, T., 1978. A biomathematical study on implant design and stress distribution. *Bull Tokyo Med Dent Univ* 25, 269–276.
- Korioth, T.W., Hannam, A.G., 1994. Mandibular forces during simulated tooth clenching. *J Orofac Pain* 8, 178–189.
- Korioth, T.W.P., Romilly, D.P., Hannam, A.G., 1992. Three-dimensional finite element stress analysis of the dentate human mandible. *Am J Phys Anthropol* 88, 69–96. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330880107>
- Lee, H., Jo, M., Noh, G., 2021. Biomechanical effects of dental implant diameter, connection type, and bone density on microgap formation and fatigue failure: A finite element analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 200, 105863. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105863>
- Liao, L.-J., Lo, W.-C., 2012. High-Resolution Sonographic Measurement of Normal Temporomandibular Joint and Masseter Muscle. *J Med Ultrasound* 20, 96–100. <https://doi.org/10.1016/j.jmu.2012.04.003>

- Mahoney, E., Holt, A., Swain, M., Kilpatrick, N., 2000. The hardness and modulus of elasticity of primary molar teeth: an ultra-micro-indentation study. *J Dent* 28, 589–594. [https://doi.org/10.1016/s0300-5712\(00\)00043-9](https://doi.org/10.1016/s0300-5712(00)00043-9)
- Merema, B.B.J., Kraeima, J., Glas, H.H., Spijkervet, F.K.L., Witjes, M.J.H., 2021. Patient-specific finite element models of the human mandible: Lack of consensus on current set-ups. *Oral Dis* 27, 42–51. <https://doi.org/10.1111/odi.13381>
- Misch, C.E., Qu, Z., Bidez, M.W., 1999. Mechanical properties of trabecular bone in the human mandible: Implications for dental implant treatment planning and surgical placement. *J Oral Maxillofac Surg* 57, 700–706. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(99\)90437-8](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(99)90437-8)
- Mourya, A., Nahar, R., Mishra, S.K., Chowdhary, R., 2021. Stress distribution around different abutments on titanium and CFR-PEEK implant with different prosthetic crowns under parafunctional loading: A 3D FEA study. *J Oral Biol Craniofac Res* 11, 313–320. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2021.03.005>
- Nelson, G.J., 1986. Three dimensional computer modeling of human mandibular biomechanics. University of British Columbia. <https://doi.org/10.14288/1.0096998>
- O'Connor, C.F., Franciscus, R.G., Holton, N.E., 2005. Bite force production capability and efficiency in Neandertals and modern humans. *Am J Phys Anthropol* 127, 129–151. <https://doi.org/10.1002/ajpa.20025>
- Ortún-Terrazas, J., Fagan, M.J., Cegoñino, J., Illipronti-Filho, E., del Palomar, A.P., 2022. Biomechanical evaluation of the unilateral crossbite on the asymmetrical development of the craniofacial complex. A mechano-morphological approach. *Comput Methods Programs Biomed* 217, 106703. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.106703>
- Panagiotopoulou, O., Iriarte-Diaz, J., Mehari Abraha, H., Taylor, A.B., Wilshin, S., Dechow, P.C., Ross, C.F., 2020. Biomechanics of the mandible of *Macaca mulatta* during the power stroke of mastication: Loading, deformation, and strain regimes and the impact of food type. *J Hum Evol* 147, 102865. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2020.102865>
- Pirjamalineisiani, A., Sarafbidabad, M., Jamshidi, N., Esfahani, F.A., 2017. Finite element analysis of post dental implant fixation in drilled mandible sites. *Comput Biol Med* 81, 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2016.11.012>
- Ramos, A., Gonzalez-Perez, L.M., Infante-Cossio, P., Mesnard, M., 2019. Ex-vivo and in vitro validation of an innovative mandibular condyle implant concept. *J Craniomaxillofac Surg* 47, 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.11.010>

- Ramos, A., Mesnard, M., 2016. A new condyle implant design concept for an alloplastic temporomandibular joint in bone resorption cases. *J Craniomaxillofac Surg* 44, 1670–1677. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.07.024>
- Ramos, A., Nyashin, Y., Mesnard, M., 2017. Influences of geometrical and mechanical properties of bone tissues in mandible behaviour—experimental and numerical predictions. *Comput Methods Biomech Biomed Eng* 20, 1004–1014. <https://doi.org/10.1080/10255842.2017.1322072>
- Schwartz-Dabney, C.L., Dechow, P.C., 2003. Variations in cortical material properties throughout the human dentate mandible. *Am J Phys Anthropol* 120, 252–277. <https://doi.org/10.1002/ajpa.10121>
- Shao, B., Teng, H., Dong, S., Liu, Z., 2022. Finite element contact stress analysis of the temporomandibular joints of patients with temporomandibular disorders under mastication. *Comput Methods Programs Biomed* 213, 106526. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106526>
- Shimura, Y., Sato, Y., Kitagawa, N., Omori, M., 2016. Biomechanical effects of offset placement of dental implants in the edentulous posterior mandible. *Int J Implant Dent* 2, 17. <https://doi.org/10.1186/s40729-016-0050-6>
- Shu, J., Teng, H., Shao, B., Zheng, T., Liu, Y., Liu, Z., 2020. Biomechanical responses of temporomandibular joints during the lateral protrusions: A 3D finite element study. *Comput Methods Programs Biomed* 195, 105671. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105671>
- Smith, A.L., Robinson, C., Taylor, A.B., Panagiotopoulou, O., Davis, J., Ward, C.V., Kimbel, W.H., Alemseged, Z., Ross, C.F., 2021. Comparative biomechanics of the Pan and Macaca mandibles during mastication: finite element modelling of loading, deformation and strain regimes. *Interface Focus* 11, 20210031. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2021.0031>
- Stansfield, E., Parker, J., O’Higgins, P., 2018. A sensitivity study of human mandibular biting simulations using finite element analysis. *J Archaeol Sci Rep* 22, 420–432. <https://doi.org/10.1016/j.jasrep.2018.04.026>
- Sun, T., Chong, D.Y.R., Shao, B., Liu, Z., 2023. A deep dive into the static force transmission of the human masticatory system and its biomechanical effects on the temporomandibular joint. *Comput Methods Programs Biomed* 230, 107336. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107336>
- Tanaka, E., Sasaki, A., Tahmina, K., Yamaguchi, K., Mori, Y., Tanne, K., 2001. Mechanical properties of human articular disk and its influence on TMJ loading studied with the finite element method. *J Oral Rehabil* 28, 273–279.

- Tanne, K., Tanaka, E., Sakuda, M., 1991. The elastic modulus of the temporomandibular joint disc from adult dogs. *J Dent Res* 70, 1545–1548. <https://doi.org/10.1177/00220345910700121401>
- Toro-Ibacache, V., O’Higgins, P., 2016. The Effect of Varying Jaw-elevator Muscle Forces on a Finite Element Model of a Human Cranium. *Anat Rec* 299, 828–839. <https://doi.org/10.1002/ar.23358>
- Trindade, V.L.A., Martins, P.A.L.S., Parente, M.P.L., Natal Jorge, R.M., Santos, A., Santos, L., Fernandes, J.M., 2013. The influence of regional profiles and senescence on the biomechanical properties of the temporalis muscle. *J Biomech* 46, 1592–1595. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.03.015>
- van Eijden, T.M., Koolstra, J.H., Brugman, P., 1995. Architecture of the human pterygoid muscles. *J Dent Res* 74, 1489–1495. <https://doi.org/10.1177/00220345950740080901>
- Van Eijden, T.M.G.J., Koolstra, J.H., Brugman, P., 1996. Three-dimensional structure of the human temporalis muscle. *Anat Rec* 246, 565–572. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199612\)246:4<565::AID-AR17>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199612)246:4<565::AID-AR17>3.0.CO;2-M)
- van Spronsen, P.H., Weijs, W.A., Valk, J., Prahl-Andersen, B., van Ginkel, F.C., 1989. Comparison of jaw-muscle bite-force cross-sections obtained by means of magnetic resonance imaging and high-resolution CT scanning. *J Dent Res* 68, 1765–1770. <https://doi.org/10.1177/00220345890680120901>
- Vercoutter, J., 1966. Trois campagnes de fouilles à Mirgissa en Nubie soudanaise (1963-1966). *Comptes rendus des séances de l’Académie des Inscriptions et Belles-Lettres* 110, 276–283. <https://doi.org/10.3406/crai.1966.11979>
- Weijs, W.A., Hillen, B., 1985. Cross-sectional areas and estimated intrinsic strength of the human jaw muscles. *Acta Morphol Neerl Scand* 23, 267–274.
- Whitcomb, J.D., 1991. Iterative global/local finite element analysis. *Comput Struct* 40, 1027–1031. [https://doi.org/10.1016/0045-7949\(91\)90334-I](https://doi.org/10.1016/0045-7949(91)90334-I)
- Wright, G.J., Coombs, M.C., Hepfer, R.G., Damon, B.J., Bacro, T.H., Lecholop, M.K., Slate, E.H., Yao, H., 2016. Tensile Biomechanical Properties of Human Temporomandibular Joint Disc: Effects of Direction, Region and Sex. *J Biomech* 49, 3762–3769. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2016.09.033>
- Yu, J., Chang, T., Zhang, Z., 2020. The Reliability of MyotonPRO in Assessing Masseter Muscle Stiffness and the Effect of Muscle Contraction. *Med Sci Monit* 26, e926578-1-e926578-6. <https://doi.org/10.12659/MSM.926578>

Zheng, F., Zhu, Y., Gong, Y., Yin, D., Liu, Y., 2023. Variation in stress distribution modified by mandibular material property: a 3D finite element analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 229, 107310. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.107310>

Zhong, S., Shi, Q., Van Dessel, J., Gu, Y., Sun, Y., Yang, S., 2022. Biomechanical validation of structural optimized patient-specific mandibular reconstruction plate orienting additive manufacturing. *Comput Methods Programs Biomed* 224, 107023. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.107023>

Ziskind, D., Hasday, M., Cohen, S.R., Wagner, H.D., 2011. Young's modulus of peritubular and intertubular human dentin by nano-indentation tests. *J Struct Biol* 174, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2010.09.010>



### 3. Discussion

L'étude de sensibilité présentée dans le précédent projet d'article a permis de montrer que si les modèles sectoriels imposant des conditions aux limites d'encastrement aux bords du modèles (Benazzi et al., 2012; Hirabayashi et al., 2002) peuvent produire des résultantes de force « réalistes » au niveau de la première molaire mandibulaire, les schémas de déformation ainsi obtenus divergent fortement de ceux documentés dans de précédentes études (Daegling et Hylander, 1998; Gröning et al., 2011; Gröning et al., 2013; Hylander, 1986, 1984, 1979; Hylander et al., 1998; Panagiotopoulou et al., 2020; Smith et al., 2021; Stansfield et al., 2018b). Au contraire, l'approche sectorielle par couplage d'un modèle local à un modèle global reproduit fidèlement les déplacements et déformations connus de l'environnement mandibulaire masticatoire, notamment l'apparition d'une flexion sagittale positive et d'une torsion mandibulaire au niveau du secteur travaillant (Decaup et al., 2023). Cette validation partielle de l'approche globale – locale s'accompagne d'une possibilité d'obtenir des informations plus détaillées sur les déplacements, déformations et contraintes subies dans les régions locales (cf Figures 7 et 8 du projet d'article) par rapport aux modèles globaux couramment publiés (Gröning et al., 2011; Gröning et al., 2013; Ichim et al., 2006; Ichim et al., 2007; Panagiotopoulou et al., 2020; Panagiotopoulou et Cobb, 2011; Smith et al., 2021; Stansfield et al., 2018a, 2018b). Il est également important de noter que la reproduction de ce schéma de déformations caractéristiques est réalisée en dépit de certains choix de simplifications du modèle. Ainsi, si la modification de la direction des vecteurs de forces musculaires peut occasionner une variabilité comprise entre 20 % et 30 % de la magnitude des déformations observées (Gröning et al., 2012), la magnitude des déformations obtenues pour le modèle global présenté dans ce projet d'article est comparable à celle obtenue dans de précédentes études, soit environ [0 – 1500]  $\mu\epsilon$  (Gröning et al., 2013; Stansfield et al., 2018a). Le choix des directions de vecteurs musculaires par l'analyse des sites d'insertions musculaires et l'adaptation d'un crâne virtuellement remis à l'échelle pourrait ainsi constituer une approche valide dans le cadre de l'étude de mandibules isolées. De manière similaire, le choix d'un comportement isotrope dans le cadre de cette modélisation n'a pas entravé la reproduction d'un schéma de déformation mandibulaire caractéristique. Ce résultat est en accord avec l'étude de sensibilité d'Apicella et al. (2010), montrant que le choix de modélisations de régions orthotropiques basées sur l'anatomie mandibulaire (Schwartz-Dabney et Dechow, 2003) impacte fortement la magnitude des déformations, sans impacter le schéma de distribution de

ces déformations. Dans le cadre d'un usage comparatif, dans lequel les valeurs demeurent relatives entre différents groupes, à l'instar du protocole proposé par Stansfield et al. (2018b) concernant la covariation de la morphologie externe mandibulaire et la résistance aux déformations, le modèle proposé dans le précédent projet d'article demeure donc valide, en dépit du choix de modéliser un comportement isotropique global.

Le choix d'une distribution d'os cortical uniforme au sein des modèles globaux et locaux a permis de confirmer partiellement les résultats produits par Gröning et al. (2013) pour la mandibule sélectionnée dans le cadre de cette modélisation (Figure 6). L'hypothèse d'une covariation entre la distribution d'os cortical mandibulaire au sein du corpus postcanin (correspondant à la sectorisation du modèle local) et la distribution des déformations au cours d'une mastication unilatérale côté travaillant ne peut donc être rejetée dans les limites imposées par la modélisation. Une approche morphométrique statistique comparable à celle proposée par Gröning et al. (2013) demeure cependant en dehors des objectifs de ce projet d'article dont l'objectif principal est la validation d'une approche méthodologique globale – locale. Il est important de noter que l'étude de la distribution d'os cortical corporel de la mandibule MX-T125-4 remplit les conditions révélées dans les axes I et II, à savoir que l'asymétrie faciolinguale est plus marquée dans les secteurs postérieurs, au-delà de la première molaire mandibulaire que dans les secteurs prémolaires (Figure 6). Chez l'individu MX-T125-4, la distribution d'os cortical est maximale, pour le secteur postérieur facial, au niveau de la ligne oblique externe, de l'insertion supposée du muscle buccinateur et de la partie basale (Figure 6). Ce schéma de distribution, variable entre les individus dans le cadre d'une approche morphométrique (Decaup et al., 2024) s'inscrit dans l'hypothèse d'un schéma fonctionnel « stéréotypé » lié à la distribution des déformations durant la flexion sagittale et la torsion de la mandibule au cours des activités de mastication mais largement influencé par le « niveau de charge » imposé. Dans le modèle en éléments finis, les déformations sont également maximales au niveau de la ligne oblique externe et dans la zone postérieure faciale, pour une modélisation d'os cortical uniformément épais au sein du *corpus* (Figure 6). L'hypothèse d'une augmentation de l'épaisseur d'os cortical dans la région de la ligne oblique externe et du buccinateur impliquant uniquement une covariation avec la région ramique et l'angle gonial apparaît alors peu probable. Au contraire une coordination forme-fonction locale, au moins partielle, de cette région mandibulaire semble en accord avec la forte diversité morphologique liée aux « niveaux de charges » constatée en étude comparative (Decaup et al., 2024) et avec la covariation entre l'épaisseur d'os cortical et la distribution des déformations.

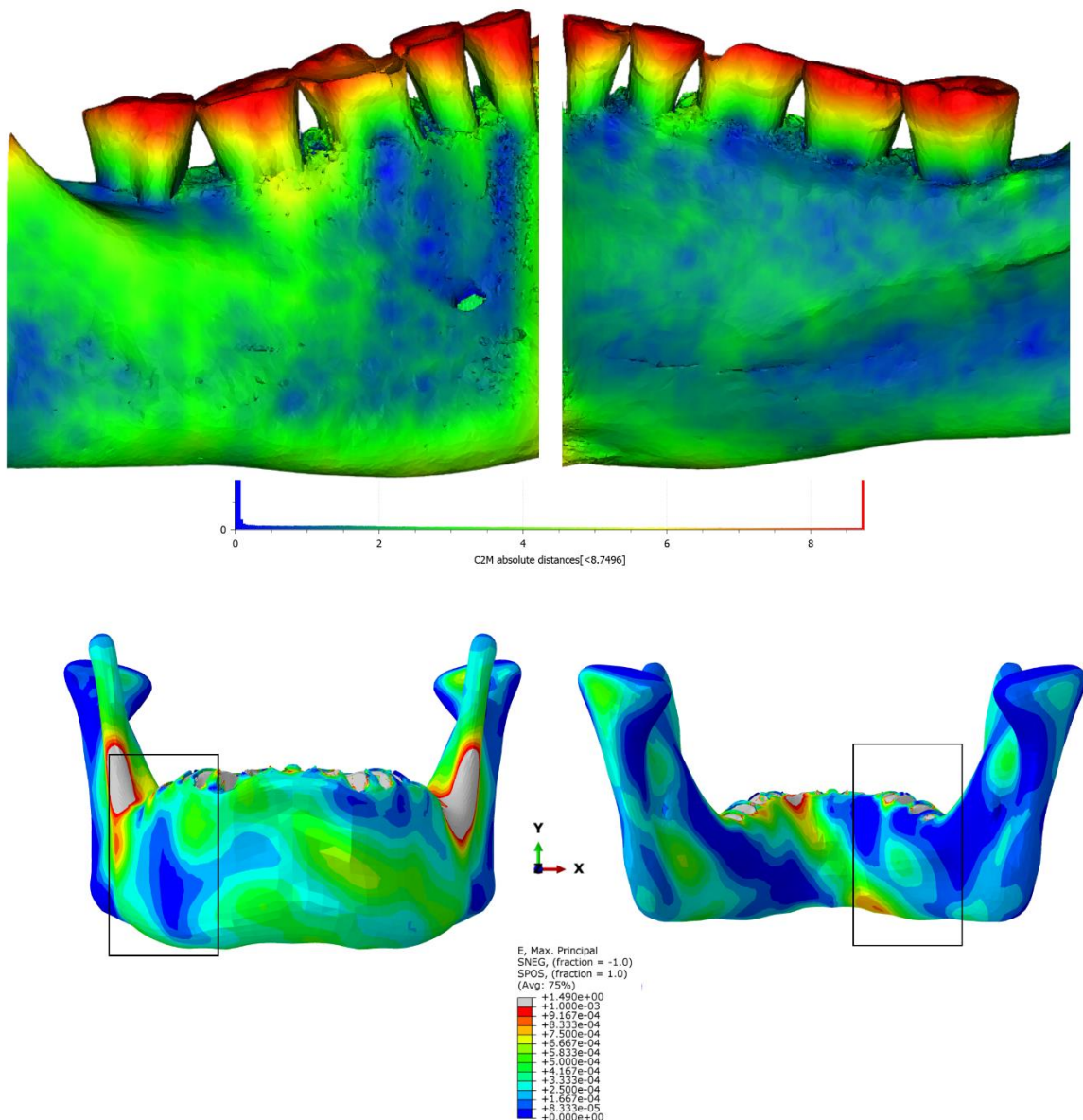


Figure 6 – Covariation entre la distribution d'os cortical et la distribution des déformations maximales principales pour la modélisation d'un environnement de charge masticatoire unilatéral molaire de la mandibule MX-T125-4 (Mirgissa, Wadi Halfa, Soudan).

En haut – à gauche : vue faciale – à droite : vue linguale – distribution d'os cortical du corpus postcanin de la mandibule MX-T125-4 obtenue avec CloudCompare (v2.13) par la comparaison de deux surfaces (.STL) d'os cortical et d'os trabéculaire issus d'une segmentation Watershed par le logiciel Avizo (Avizo™, v2019.1, FEI SAS, Thermo Fischer Scientific®) puis d'une construction surfacique (constrained smoothing 9, simplification avec valeur cible de 500 000 faces). L'os cortical suit une distribution asymétrique faciolinguale répondant aux conditions de Demes et al., (1984).

En bas : distribution des déformations maximales principales pour un chargement masticatoire unilatéral molaire de la mandibule MX-T125-4 (ABAQUS™, Dassault System®). La distribution des déformations maximales principales reproduit l'asymétrie de distribution faciolinguale de l'os cortical au sein du corpus postcanin.

Les résultats de l'analyse par éléments finis développés dans cet axe s'inscrivent donc dans une dynamique de gradient antéropostérieur du *corpus* mandibulaire mis en avant dans les axes I et II. Notamment, il semble exister une covariation entre la distribution d'os cortical mandibulaire (Decaup et al., 2024, 2023), la distribution des déformations au cours d'une mastication molaire unilatérale (Gröning et al., 2013), la distribution ostéonique préférentielle (Chung et Dechow, 2011; Nomura et al., 2003; Schwartz-Dabney et Dechow, 2003), la distribution du degré d'anisotropie (Schwartz-Dabney and Dechow, 2003) et la distribution de modularité avec la valeur des angles goniaux (Decaup et al., 2023), s'exprimant selon un gradient antéropostérieur pour lequel l'asymétrie faciolinguale augmente d'avant en arrière. Ce gradient est alors également retrouvé à l'échelle des populations en montrant une diversité morphologique plus importante dans les secteurs postérieurs que dans les secteurs antérieurs du corps mandibulaire pour lesquels des phénomènes de compensation entre la morphologie externe et interne semblent prépondérants (Decaup et al., 2024). Au-delà de la région canine, la covariation de l'ensemble de ces paramètres est moins définie. Les déformations complexes subies par la symphyse lors des activités mandibulaires peuvent potentiellement expliquer les interactions moins « stéréotypées » de l'ensemble de ces paramètres dans la région. En effet, la biomécanique symphysaire, caractérisée par une prise en charge des déformations du déplacement en *wishboning* (Dobson et Trinkaus, 2002; Gröning et al., 2011; Ichim et al., 2006), mais également par un phénomène d'inversion des déformations issus du secteur travaillant et du secteur balançant (inversion de la flexion sagittale et inversion de la torsion mandibulaire), concentre un environnement de charge particulièrement complexe, propice au développement de stratégies biomécaniques plus individualisées. Ces stratégies peuvent alors inclure l'apposition d'os cortical selon des schémas plus individualisés mais également des adaptations dans les niveaux structurels osseux inférieurs telles que : l'orientation ostéonique, la variation de la densité osseuse ou la modification de certains paramètres trabéculaires (Apicella et al., 2010; Chung et Dechow, 2011; Nomura et al., 2003; Schwartz-Dabney et Dechow, 2003). Cette individualisation semble notamment confirmée par la forte diversité morphologique de la région (Decaup et al., 2024). Cette complexité de distribution des déformations dans la région symphysaire s'accompagne également d'une concentration des magnitudes de déformations pouvant en partie être expliquée par l'éloignement de la région de l'axe charnière temporal. En effet, si dans les mouvements verticaux, l'éloignement de l'axe charnière temporal diminue la résultante de force, dans les mouvements horizontaux, tels que le *wishboning*, les déformations en tension sont maximales au niveau lingual antérieur en

tension et au niveau facial antérieur en compression (Dobson et Trinkaus, 2002; Edmonds et Glowacka, 2020). Cette interaction entre le bras de levier mandibulaire et la magnitude des déformations peut en partie expliquer la modularité existant entre la composante verticale symphysaire liée aux typologies hyperdivergentes et la composante horizontale symphysaire liée aux typologies hypodivergentes (Ruiz et al., 2023; Teo et al., 2022).

Si des covariations entre les paramètres morphologiques et anatomiques internes mandibulaires et les effets mécaniques de l'environnement de charge mandibulaire ont pu être identifiés par les différentes approches méthodologiques de ce présent travail, l'identification certaine de la temporalité d'installation de ces interactions et des processus physiologiques impliqués demeure complexe. Ainsi, l'identification d'un *stimulus* ostéogénique « idéal » par la méthode des éléments finis apparaît difficile pour deux raisons. La première est la difficulté à déterminer les qualités de ce *stimulus*. Bien qu'identifié comme potentiellement dynamique, ménageant des périodes réfractaires et impliquant des déformations comprises entre 1500  $\mu\epsilon$  et 3000  $\mu\epsilon$  (Frost, 2003, 1987; Robling et al., 2001), l'existence d'effets modulateurs et de capacités d'apposition osseuse en « surrégime » (cf axe I) limitent la définition définitive d'un *stimulus* ostéogénique « idéal ». L'autre est la difficulté à modéliser la complexité biologique des environnements de charges et à valider de telles modélisations en terme de valeurs absolues (Stansfield et al., 2018b). Dans ce contexte, lier l'amplitude absolue de magnitude des déformations d'un modèle d'analyse par éléments finis afin de le comparer aux valeurs d'un *stimulus* ostéogénique idéal, à l'instar des conclusions proposées par Gröning et al. (2013) ou Ichim et al. (2007) apparaît peu fiable. Cependant, en dehors des valeurs absolues de magnitudes de déformations, la distribution asymétrique locale des déformations mandibulaires offre, en théorie, un cadre à haut potentiel ostéogénique en créant un gradient de basse et haute pressions par flexion sagittale, torsion et *wishboning*, favorables à une stimulation des capteurs ostéocytaires *via* le FSS (Wang et al., 2022). De manière concomitante, la rythmicité de la mastication, dirigée par le générateur central de schéma masticatoire (Morquette et al., 2012) semble apte à ménager des périodes réfractaires ostéogéniques et constituer le moteur principal de l'apposition osseuse mandibulaire en présentant une fréquence d'activation courte, compatible avec un potentiel d'apposition osseuse important (Po et al., 2011; Robling et al., 2014, 2001). Une étude comparative de la résistance aux déformations mandibulaires, sur le modèle proposé par Stansfield et al. (2018b) pour la morphologie externe, pourrait donc permettre de mieux documenter l'impact du régime alimentaire et donc du taux de chargement masticatoire et de la durée totale de mastication (Almotairy et al., 2021; Pereira et al., 2006;

van der Bilt et Abbink, 2017; Woda et al., 2006) sur la covariation entre la distribution d'os cortical, et non plus uniquement la distribution, mais également la magnitude des déformations.

---

## Conclusions et Perspectives

---

## Conclusions et Perspectives

La problématique suivante : « **Est ce que la distribution de l'os cortical du *corpus mandibulaire* covarie avec l'environnement de charge chez les humains modernes ?** », a été explorée à travers trois axes méthodologiques dans le cadre de cette recherche. À l'issue de ces trois axes méthodologiques, il apparaît qu'une covariation simple, à l'échelle individuelle, entre la distribution de l'os cortical mandibulaire corporel et l'environnement de charge soit complexifiée par un ensemble de facteurs anatomiques et mécaniques tels que : les propriétés mécaniques hiérarchiques du tissu osseux, la distribution des propriétés mécaniques de l'os mandibulaire, les effets de modularité anatomique s'exprimant entre le corps mandibulaire, le ramus mandibulaire et la base du crâne, les effets allométriques ou encore les effets de compensation de morphologie externe par l'anatomie interne (Decaup et al., 2023). À l'échelle des populations humaines, ces effets sont également modulés par la variabilité morphologique inhérente à chaque population et à chaque section mandibulaire (Decaup et al., 2024). La modélisation de cette problématique a enfin soulevé un biais majeur inhérent à toute méthode de modélisation dans une population du passé, en l'occurrence l'absence de possibilité de validation *in vivo* condamnant toute utilisation des résultats en terme absolus (Stansfield et al., 2018b).

Dans ce contexte, la réponse à cette problématique ne peut qu'être partielle et l'hypothèse de travail doit être précisée. En effet, si la magnitude des déformations ne peut être mise en lien avec la distribution de l'os cortical au sein du *corpus* mandibulaire, la distribution de ces déformations covarie potentiellement avec la quantité d'os cortical local (cf axe III). L'hypothèse de travail suivante « **La distribution de l'os cortical mandibulaire covarie avec la distribution des déformations dans le cadre d'un environnement de charge masticatoire** » ne peut être rejetée. Cette covariation semble, par ailleurs, produire des effets morphologiques plus marqués dans le cadre de groupes humains pour lesquels le niveau estimée de charge mandibulaire est élevé (Decaup et al., 2024). Ces effets morphologiques sont également dépendant des sections mandibulaires, pouvant être regroupées en trois régions morphofonctionnelles cohérentes : une région corporelle postérieure (entre la troisième et la première molaire mandibulaire), une région corporelle intermédiaire (entre la première molaire mandibulaire et la canine) et une région antérieure symphysaire (Decaup et al., 2024, 2023). Au sein de ces trois régions, la région corporelle postérieure s'inscrit dans les conditions du



paradigme fonctionnel proposé par Demes et al. (1984), à savoir qu'une asymétrie de distribution faciolinguale des déformations dans le cadre d'un environnement de charge masticatoire covarie avec la distribution asymétrique faciolinguale de l'os cortical (Decaup et al., 2024, 2023; Gröning et al., 2013). Ce paradigme s'avère moins prépondérant dans les zones les plus antérieures du *corpus* où les mécanismes de compensation entre la morphologie externe et la morphologie interne des sections est particulièrement influent (Decaup et al., 2024; Toro-Ibacache et al., 2019). Les interactions morphofonctionnelles du corpus mandibulaire semblent alors suivre un gradient antéropostérieur s'exprimant dans une asymétrie faciolinguale moins prononcée dans les secteurs antérieurs et liant la distribution d'os cortical mandibulaire (Decaup et al., 2024, 2023), la distribution des déformations au cours d'une mastication molaire unilatérale (Gröning et al., 2013), la distribution ostéonique préférentielle (Chung et Dechow, 2011; Nomura et al., 2003; Schwartz-Dabney et Dechow, 2003), la distribution du degré d'anisotropie (Schwartz-Dabney et Dechow, 2003) et la distribution de modularité avec la valeur des angles goniaux (Decaup et al., 2023). La distribution des déformations correspond alors à celles observées lors d'un cas de chargement unilatéral molaire et ne permet pas de prédire la distribution des déformations dans le cadre de « surrégimes » ou « régimes aberrants » décrits par Gröning et al., (2013).

Les conclusions de ce travail présentent cependant des limites quant à l'interprétation des résultats. Tout d'abord, l'approche comparative morphométrique, bien que fondée sur des groupes « fonctionnellement divergents » ne permet pas de quantifier précisément la magnitude des déformations biomécaniques et des *stimuli* ostéogéniques en jeu. De plus, les résultats fournis par cette approche peuvent être influencés par d'autres effets biologiques et environnementaux tels que les mécanismes hormonaux (Carey et al., 2021; Coquerelle et al., 2011; Goyushov et al., 2020; Toneva et al., 2023), les effets du métabolisme phosphocalcique (Bolamperti et al., 2022; Wang et al., 2022), du vieillissement (Downey et Siegel, 2006), des relations dento-mandibulaires (Bertl et al., 2016; Cawood et Howell, 1991; Guevara Perez et al., 2018; Hutchinson et al., 2015; Nemeč et al., 2023; Pietrokovski et al., 2007), des conditions climatiques (Nicholson et Harvati, 2006), l'existence de modules ontogéniques (Bastir et al., 2004; Bastir et Rosas, 2005; Polanski, 2011; Singh, 2014), ou encore les interactions allométriques (Bergmann et al., 2021). La difficile reconstitution des activités mandibulaires et les biais taphonomiques constituent un autre frein à l'approche comparative à visée morphofonctionnelle dans les populations du passé. En incluant uniquement des populations adultes, la dynamique d'apposition de l'os cortical ne peut également pas être évaluée. La

notion de temporalité ne peut donc être appréhendée dans le présent travail et implique l'approche comparative de séries de croissance à l'instar des travaux proposés par Coquerelle et al. (2013) et Remy et al. (2019). Enfin, les facteurs d'échelles hiérarchiques du tissu osseux ne peuvent également pas être appréhendés dans les conclusions de ce présent travail et pourraient cependant fortement influencer les effets biomécaniques produits au niveau mandibulaire global (Apicella et al., 2010). Il a notamment pu être mis en évidence que les caractéristiques trabéculaires du niveau XI de Reznikov et al., (2018), comme le taux de branchement, étaient fortement impactés par les régimes alimentaires au sein de différentes espèces de mammifères (Watson et al., 2018). Une approche morphofonctionnelle complète de l'anatomie interne mandibulaire devrait donc intégrer de telles caractéristiques.

Les perspectives méthodologiques de cette thèse sont donc nombreuses. Le renforcement de cette méthodologie implique ainsi de coupler les résultats de l'approche morphométrique comparative à ceux de l'analyse par éléments finis afin de pouvoir substituer à des résultats absolus de modélisation des comparaisons relatives de résistance à la déformation. Cette approche est préconisée par Stansfield et al. (2018b) dans le cadre de l'évaluation des interactions liant la morphologie externe mandibulaire et la résistance aux déformations. Cette méthode présente l'avantage de produire des résultats fiables au sein de populations du passé tout en isolant les nécessités d'appliquer un modèle d'apposition osseuse aux conclusions de l'analyse. La modélisation globale – locale présentée dans cette thèse permet alors de créer une série de sections mandibulaires locales issues des formes moyennes de l'analyse morphométrique et ainsi garantir des conditions de modélisation identiques entre les modèles locaux par couplage à un modèle global (issu de la forme moyenne de l'ensemble de l'échantillon morphométrique). Cette méthode de travail devrait être appliquée indépendamment à chacune des sections afin de tenir compte des spécificités d'échantillonnage et de la variabilité morphologique intrinsèque à chaque région mandibulaire (Decaup et al., 2024). Appliquée à des séries en croissance, la méthode permettrait de questionner la temporalité d'apposition de l'os cortical mandibulaire (Coquerelle et al., 2013; Remy et al., 2019). Enfin, couplée à une approche morphologique externe, la méthode pourrait permettre de mieux documenter les interactions existantes entre la typologie faciale, l'angle gonial, la distribution de l'os cortical mandibulaire et la résistance à la déformation.

L'approche morphofonctionnelle de la distribution d'os cortical mandibulaire se veut donc nécessairement multi-méthodologique afin de limiter les nombreux biais pouvant expliquer la variabilité morphologique humaine. Le développement d'une méthode associant l'étude

comparative morphométrique et l'analyse par éléments finis globale – locale offre des perspectives dans l'application aux questions macro-évolutives de la lignée humaine en créant un cadre méthodologique ne produisant pas de résultats biomécaniques absolus mais relatifs aux groupes humains comparés.

## Bibliographie

Adzhubei, A.A., Sternberg, M.J.E., Makarov, A.A., 2013. Polyproline-II Helix in Proteins: Structure and Function. *J Mol Biol* 425, 2100–2132. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.03.018>

Agrawal, K.R., Lucas, P.W., Bruce, I.C., Prinz, J.F., 1998. Food properties that influence neuromuscular activity during human mastication. *J Dent Res* 77, 1931–1938. <https://doi.org/10.1177/00220345980770111101>

Alijani, H., Vaughan, T.J., 2024. Exploring the hierarchical structure of lamellar bone and its impact on fracture behaviour: A computational study using a phase field damage model. *J Mech Behav Biomed Mat* 153, 106471. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2024.106471>

Alijani, H., Vaughan, T.J., 2022. A multiscale finite element investigation on the role of intra- and extra-fibrillar mineralisation on the elastic properties of bone tissue. *J Mech Behav Biomed Mat* 129, 105139. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2022.105139>

Allen, M.R., Burr, D.B., 2014. Chapter 4 - Bone Modeling and Remodeling, in: Burr, D.B.

Allen, M.R. (Eds.), *Basic and Applied Bone Biology*. Academic Press, San Diego, pp. 75–90. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416015-6.00004-6>

Almotairy, N., Kumar, A., Grigoriadis, A., 2021. Effect of food hardness on chewing behavior in children. *Clin Oral Investig* 25, 1203–1216. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03425-y>

AlQahtani, S.J., Hector, M.P., Liversidge, H.M., 2010. Brief communication: The London atlas of human tooth development and eruption. *Am J Phys Anthropol* 142, 481–490. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21258>

Anderson, A.E., Ellis, B.J., Weiss, J.A., 2007. Verification, Validation and Sensitivity Studies in Computational Biomechanics. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 10, 171–184. <https://doi.org/10.1080/10255840601160484>

Andriotis, O.G., Chang, S.W., Vanleene, M., Howarth, P.H., Davies, D.E., Shefelbine, S.J., Buehler, M.J., Thurner, P.J., 2015. Structure-mechanics relationships of collagen fibrils in the osteogenesis imperfecta mouse model. *J R Soc Interface* 12, 20150701. <https://doi.org/10.1098/rsif.2015.0701>

Andriotis, O.G., Desissaire, S., Thurner, P.J., 2018. Collagen Fibrils: Nature's Highly Tunable Nonlinear Springs. *ACS Nano* 12, 3671–3680. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b00837>

Andriotis, O.G., Nalbach, M., Thurner, P.J., 2023. Mechanics of isolated individual collagen fibrils. *Acta Biomater*, 163, 35–49. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.12.008>

Apicella, D., Aversa, R., Ferro, F., Ianniello, D., Apicella, A., 2010. The importance of cortical bone orthotropicity, maximum stiffness direction and thickness on the reliability of mandible numerical models. *J Biomed Mat Res Part B Appl Biomater* 93, 150–163. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31569>

Armentani, E., Caputo, F., Citarella, R., 2010. Fem Sensitivity Analyses on the Stress Levels in a Human Mandible with a Varying ATM Modelling Complexity. *Open Mech Eng J* 4, 8–15. <https://doi.org/10.2174/1874155X01004010008>

Ascenzi, A., Baschieri, P., Benvenuti, A., 1994. The torsional properties of single selected osteons. *J Biomech* 27, 875–884. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(94\)90260-7](https://doi.org/10.1016/0021-9290(94)90260-7)

Ascenzi, A., Baschieri, P., Benvenuti, A., 1990. The bending properties of single osteons. *J Biomech* 23, 763–771. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(90\)90023-V](https://doi.org/10.1016/0021-9290(90)90023-V)

Ascenzi, A., Bonucci, E., 1967. The tensile properties of single osteons. *Anat Rec* 158, 375–386. <https://doi.org/10.1002/ar.1091580403>

Ascenzi, M.-G., Lomovtsev, A., 2006. Collagen orientation patterns in human secondary osteons, quantified in the radial direction by confocal microscopy. *J Struct Biol* 153, 14–30. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2005.08.007>

Assis, A., Costa, B.M.A., Rossoni, D.M., Melo, D., Marroig, G., 2016. Modularity and Integration, in: *Encyclopedia of Evolutionary Biology*. Elsevier, pp. 34–40. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800049-6.00044-5>

Avery, N.C., Bailey, A.J., 2006. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen. *Pathol Biol* 54, 387–395. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2006.07.005>

Baldwin, S.J., Quigley, A.S., Clegg, C., Kreplak, L., 2014. Nanomechanical Mapping of Hydrated Rat Tail Tendon Collagen I Fibrils. *Biophys J* 107, 1794–1801. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.09.003>

Bareggi, R., Sandrucci, M.A., Baldini, G., Grill, V., Zweyer, M., Narducci, P., 1995. Mandibular growth rates in human fetal development. *Arch Oral Biol* 40, 119–125. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(94\)00142-X](https://doi.org/10.1016/0003-9969(94)00142-X)

Barrera, G.N., Méndez-Méndez, J., Arzate-Vázquez, I., Calderón-Domínguez, G., Ribotta, P.D., 2019. Nano- and micro-mechanical properties of wheat grain by atomic force microscopy (AFM) and nano-indentation (IIT) and their relationship with the mechanical properties evaluated by uniaxial compression test. *J Cereal Sci* 90, 102830. <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2019.102830>

Bartlett, D., O’Toole, S., 2020. Tooth Wear: Best Evidence Consensus Statement. *J Prosthodont*. <https://doi.org/10.1111/jopr.13312>

Bastir, M., Rosas, A., 2005. Hierarchical nature of morphological integration and modularity in the human posterior face. *Am J Phys Anthropol* 128, 26–34. <https://doi.org/10.1002/ajpa.20191>

Bastir, M., Rosas, A., Kuroe, K., 2004. Petrosal orientation and mandibular ramus breadth: evidence for an integrated petroso-mandibular developmental unit. *Am J Phys Anthropol* 123, 340–350. <https://doi.org/10.1002/ajpa.10313>

Bastir, M., Rosas, A., O'Higgins, P., 2006. Craniofacial levels and the morphological maturation of the human skull. *J Anat* 209, 637–654. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2006.00644.x>

Batra, N., Burra, S., Siller-Jackson, A.J., Gu, S., Xia, X., Weber, G.F., DeSimone, D., Bonewald, L.F., Lafer, E.M., Sprague, E., Schwartz, M.A., Jiang, J.X., 2012. Mechanical stress-activated integrin  $\alpha 5\beta 1$  induces opening of connexin 43 hemichannels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 3359–3364. <https://doi.org/10.1073/pnas.1115967109>

Beaupré, G.S., Orr, T.E., Carter, D.R., 1990. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling--theoretical development. *J Orthop Res* 8, 651–661. <https://doi.org/10.1002/jor.1100080506>

Behrents, R.G., 1985. *An Atlas of growth in the aging craniofacial skeleton*. Center for Human Growth and Development, University of Michigan, Ann Arbor, Mich.

Behrents, R.G., 1985. *Growth in the aging craniofacial skeleton*, University of Michigan.

Bell, G.I., 1978. Models for the Specific Adhesion of Cells to Cells. *Science* 200, 618–627. <https://doi.org/10.1126/science.347575>

Bella, J., 2016. Collagen structure: new tricks from a very old dog. *Biochem J* 473, 1001–1025. <https://doi.org/10.1042/BJ20151169>

Bella, J., Berman, H.M., 1996. Crystallographic evidence for C  $\alpha$ -H...O=C hydrogen bonds in a collagen triple helix. *J Mol Biol* 264, 734–742. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0673>

Bella, J., Brodsky, B., Berman, H.M., 1995. Hydration structure of a collagen peptide. *Structure* 3, 893–906. [https://doi.org/10.1016/S0969-2126\(01\)00224-6](https://doi.org/10.1016/S0969-2126(01)00224-6)

Benazzi, S., Kullmer, O., Grosse, I.R., Weber, G.W., 2012. Brief communication: comparing loading scenarios in lower first molar supporting bone structure using 3D finite element analysis. *Am J Phys Anthropol* 147, 128–134. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21607>

Bennett, J.H., Carter, D.H., Alavi, A.L., Beresford, J.N., Walsh, S., 2001. Patterns of integrin expression in a human mandibular explant model of osteoblast differentiation. *Arch Oral Biol* 46, 229–238. [https://doi.org/10.1016/s0003-9969\(00\)00114-x](https://doi.org/10.1016/s0003-9969(00)00114-x)

Bergmann, I., Hublin, J.-J., Gunz, P., Freidline, S.E., 2021. How did modern morphology evolve in the human mandible? The relationship between static adult allometry and mandibular variability in *Homo sapiens*. *J Hum Evol* 157, 103026. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2021.103026>

Bergot, C., Wu, Y., Jolivet, E., Zhou, L.Q., Laredo, J.D., Bousson, V., 2009. The degree and distribution of cortical bone mineralization in the human femoral shaft change with age and sex in a microradiographic study. *Bone* 45, 435–442. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.05.025>

Berisio, R., Vitagliano, L., Mazzarella, L., Zagari, A., 2002. Crystal structure of the collagen triple helix model [(Pro-Pro-Gly)<sub>10</sub>]<sub>3</sub>. *Protein Sci* 11, 262–270.

Berthaume, M.A., Kramer, P.A., 2021. Anthroengineering: an independent interdisciplinary field. *Interface Focus* 11, 20200056. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2020.0056>

Berthaume, M.A., Lazzari, V., Guy, F., 2020. The landscape of tooth shape: Over 20 years of dental topography in primates. *Evol Anthropol* 29, 245–262. <https://doi.org/10.1002/evan.21856>

Bertinetti, L., Masic, A., Schuetz, R., Barbetta, A., Seidt, B., Wagermaier, W., Fratzl, P., 2015. Osmotically driven tensile stress in collagen-based mineralized tissues. *J Mech Behav Biomed Mater* 52, 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.03.010>



Bertl, M.H., Bertl, K., Wagner, M., Gahleitner, A., Stavropoulos, A., Ulm, C., Mitteroecker, P., 2016. Second premolar agenesis is associated with mandibular form: a geometric morphometric analysis of mandibular cross-sections. *Int J Oral Sci* 8, 254–260. <https://doi.org/10.1038/ijos.2016.41>

Bhat, S.S., Waghmare, U.V., Ramamurty, U., 2014. First-Principles Study of Structure, Vibrational, and Elastic Properties of Stoichiometric and Calcium-Deficient Hydroxyapatite. *Cryst Growth Des* 14, 3131–3141. <https://doi.org/10.1021/cg5004269>

Biewener, A.A., Bertram, J.E., 1993. Skeletal strain patterns in relation to exercise training during growth. *J Exp Biol* 185, 51–69. <https://doi.org/10.1242/jeb.185.1.51>

Bird, M.I., Crabtree, S.A., Haig, J., Ulm, S., Wurster, C.M., 2021. A global carbon and nitrogen isotope perspective on modern and ancient human diet. *Proc Nat Acad Sci U S A* 118, e2024642118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2024642118>

Bishara, S.E., Treder, J.E., Jakobsen, J.R., 1994. Facial and dental changes in adulthood. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 106, 175–186. [https://doi.org/10.1016/S0889-5406\(94\)70036-2](https://doi.org/10.1016/S0889-5406(94)70036-2)

Björk, A., 1955. Cranial base development. A follow-up x-ray study of the individual variation in growth occurring between the ages of 12 and 20 years and its relation to brain case and face development. *Am J Orthodont* 41, 198–225. [https://doi.org/10.1016/0002-9416\(55\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0002-9416(55)90005-1)

Björk, A., 1947. The face in profile. *Svensk Tad Tidsk* 40.

Björk, A., Skieller, V., 1983. Normal and abnormal growth of the mandible. A synthesis of longitudinal cephalometric implant studies over a period of 25 years. *Eur J Orthod* 5, 1–46. <https://doi.org/10.1093/ejo/5.1.1>

Boedtker, H., Doty, P., 1956. The Native and Denatured States of Soluble Collagen. *J Am Chem Soc* 78, 4267–4280. <https://doi.org/10.1021/ja01598a024>

Bolamperti, S., Villa, I., Rubinacci, A., 2022. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Res* 10, 1–19. <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00219-8>

Bonewald, L.F., 2011. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 26, 229–238. <https://doi.org/10.1002/jbmr.320>

Bouvier, M., Hylander, W.L., 1981a. Effect of bone strain on cortical bone structure in macaques (*Macaca mulatta*). *J Morphol* 167, 1–12. <https://doi.org/10.1002/jmor.1051670102>

Bouvier, M., Hylander, W.L., 1981b. The relationship between split-line orientation and in vivo bone strain in galago *G. crassicaudatus* and macaque (*Macaca mulatta* and *M. fascicularis*) Mandibles. *Am J Phys Anthropol* 56, 147–156. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330560206>

Bozec, L., Horton, M., 2005. Topography and mechanical properties of single molecules of type I collagen using atomic force microscopy. *Biophys J* 88, 4223–4231. <https://doi.org/10.1529/biophysj.104.055228>

Bradley, K.H., McConnell, S.D., Crystal, R.G., 1974. Lung collagen composition and synthesis. Characterization and changes with age. *J Biol Chem* 249, 2674–2683.

Braun, S., Bantleon, H.P., Hnat, W.P., Freudenthaler, J.W., Marcotte, M.R., Johnson, B.E., 1995. A study of bite force, part 1: Relationship to various physical characteristics. *Angle Orthod* 65, 367–372. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(1995\)065<0367:ASOBFP>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(1995)065<0367:ASOBFP>2.0.CO;2)

Bretscher, L.E., Jenkins, C.L., Taylor, K.M., DeRider, M.L., Raines, R.T., 2001. Conformational stability of collagen relies on a stereoelectronic effect. *J Am Chem Soc* 123, 777–778. <https://doi.org/10.1021/ja005542v>

Britz, H.M., Thomas, C.D.L., Clement, J.G., Cooper, D.M.L., 2009. The relation of femoral osteon geometry to age, sex, height and weight. *Bone* 45, 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.03.654>

Broca, P., 1868. Sur les crânes et ossements des Eyzies. *Bull Mem Soc Anthropol Paris* 3, 350–392. <https://doi.org/10.3406/bmsap.1868.9548>

Brown, M.B., Forsythe, A.B., 1974. Robust Tests for the Equality of Variances. *J Am Stat Assoc* 69, 364–367. <https://doi.org/10.2307/2285659>

Brůžek, J., 2002. A method for visual determination of sex, using the human hip bone. *Am J Phys Anthropol* 117, 157–168. <https://doi.org/10.1002/ajpa.10012>

Brůžek, J., Santos, F., Dutailly, B., Murail, P., Cunha, E., 2017. Validation and reliability of the sex estimation of the human os coxae using freely available DSP2 software for bioarchaeology and forensic anthropology. *Am J Phys Anthropol* 164, 440–449. <https://doi.org/10.1002/ajpa.23282>

Buehler, M.J., 2006. Nature designs tough collagen: Explaining the nanostructure of collagen fibrils. *Proc Nat Acad Sci U S A* 103, 12285–12290. <https://doi.org/10.1073/pnas.0603216103>

Buikstra, J.E., Ubelaker, D.H., 1994. Standards for Data Collection from Human Skeletal Remains. *Ark Archeol Sur Res*. <https://doi.org/10.1002/ajhb.1310070519>.

Cabral, W.A., Fratzi-Zelman, N., Weis, M., Perosky, J.E., Alimasa, A., Harris, R., Kang, H., Makareeva, E., Barnes, A.M., Roschger, P., Leikin, S., Klaushofer, K., Forlino, A., Backlund, P.S., Eyre, D.R., Kozloff, K.M., Marini, J.C., 2020. Substitution of murine type I collagen A1 3-hydroxylation site alters matrix structure but does not recapitulate osteogenesis imperfecta bone dysplasia. *Matrix Biol* 90, 20–39. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.02.003>

Camp, R.J., Liles, M., Beale, J., Saeidi, N., Flynn, B.P., Moore, E., Murthy, S.K., Ruberti, J.W., 2011. Molecular Mechanochemistry: Low Force Switch Slows Enzymatic Cleavage of Human Type I Collagen Monomer. *J Am Chem Soc* 133, 4073–4078. <https://doi.org/10.1021/ja110098b>

Carey, E. c., Gardiner, A. t. c., Adams, R. j., Farnell, D. j. j., Claydon, N. c., Thomas, D. w., 2021. The effects of age and sex on mandibular bone graft donor sites. *Oral Surg* 14, 52–58. <https://doi.org/10.1111/ors.12535>

Carter, D.R., Fyhrie, D.P., Whalen, R.T., 1987. Trabecular bone density and loading history: regulation of connective tissue biology by mechanical energy. *J Biomech* 20, 785–794. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(87\)90058-3](https://doi.org/10.1016/0021-9290(87)90058-3)

Casari, D., Kochetkova, T., Michler, J., Zysset, P., Schwiedrzik, J., 2021. Microtensile failure mechanisms in lamellar bone: Influence of fibrillar orientation, specimen size and hydration. *Acta Biomater* 131, 391–402. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.06.032>

Castaldo, G., Cerritelli, F., 2015. Craniofacial growth: evolving paradigms. *Cranio* 33, 23–31. <https://doi.org/10.1179/0886963414Z.00000000042>

Cawood, J.I., Howell, R.A., 1991. Reconstructive preprosthetic surgery. I. Anatomical considerations. *Int J Oral Maxillofac Surg* 20, 75–82. [https://doi.org/10.1016/s0901-5027\(05\)80711-8](https://doi.org/10.1016/s0901-5027(05)80711-8)

Chambers, J.M., Hastie, T., 1992. *Statistical models in S*. Pacific Grove, Calif. : Wadsworth & Brooks/Cole Advanced Books & Software.

Chang, G., Boone, S., Martel, D., Rajapakse, C.S., Hallyburton, R.S., Valko, M., Honig, S., Regatte, R.R., 2017. MRI assessment of bone structure and microarchitecture. *J Mag Res Imaging* 46, 323–337. <https://doi.org/10.1002/jmri.25647>

Chen, P.-Y., Toroian, D., Price, P.A., McKittrick, J., 2011. Minerals Form a Continuum Phase in Mature Cancellous Bone. *Calcif Tissue Int* 88, 351–361. <https://doi.org/10.1007/s00223-011-9462-8>

Choi, K., Goldstein, S.A., 1992. A comparison of the fatigue behavior of human trabecular and cortical bone tissue. *J Biomech* 25, 1371–1381. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(92\)90051-2](https://doi.org/10.1016/0021-9290(92)90051-2)

Choi, K., Kuhn, J.L., Ciarelli, M.J., Goldstein, S.A., 1990. The elastic moduli of human subchondral, trabecular, and cortical bone tissue and the size-dependency of cortical bone modulus. *J Biomech* 23, 1103–1113. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(90\)90003-1](https://doi.org/10.1016/0021-9290(90)90003-1)

Chu, M.L., de Wet, W., Bernard, M., Ramirez, F., 1985. Fine structural analysis of the human pro-alpha 1 (I) collagen gene. Promoter structure, AluI repeats, and polymorphic transcripts. *J Biol Chem* 260, 2315–2320.

Chung, D.H., Dechow, P.C., 2011. Elastic anisotropy and off-axis ultrasonic velocity distribution in human cortical bone. *J Anat* 218, 26–39. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2010.01320.x>

Chung, Y.C., Ooi, J.Y., Favier, J., 2004. Measurement of mechanical properties of agricultural grains for DE models., in: American Society of Mechanical Engineers. Presented at the Proceedings of the 17th Engineering Mechanics Conference, Newark. Delaware, USA, p. 8.

Ciarelli, T.E., Tjhia, C., Rao, D.S., Qiu, S., Parfitt, A.M., Fyhrie, D.P., 2009. Trabecular packet-level lamellar density patterns differ by fracture status and bone formation rate in white females. *Bone* 45, 903–908. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.07.002>

Claes, L.E., Heigele, C.A., 1999. Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. *J Biomech* 32, 255–266. [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(98\)00153-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(98)00153-5)

Clarke, B., 2008. Normal Bone Anatomy and Physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 3, S131. <https://doi.org/10.2215/CJN.04151206>

Cohen, C., Bear, R.S., 1953. Helical polypeptide chain configuration in collagen 1. *J Am Chem Soc* 75, 2783–2784. <https://doi.org/10.1021/ja01107a523>

Constantino, P.J., Lee, J.J.-W., Chai, H., Zipfel, B., Ziscovici, C., Lawn, B.R., Lucas, P.W., 2010. Tooth chipping can reveal the diet and bite forces of fossil hominins. *Biol Lett* 6, 826–829. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2010.0304>

Cooper, R.R., Milgram, J.W., Robinson, R.A., 1966. Morphology of the osteon. An electron microscopic study. *J Bone Joint Surg Am* 48, 1239–1271.

Coquerelle, M., Bookstein, F.L., Braga, J., Halazonetis, D.J., Weber, G.W., Mitteroecker, P., 2011. Sexual dimorphism of the human mandible and its association with dental development. *Am J Phys Anthropol* 145, 192–202. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21485>

Coquerelle, M., Prados-Frutos, J.C., Benazzi, S., Bookstein, F.L., Senck, S., Mitteroecker, P., Weber, G.W., 2013. Infant growth patterns of the mandible in modern humans: a closer exploration of the developmental interactions between the symphyseal bone, the teeth, and the suprahyoid and tongue muscle insertion sites. *J Anat* 222, 178–192. <https://doi.org/10.1111/joa.12008>

Coupal, I., Soltysiak, A., 2017. Dental erosion in archaeological human remains: A critical review of literature and proposal of a differential diagnosis protocol. *Arch Oral Biol* 84, 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.09.011>

Cowan, P.M., McGavin, S., 1955. Structure of Poly-L-Proline. *Nature* 176, 501–503. <https://doi.org/10.1038/176501a0>

Cowan, P.M., McGavin, S., North, A.C., 1955. The polypeptide chain configuration of collagen. *Nature* 176, 1062–1064. <https://doi.org/10.1038/1761062a0>

Cowin, S.C., 1995. On the minimization and maximization of the strain energy density in cortical bone tissue. *J Biomech* 28, 445–447. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(94\)00099-P](https://doi.org/10.1016/0021-9290(94)00099-P)

Cowin, S.C., Hegedus, D.H., 1976. Bone remodeling I: theory of adaptive elasticity. *J Elasticity* 6, 313–326. <https://doi.org/10.1007/BF00041724>

Crick, F.H.C., Rich, A., 1955. Structure of Polyglycine II. *Nature* 176, 780–781. <https://doi.org/10.1038/176780a0>

Cruz, R.M., Krieger, H., Ferreira, R., Mah, J., Hartsfield, J., Oliveira, S., 2008. Major gene and multifactorial inheritance of mandibular prognathism. *Am J Med Genet A* 146A, 71–77. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32062>

Daegling, D.J., 2022. *Functional Inference in Paleoanthropology*. Johns Hopkins University Press. <https://doi.org/10.1353/book.100165>

Daegling, D.J., 2012. The Human Mandible and the Origins of Speech. *J Anthropol* 2012, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2012/201502>

Daegling, D.J., 2007. Morphometric estimation of torsional stiffness and strength in primate mandibles. *Am J Phys Anthropol* 132, 261–266. <https://doi.org/10.1002/ajpa.20508>

Daegling, D.J., 1993. Functional morphology of the human chin. *Evol Anthropol* 1, 170–177. <https://doi.org/10.1002/evan.1360010506>

Daegling, D.J., Hylander, W.L., 1998. Biomechanics of torsion in the human mandible. *Am J Phys Anthropol* 105, 73–87. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8644\(199801\)105:1<73::AID-AJPA7>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8644(199801)105:1<73::AID-AJPA7>3.0.CO;2-E)

Daegling, D.J., Hylander, W.L., 1997. Occlusal forces and mandibular bone strain: is the primate jaw “overdesigned”? *J Hum Evol* 33, 705–717. <https://doi.org/10.1006/jhev.1997.0164>

Daegling, D.J., McGraw, W.S., 2009. Masticatory stress and the mechanics of “wishboning” in colobine jaws. *Am J Phys Anthropol* 138, 306–317. <https://doi.org/10.1002/ajpa.20929>

Dallas, S.L., Bonewald, L.F., 2010. Dynamics of the transition from osteoblast to osteocyte. *Ann N Y Acad Sci* 1192, 437–443. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05246.x>

Dallas, S.L., Prideaux, M., Bonewald, L.F., 2013. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev* 34, 658–690. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1026>

Davies, E., Müller, K.H., Wong, W.C., Pickard, C.J., Reid, D.G., Skepper, J.N., Duer, M.J., 2014. Citrate bridges between mineral platelets in bone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, E1354-1363. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315080111>

de Wildt, B.W.M., Ansari, S., Sommerdijk, N.A.J.M., Ito, K., Akiva, A., Hofmann, S., 2019. From bone regeneration to three-dimensional *in vitro* models: tissue engineering of organized bone extracellular matrix. *Curr Opin Biomed Eng* 10, 107–115. <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2019.05.005>

Dean, J.S., Throckmorton, G.S., Ellis, E., Sinn, D.P., 1992. A preliminary study of maximum voluntary bite force and jaw muscle efficiency in pre-orthognathic surgery patients. *J Oral Maxillofac Surg* 50, 1284–1288. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(92\)90228-r](https://doi.org/10.1016/0278-2391(92)90228-r)

Decaup, P.-H., Couture, C., Garot, E., 2023. Is the distribution of cortical bone in the mandibular corpus and symphysis linked to loading environment in modern humans? A systematic review. *Arch Oral Biol* 152, 105718. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2023.105718>

Decaup, P.-H., Garot, E., Vanderesse, N., Couture, C., 2024. How geographical origin and dietary habits interact with the shape of cortical mandibular sections? A geometric morphometrics study in an archaeological context. *Arch Oral Biol* 161, 105938. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2024.105938>

Dechow, P.C., 2017. Changes in mandibular cortical bone density and elastic properties during growth, in: *Building Bones: Bone Formation and Development in Anthropology*. pp. 128–147. <https://doi.org/10.1017/9781316388907.007>



Delwiche, S., 2000. Wheat endosperm compressive strength properties as affected by moisture. *Transactions of the ASAE* 43, 365–373. <https://doi.org/10.13031/2013.2713>

Demes, B., Preuschoft, H., Wolff, J.E.A., 1984. Stress-Strength Relationships in the Mandibles of Hominoids, in: Chivers, D.J., Wood, B.A., Bilsborough, A. (Eds.), *Food Acquisition and Processing in Primates*. Springer US, Boston, MA, pp. 369–390. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-5244-1\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-5244-1_16)

Dieulesaint, E., Royer, D., 1980. *Elastic waves in solids : applications to signal processing*. Wiley, Chichester.

Doblaré, M., García, J.M., 2002. Anisotropic bone remodelling model based on a continuum damage-repair theory. *J Biomech* 35, 1–17. [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(01\)00178-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(01)00178-6)

Dobraszczyk, B.J., 1994. Fracture Mechanics of Vitreous and Mealy Wheat Endosperm. *J Cereal Sci* 19, 273–282. <https://doi.org/10.1006/jcrs.1994.1034>

Dobson, S.D., Trinkaus, E., 2002. Cross-sectional geometry and morphology of the mandibular symphysis in Middle and Late Pleistocene Homo. *J Hum Evol* 43, 67–87. <https://doi.org/10.1006/jhev.2002.0563>

Dong, X.N., Acuna, R.L., Luo, Q., Wang, X., 2012. Orientation dependence of progressive post-yield behavior of human cortical bone in compression. *J Biomech* 45, 2829–2834. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2012.08.034>

D’Ortenzio, L., Brickley, M., Schwarcz, H., Prowse, T., 2015. You are not what you eat during physiological stress: Isotopic evaluation of human hair. *Am J Phys Anthropol* 157, 374–388. <https://doi.org/10.1002/ajpa.22722>

Doube, M., 2022. Closing cones create conical lamellae in secondary osteonal bone. *Royal Soc Open Sci* 9, 220712. <https://doi.org/10.1098/rsos.220712>

Downey, P.A., Siegel, M.I., 2006. Bone Biology and the Clinical Implications for Osteoporosis. *Physical Therapy* 86, 77–91. <https://doi.org/10.1093/ptj/86.1.77>

Doyle, M.E., Dalgarno, K., Masoero, E., Ferreira, A.M., 2023. Advances in biomimetic collagen mineralisation and future approaches to bone tissue engineering. *Biopolymers* 114, e23527. <https://doi.org/10.1002/bip.23527>

Duer, M.J., 2015. The contribution of solid-state NMR spectroscopy to understanding biomineralization: atomic and molecular structure of bone. *J Magn Reson Imaging* 253, 98–110. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2014.12.011>

Edmonds, H.M., Glowacka, H., 2020. The ontogeny of maximum bite force in humans. *J Anat* 237, 529–542. <https://doi.org/10.1111/joa.13218>

Emsley, J., Knight, C.G., Farndale, R.W., Barnes, M.J., Liddington, R.C., 2000. Structural basis of collagen recognition by integrin alpha2beta1. *Cell* 101, 47–56. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80622-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80622-4)

Engel, J.D., Harn, S.D., Cohen, D.M., 1987. Mylohyoid herniation: Gross and histologic evaluation with clinical correlation. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol* 63, 55–59. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(87\)90340-9](https://doi.org/10.1016/0030-4220(87)90340-9)

Enlow, D.H., Hans, M.G., 1996. *Essentials of facial growth*. Philadelphia : Saunders.

Esposito, C., Caputo, I., 2005. Mammalian transglutaminases. Identification of substrates as a key to physiological function and physiopathological relevance. *FEBS J* 272, 615–631. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2004.04476.x>

Fallas, J.A., Dong, J., Tao, Y.J., Hartgerink, J.D., 2012. Structural Insights into Charge Pair Interactions in Triple Helical Collagen-like Proteins. *J Biol Chem* 287, 8039–8047. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.296574>

Fannin, L.D., Guatelli-Steinberg, D., Geissler, E., Morse, P.E., Constantino, P.J., McGraw, W.S., 2020. Enamel chipping in Taï Forest cercopithecids: Implications for diet reconstruction in paleoanthropological contexts. *J Hum Evol* 141, 102742. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2020.102742>

Fanuscu, M.I., Chang, T.-L., 2004. Three-dimensional morphometric analysis of human cadaver bone: microstructural data from maxilla and mandible. *Clin Oral Implants Res* 15, 213–218. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2004.00969.x>

Fernández-Seara, M.A., Wehrli, S.L., Takahashi, M., Wehrli, F.W., 2004. Water content measured by proton-deuteron exchange NMR predicts bone mineral density and mechanical properties. *J Bone Miner Res* 19, 289–296. <https://doi.org/10.1359/JBMR.0301227>

Fernández-Seara, M.A., Wehrli, S.L., Wehrli, F.W., 2002. Diffusion of exchangeable water in cortical bone studied by nuclear magnetic resonance. *Biophys J* 82, 522–529. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(02\)75417-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(02)75417-9)

Fisher, R.A., 1935. The Logic of Inductive Inference. *J Roy Stat Soc* 98, 39–82. <https://doi.org/10.2307/2342435>

Fondrk, M.T., Bahniuk, E.H., Davy, D.T., 1999. A Damage Model for Nonlinear Tensile Behavior of Cortical Bone. *J Biomech Eng* 121, 533–541. <https://doi.org/10.1115/1.2835084>

Forgy, E.W., 1965. Cluster analysis of multivariate data : efficiency versus interpretability of classifications. *Biometrics* 21, 768 - 769.

Forsberg, C.M., Eliasson, S., Westergren, H., 1991. Face height and tooth eruption in adults--a 20-year follow-up investigation. *Eur J Orthod* 13, 249–254. <https://doi.org/10.1093/ejo/13.4.249>

Forshaw, R., 2014. Dental indicators of ancient dietary patterns: dental analysis in archaeology. *Br Dent J* 216, 529–535. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.353>

Forshaw, R.J., 2009. Dental health and disease in ancient Egypt. *Br Dent J* 206, 421–424. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2009.309>

Fraipont, J., Lohest, M., 1887. La race humaine de Neanderthal ou de Canstadt en Belgique: Recherches ethnographiques sur des ossements d'une grotte à Spy et détermination de leur âge géologique, in: *Extrait Des "Archives de Biologie."* Vanderpoorten, Gand, pp. 587–757.

Fraser, R.D.B., MacRae, T.P., Suzuki, E., 1979. Chain conformation in the collagen molecule. *J Mol Biol* 129, 463–481. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(79\)90507-2](https://doi.org/10.1016/0022-2836(79)90507-2)

Fratzl, P., Misof, K., Zizak, I., Rapp, G., Amenitsch, H., Bernstorff, S., 1998. Fibrillar Structure and Mechanical Properties of Collagen. *J Struct Biol* 122, 119–122. <https://doi.org/10.1006/jsbi.1998.3966>

Fratzl, P., Weinkamer, R., 2007. Nature's hierarchical materials. *Prog Mater Sci* 52, 1263–1334. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2007.06.001>

Frost, H.M., 2003. Bone's mechanostat: A 2003 update. *Anat Rec* 275A, 1081–1101. <https://doi.org/10.1002/ar.a.10119>

Frost, H.M., 1987. Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *Anat Rec* 219, 1–9. <https://doi.org/10.1002/ar.1092190104>

Fry, B., Sherr, E.B., 1989.  $\delta^{13}\text{C}$  Measurements as Indicators of Carbon Flow in Marine and Freshwater Ecosystems, in: Rundel, P.W., Ehleringer, J.R., Nagy, K.A. (Eds.), *Stable Isotopes in Ecological Research*. Springer, New York, NY, pp. 196–229. [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3498-2\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3498-2_12)

Fudalej, P., Kokich, V.G., Leroux, B., 2007. Determining the cessation of vertical growth of the craniofacial structures to facilitate placement of single-tooth implants. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 131, S59-67. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2006.07.022>

Fukase, H., Suwa, G., 2008. Growth-related changes in prehistoric Jomon and modern Japanese mandibles with emphasis on cortical bone distribution. *Am J Phys Anthropol* 136, 441–454. <https://doi.org/10.1002/ajpa.20828>

Fullerton, G.D., Rahal, A., 2007. Collagen structure: the molecular source of the tendon magic angle effect. *J Magn Reson Imaging* 25, 345–361. <https://doi.org/10.1002/jmri.20808>

Fulmer, M.T., Ison, I.C., Hankermayer, C.R., Constantz, B.R., Ross, J., 2002. Measurements of the solubilities and dissolution rates of several hydroxyapatites. *Biomaterials* 23, 751–755. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(01\)00180-6](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(01)00180-6)

Galea, G.L., Zein, M.R., Allen, S., Francis-West, P., 2021. Making and shaping endochondral and intramembranous bones. *Dev Dyn* 250, 414. <https://doi.org/10.1002/dvdy.278>

Galland, M., Van Gerven, D.P., Von Cramon-Taubadel, N., Pinhasi, R., 2016. 11,000 years of craniofacial and mandibular variation in Lower Nubia. *Sci Rep* 6, 31040. <https://doi.org/10.1038/srep31040>

Gardner, T.N., Elliott, J.C., Sklar, Z., Briggs, G.A.D., 1992. Acoustic microscope study of the elastic properties of fluorapatite and hydroxyapatite, tooth enamel and bone. *J Biomech* 25, 1265–1277. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(92\)90282-6](https://doi.org/10.1016/0021-9290(92)90282-6)

Gautieri, A., Buehler, M.J., Redaelli, A., 2009. Deformation rate controls elasticity and unfolding pathway of single tropocollagen molecules. *J Mech Behav Biomed Mater* 2, 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2008.03.001>

Gautieri, A., Russo, A., Vesentini, S., Redaelli, A., Buehler, M.J., 2010a. Coarse-Grained Model of Collagen Molecules Using an Extended MARTINI Force Field. *J Chem Theory Comput* 6, 1210–1218. <https://doi.org/10.1021/ct100015v>

Gautieri, A., Vesentini, S., Montevicchi, F.M., Redaelli, A., 2008. Mechanical properties of physiological and pathological models of collagen peptides investigated via steered molecular dynamics simulations. *J Biomech* 41, 3073–3077. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2008.06.028>

Gautieri, A., Vesentini, S., Redaelli, A., Buehler, M.J., 2012. Viscoelastic properties of model segments of collagen molecules. *Matrix Biol* 31, 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2011.11.005>

Gautieri, A., Vesentini, S., Redaelli, A., Buehler, M.J., 2010b. Hierarchical nanomechanics of collagen microfibrils. *Nat Prec*. <https://doi.org/10.1038/npre.2010.4995.1>

Gaziano, P., Monaldo, E., Falcinelli, C., Vairo, G., 2022. Elasto-damage mechanics of osteons: A bottom-up multiscale approach. *J Mech Phys Solids* 167, 104962. <https://doi.org/10.1016/j.jmps.2022.104962>

George, A., Veis, A., 2008. Phosphorylated proteins and control over apatite nucleation, crystal growth, and inhibition. *Chem Rev* 108, 4670–4693. <https://doi.org/10.1021/cr0782729>

Ghodsii, H., Darvish, K., 2015. Investigation of mechanisms of viscoelastic behavior of collagen molecule. *J Mech Behav Biomed Mater* 51, 194–204. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.07.015>

Giri, B., Tadano, S., Fujisaki, K., Sasaki, N., 2009. Deformation of mineral crystals in cortical bone depending on structural anisotropy. *Bone* 44, 1111–1120. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.01.394>

González-Montellano, C., Fuentes, J.M., Ayuga-Téllez, E., Ayuga, F., 2012. Determination of the mechanical properties of maize grains and olives required for use in DEM simulations. *J Food Eng* 111, 553–562. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2012.03.017>

Gould, S., 1977. *Ontogeny and Phylogeny*. MA: Harvard University Press, Cambridge.

Goyushov, S., Dursun, E., Tözüm, T.F., 2020. Mandibular cortical indices and their relation to gender and age in the cone-beam computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol* 49, 20190210. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20190210>

Grant, C.A., Brockwell, D.J., Radford, S.E., Thomson, N.H., 2009. Tuning the Elastic Modulus of Hydrated Collagen Fibrils. *Biophys J* 97, 2985–2992. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2009.09.010>

Grant, C.A., Brockwell, D.J., Radford, S.E., Thomson, N.H., 2008. Effects of hydration on the mechanical response of individual collagen fibrils. *Appl Phys Lett* 92, 233902. <https://doi.org/10.1063/1.2937001>

Gröning, F., Fagan, M., O'higgins, P., 2013. Comparing the Distribution of Strains with the Distribution of Bone Tissue in a Human Mandible: A Finite Element Study. *Anat Rec* 296, 9–18. <https://doi.org/10.1002/ar.22597>

Gröning, F., Fagan, M., O'higgins, P., 2012. Modeling the Human Mandible Under Masticatory Loads: Which Input Variables are Important? *Anat Rec* 295, 853–863. <https://doi.org/10.1002/ar.22455>

Gröning, F., Fagan, M.J., O'Higgins, P., 2011. The effects of the periodontal ligament on mandibular stiffness: a study combining finite element analysis and geometric morphometrics. *J Biomech* 44, 1304–1312. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2011.01.008>

Gröning, F., Liu, J., Fagan, M.J., O'Higgins, P., 2011. Why do humans have chins? Testing the mechanical significance of modern human symphyseal morphology with finite element analysis. *Am J Phys Anthropol* 144, 593–606. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21447>

Gröning, F., Liu, J., Fagan, M.J., O'Higgins, P., 2009. Validating a voxel-based finite element model of a human mandible using digital speckle pattern interferometry. *J Biomech* 42, 1224–1229. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2009.03.025>

Gronthos, S., Zannettino, A.C., Graves, S.E., Ohta, S., Hay, S.J., Simmons, P.J., 1999. Differential cell surface expression of the STRO-1 and alkaline phosphatase antigens on discrete developmental stages in primary cultures of human bone cells. *J Bone Miner Res* 14, 47–56. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.1.47>

Grzesik, W.J., Robey, P.G., 1994. Bone matrix RGD glycoproteins: immunolocalization and interaction with human primary osteoblastic bone cells in vitro. *J Bone Miner Res* 9, 487–496. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650090408>

Guevara Perez, S.V., de la Rosa Castolo, G., Thollon, L., Behr, M., 2018. A 3D characterization method of geometric variation in edentulous mandibles. *Morphologie* 102, 255–262. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2018.08.001>

Guo, D., Zhang, Q., Li, J., Liang, X., Chen, Y., Wang, H., Meng, B., 2010. Fluid shear stress changes cell morphology and regulates the expression of ATP6V1A and TCIRG1 mRNA in rat osteoclasts. *Mol Med Rep* 3, 173–178. [https://doi.org/10.3892/mmr\\_00000236](https://doi.org/10.3892/mmr_00000236)

Guo, Z., Du, X., Wang, L., Li, K., Jiao, J., Guglielmi, G., Zhurakivska, K., Lo Muzio, L., Blake, G.M., Cheng, X., 2020. Measurements of volumetric bone mineral density in the mandible do not predict spinal osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol* 49, 20190280. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20190280>

Hadrich, A., Lautié, A., Mhiri, T., 2001. Monoclinic to hexagonal phase transition and hydroxyl motion in calcium–lead hydroxyapatites studied by Raman spectroscopy. *J Raman Spectrosc* 32, 33–40. [https://doi.org/10.1002/1097-4555\(200101\)32:1<33::AID-JRS663>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1097-4555(200101)32:1<33::AID-JRS663>3.0.CO;2-P)

Hamanaka, R.B., Mutlu, G.M., 2021. The role of metabolic reprogramming and de novo amino acid synthesis in collagen protein production by myofibroblasts: implications for organ fibrosis and cancer. *Amino Acids* 53, 1851–1862. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-02996-8>



Hammond, M.A., Wallace, J.M., Allen, M.R., Siegmund, T., 2018. Incorporating tissue anisotropy and heterogeneity in finite element models of trabecular bone altered predicted local stress distributions. *Biomech Model Mechanobiol* 17, 605–614. <https://doi.org/10.1007/s10237-017-0981-8>

Hang, F., Barber, A.H., 2011. Nano-mechanical properties of individual mineralized collagen fibrils from bone tissue. *J R Soc Interface* 8, 500–505. <https://doi.org/10.1098/rsif.2010.0413>

Hansen, U., Zioupos, P., Simpson, R., Currey, J.D., Hynd, D., 2008. The effect of strain rate on the mechanical properties of human cortical bone. *J Biomech Eng* 130, 011011. <https://doi.org/10.1115/1.2838032>

Hansma, P.K., Fantner, G.E., Kindt, J.H., Thurner, P.J., Schitter, G., Turner, P.J., Udwin, S.F., Finch, M.M., 2005. Sacrificial bonds in the interfibrillar matrix of bone. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 5, 313–315.

Harada, S., Rodan, G.A., 2003. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* 423, 349–355. <https://doi.org/10.1038/nature01660>

Haravu, P.N., Gonzalez, M., Nathan, S.L., Ross, C.F., Panagiotopoulou, O., Reid, R.R., 2023. The biomechanics of chewing and suckling in the infant: A potential mechanism for physiologic metopic suture closure. *PLoS Comput Biol* 19, e1011227. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1011227>

Hardin, A.M., Knigge, R.P., Oh, H.S., Valiathan, M., Duren, D.L., McNulty, K.P., Middleton, K.M., Sherwood, R.J., 2022. Estimating Craniofacial Growth Cessation: Comparison of Asymptote- and Rate-Based Methods. *Cleft Palate Craniofac J* 59, 230–238. <https://doi.org/10.1177/10556656211002675>

Harrington, W.F., Von Hippel, P.H., 1961. The structure of collagen and gelatin. *Adv Protein Chem* 16, 1–138. [https://doi.org/10.1016/s0065-3233\(08\)60028-5](https://doi.org/10.1016/s0065-3233(08)60028-5)

Hartman, G., 2011. Are elevated  $\delta^{15}\text{N}$  values in herbivores in hot and arid environments caused by diet or animal physiology? *Funct Ecol* 25, 122–131. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2435.2010.01782.x>

Hashimoto, M., Takahashi, H., Tabata-Okubo, K., Nagaoka, N., Tokunaga, K., Matsumori, H., Ishihara, Y., Kaku, M., Iimura, T., Hara, T., Kamioka, H., 2023. Bundling of collagen fibrils influences osteocyte network formation during bone modeling. *Sci Rep* 13, 22028. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48786-y>

Hauschka, P.V., 1986. Osteocalcin: the vitamin K-dependent  $\text{Ca}^{2+}$ -binding protein of bone matrix. *Haemostasis* 16, 258–272. <https://doi.org/10.1159/000215298>

Havers, C., 1691. *Osteologia nova, or some new observations of the bones and the parts belonging to them, with the manner of their accretion and nutrition, communicated to the Royal Society in several discourses ... to which is added a fifth discourse of the cartilages.* London, Printed for Samuel Smith.

Hedges, R.E.M., Reynard, L.M., 2007. Nitrogen isotopes and the trophic level of humans in archaeology. *J Archaeol Sci* 34, 1240–1251. <https://doi.org/10.1016/j.jas.2006.10.015>

Hegedus, D.H., Cowin, S.C., 1976. Bone remodeling II: small strain adaptive elasticity. *J Elasticity* 6, 337–352. <https://doi.org/10.1007/BF00040896>

Hernando, R., Gamarra, B., McCall, A., Cheronet, O., Fernandes, D., Sirak, K., Schmidt, R., Lozano, M., Szeniczey, T., Hajdu, T., Bárány, A., Kalli, A., Tutkovics, E.K., Köhler, K., Kiss, K., Koós, J., Csengeri, P., Király, Á., Horváth, A., Hajdu, M.L., Tóth, K., Patay, R., Feeney, R.N.M., Pinhasi, R., 2021. Integrating buccal and occlusal dental microwear with isotope analyses for a complete paleodietary reconstruction of Holocene populations from Hungary. *Sci Rep* 11, 7034. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86369-x>

Herr, A.B., Farndale, R.W., 2009. Structural insights into the interactions between platelet receptors and fibrillar collagen. *J Biol Chem* 284, 19781–19785. <https://doi.org/10.1074/jbc.R109.013219>

Hert, J., Fiala, P., Petrtyl, M., 1994. Osteon orientation of the diaphysis of the long bones in man. *Bone* 15, 269–277. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(94\)90288-7](https://doi.org/10.1016/8756-3282(94)90288-7)

Hertz, M., 2021. Finite Element Analysis in Anthropology: From 2005 to the Future, in: *Finite Element Analysis in Anthropology*. Presented at the University of Central Florida Integrative Anthropology Conference.

Hillgärtner, M., Linka, K., Itskov, M., 2018. Worm-like chain model extensions for highly stretched tropocollagen molecules. *J Biomech* 80, 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2018.08.034>

Hinton, R.J., 1982. Differences in interproximal and occlusal tooth wear among prehistoric Tennessee Indians: implications for masticatory function. *Am J Phys Anthropol* 57, 103–115. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330570111>

Hirabayashi, M., Motoyoshi, M., Ishimaru, T., Kasai, K., Namura, S., 2002. Stresses in mandibular cortical bone during mastication: biomechanical considerations using a three-dimensional finite element method. *J Oral Sci* 44, 1–6. <https://doi.org/10.2334/josnurd.44.1>

Hodge, A.J., Petruska, J., 1963. Recent studies with the electron microscope on ordered aggregates of the tropocollagen macromolecule. In: *Aspects of Protein Structure*. Ramachandran G.N., (ed), London and New York, Academic Press, 1963, pp 289-300.

Hoefs, J., 2021. *Stable Isotope Geochemistry*, Springer Textbooks in Earth Sciences, Geography and Environment. Springer International Publishing, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-77692-3>

Hollander, M., A. Wolfe, D., Chicken, E., 2015. The Independence Problem, in: *Nonparametric Statistical Methods*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 393–450. <https://doi.org/10.1002/9781119196037.ch8>

Holmes, M.A., Ruff, C.B., 2011. Dietary effects on development of the human mandibular corpus. *Am J Phys Anthropol* 145, 615–628. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21554>

Hoover, K.C., Williams, F.L., 2016. Variation in regional diet and mandibular morphology in prehistoric Japanese hunter–gatherer–fishers. *Quat Int PB*, 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.quaint.2015.01.030>

Hu, Y.-Y., Rawal, A., Schmidt-Rohr, K., 2010. Strongly bound citrate stabilizes the apatite nanocrystals in bone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 22425–22429. <https://doi.org/10.1073/pnas.1009219107>

Huiskes, R., Ruimerman, R., van Lenthe, G.H., Janssen, J.D., 2000. Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. *Nature* 405, 704–706. <https://doi.org/10.1038/35015116>

Huiskes, R., Weinans, H., Grootenboer, H.J., Dalstra, M., Fudala, B., Slooff, T.J., 1987. Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. *J Biomech* 20, 1135–1150. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(87\)90030-3](https://doi.org/10.1016/0021-9290(87)90030-3)

Hulmes, D.J., Wess, T.J., Prockop, D.J., Fratzl, P., 1995. Radial packing, order, and disorder in collagen fibrils. *Biophys J* 68, 1661–1670. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(95\)80391-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(95)80391-7)

Huntington, H.B., 1958. The Elastic Constants of Crystals, in: Seitz, F., Turnbull, D. (Eds.), *Solid State Physics*. Academic Press, pp. 213–351. [https://doi.org/10.1016/S0081-1947\(08\)60553-6](https://doi.org/10.1016/S0081-1947(08)60553-6)

Hutchinson, E.F., Farella, M., Kramer, B., 2015. Importance of teeth in maintaining the morphology of the adult mandible in humans. *Eur J Oral Sci* 123, 341–349. <https://doi.org/10.1111/eos.12203>

Hylander, W.L., 1986. In-vivo bone strain as an indicator of masticatory bite force in *Macaca fascicularis*. *Arch Oral Biol* 31, 149–157. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(86\)90120-2](https://doi.org/10.1016/0003-9969(86)90120-2)

Hylander, W.L., 1984. Stress and strain in the mandibular symphysis of primates: a test of competing hypotheses. *Am J Phys Anthropol* 64, 1–46. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330640102>

Hylander, W.L., 1979. The functional significance of primate mandibular form. *J Morphol* 160, 223–240. <https://doi.org/10.1002/jmor.1051600208>

Hylander, W.L., Crompton, A.W., 1986. Jaw movements and patterns of mandibular bone strain during mastication in the monkey *Macaca fascicularis*. *Arch Oral Biol* 31, 841–848. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(86\)90139-1](https://doi.org/10.1016/0003-9969(86)90139-1)

Hylander, W.L., Ravosa, M.J., Ross, C.F., Johnson, K.R., 1998. Mandibular corpus strain in primates: further evidence for a functional link between symphyseal fusion and jaw-adductor muscle force. *Am J Phys Anthropol* 107, 257–271. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8644\(199811\)107:3<257::AID-AJPA3>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8644(199811)107:3<257::AID-AJPA3>3.0.CO;2-6)

Hylander, W.L., Ravosa, M.J., Ross, C.F., Wall, C.E., Johnson, K.R., 2000. Symphyseal fusion and jaw-adductor muscle force: an EMG study. *Am J Phys Anthropol* 112, 469–492. [https://doi.org/10.1002/1096-8644\(200008\)112:4<469::AID-AJPA5>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1096-8644(200008)112:4<469::AID-AJPA5>3.0.CO;2-V)

Hylander, W.L., Vinyard, C.J., Wall, C.E., Williams, S.H., Johnson, K.R., 2011. Functional and Evolutionary significance of the recruitment and firing patterns of the jaw adductors during chewing in verreaux's sifaka (*Propithecus verreauxi*). *Am J Phys Anthropol* 145, 531–547. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21529>

Ichim, I., Kieser, J., Swain, M., 2007. Tongue contractions during speech may have led to the development of the bony geometry of the chin following the evolution of human language: a mechanobiological hypothesis for the development of the human chin. *Med Hypotheses* 69, 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.11.048>

Ichim, I., Kieser, J.A., Swain, M.V., 2007. Functional significance of strain distribution in the human mandible under masticatory load: numerical predictions. *Arch Oral Biol* 52, 465–473. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2006.10.020>

Ichim, I., Swain, M., Kieser, J.A., 2006. Mandibular Biomechanics and Development of the Human Chin. *J Dent Res* 85, 638–642. <https://doi.org/10.1177/154405910608500711>

Ingervall, B., Bitsanis, E., 1987. A pilot study of the effect of masticatory muscle training on facial growth in long-face children. *Eur J Orthod* 9, 15–23. <https://doi.org/10.1093/ejo/9.1.15>

Ingervall, B., Helkimo, E., 1978. Masticatory muscle force and facial morphology in man. *Arch Oral Biol* 23, 203–206. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(78\)90217-0](https://doi.org/10.1016/0003-9969(78)90217-0)

Ingervall, B., Minder, C., 1997. Correlation between maximum bite force and facial morphology in children. *Angle Orthod* 67, 415–424.

Ingervall, B., Thilander, B., 1974. Relation between facial morphology and activity of the masticatory muscles: An electromyographic and radiographic cephalometric investigation. *J Oral Rehabil* 1, 131–147. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.1974.tb00771.x>

Iqbal, S.M.A., Deska-Gauthier, D., Kreplak, L., 2019. Assessing collagen fibrils molecular damage after a single stretch–release cycle. *Soft Matter* 15, 6237–6246. <https://doi.org/10.1039/C9SM00832B>

Iwanaga, J., Fukino, K., Kitagawa, N., Carrera, A., Reina, F., Manzanares-Cespedes, M.C., Hur, M.-S., Reina, M.A., Tubbs, R.S., 2024. Newly revealed anatomy of the buccinator muscle: An anatomical and histological study. *Anat Anz* 255, 152297. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2024.152297>

Izrailev, S., Stepaniants, S., Isralewitz, B., Kosztin, D., Lu, H., Molnar, F., Wriggers, W., Schulten, K., 1999. Steered Molecular Dynamics, in: Deuffhard, P., Hermans, J., Leimkuhler, B., Mark, A.E., Reich, S., Skeel, R.D. (Eds.), *Computational Molecular Dynamics: Challenges, Methods, Ideas*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 39–65. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-58360-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-58360-5_2)

Jabr, C.L., Oliveira, L.P., Campos, L.A., Campos, J.A.D.B., de Oliveira Lima, A.L., de Assis Mollo Júnior, F., Filho, J.N.A., 2023. Handgrip force and bite force in dentulous and edentulous individuals. *J Oral Rehabil* 50, 664–670. <https://doi.org/10.1111/joor.13461>

Jalan, A.A., Sammon, D., Hartgerink, J.D., Brear, P., Stott, K., Hamaia, S.W., Hunter, E.J., Walker, D.R., Leitinger, B., Farndale, R.W., 2020. Chain alignment of collagen I deciphered using computationally designed heterotrimers. *Nat Chem Biol* 16, 423–429. <https://doi.org/10.1038/s41589-019-0435-y>

James, B., Yang, S., 2011. Testing meat tenderness using an in situ straining stage with variable pressure scanning electron microscopy. *Procedia Food Sci* 1, 258–266. <https://doi.org/10.1016/j.profoo.2011.09.041>

Jaworski, Z.F., Liskova-Kiar, M., Uhthoff, H.K., 1980. Effect of long-term immobilisation on the pattern of bone loss in older dogs. *J Bone Joint Surg Br* 62-B, 104–110. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.62B1.6985912>

Jee, S.S., DiMasi, E., Kasinath, R.K., Kim, Y.Y., Gower, L., 2010. Oriented hydroxyapatite in turkey tendon mineralized via the polymer-induced liquid-precursor (PILP) process. *Cryst Eng Comm* 13.

Jia, X., Su, H., Chen, X., Huang, Yangbi, Zheng, Y., Ji, P., Gao, C., Gong, X., Huang, Yan, Jiang, L.-H., Fan, Y., 2020. A critical role of the KCa 3.1 channel in mechanical stretch-induced proliferation of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Cell Mol Med* 24, 3739–3744. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15014>

Jin, J., Jaspers, R.T., Wu, G., Korfage, J.A.M., Klein-Nulend, J., Bakker, A.D., 2020. Shear Stress Modulates Osteoblast Cell and Nucleus Morphology and Volume. *Int J Mol Sci* 21, 8361. <https://doi.org/10.3390/ijms21218361>

Kalsi, S., Singh, J., Sharma, N.K., 2023. Mechanical properties variation of cortical bone with type of loading using FEM. *Mater Today*. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2023.01.324>

Kanazawa, E., Kasai, K., 1998. Comparative Study of Vertical Sections of the Jomon and Modern Japanese Mandibles. *Anthropol Sci* 106, 107–118. [https://doi.org/10.1537/ase.106.Supplement\\_107](https://doi.org/10.1537/ase.106.Supplement_107)

Kasai, K., Enomoto, Y., Ogawa, T., Kawasaki, Y., Kanazawa, E., Iwasawa, T., 1996. Morphological characteristics of vertical sections of the mandible obtained by CT scanning. *Anthropol Sci* 104, 187–198. <https://doi.org/10.1537/ase.104.187>

Katz, J.L., Ukraincik, K., 1971. On the anisotropic elastic properties of hydroxyapatite. *J Biomech* 4, 221–227. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(71\)90007-8](https://doi.org/10.1016/0021-9290(71)90007-8)

Keaveny, T.M., Wachtel, E.F., Kopperdahl, D.L., 1999. Mechanical behavior of human trabecular bone after overloading. *J Orthop Res* 17, 346–353. <https://doi.org/10.1002/jor.1100170308>

Kelly, T.F., Miller, M.K., 2007. Atom probe tomography. *Rev Sci Instrum* 78, 031101. <https://doi.org/10.1063/1.2709758>



Kikuchi, M., Koriotoh, T.W.P., Hannam, A.G., 1997. The Association Among Occlusal Contacts, Clenching Effort, and Bite Force Distribution *J Dent Res* 76, 1316–1325. <https://doi.org/10.1177/00220345970760061201>

Kim, D., Lee, B., Thomopoulos, S., Jun, Y.-S., 2018. The role of confined collagen geometry in decreasing nucleation energy barriers to intrafibrillar mineralization. *Nat Commun* 9, 962. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03041-1>

Kim, J.-E., Shin, J.-M., Oh, S.-O., Yi, W.-J., Heo, M.-S., Lee, S.-S., Choi, S.-C., Huh, K.-H., 2013. The three-dimensional microstructure of trabecular bone: Analysis of site-specific variation in the human jaw bone. *Imaging Sci Dent* 43, 227–233. <https://doi.org/10.5624/isd.2013.43.4.227>

Klein-Nulend, J., Bakker, A.D., Bacabac, R.G., Vatsa, A., Weinbaum, S., 2013. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bone* 54, 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.10.013>

Klop, C., Schreurs, R., De Jong, G.A., Klinkenberg, E.T.M., Vespasiano, V., Rood, N.L., Niehe, V.G., Soerdjbalie-Maikoe, V., Van Goethem, A., De Bakker, B.S., Maal, T.J.J., Nolte, J.W., Becking, A.G., 2024. An open-source, three-dimensional growth model of the mandible. *Comput Biol Med* 175, 108455. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2024.108455>

Kochetkova, T., Peruzzi, C., Braun, O., Overbeck, J., Maurya, A.K., Neels, A., Calame, M., Michler, J., Zysset, P., Schwiedrzik, J., 2021. Combining polarized Raman spectroscopy and micropillar compression to study microscale structure-property relationships in mineralized tissues. *Acta Biomater* 119, 390–404. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.10.034>

Kodr, D., Fiala, T., Wennemers, H., 2024. The irreplaceable glycine: glycine homologs destabilize the collagen triple helix. *Tetrahedron Lett* 138, 154964. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2024.154964>

Kohn, M.J., 2010. Carbon isotope compositions of terrestrial C3 plants as indicators of (paleo)ecology and (paleo)climate. *Proc Nat Acad Sci U S A* 107, 19691–19695. <https://doi.org/10.1073/pnas.1004933107>

Korioth, T.W.P., Romilly, D.P., Hannam, A.G., 1992. Three-dimensional finite element stress analysis of the dentate human mandible. *Am J Phys Anthropol* 88, 69–96. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330880107>

Krajewski, A., Mazzocchi, M., Buldini, P.L., Ravaglioli, A., Tinti, A., Taddei, P., Fagnano, C., 2005. Synthesis of carbonated hydroxyapatites: efficiency of the substitution and critical evaluation of analytical methods. *J Mol Struct* 2004 744–747, 221–228. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2004.10.044>

Kubota, M., Nakano, H., Sanjo, I., Satoh, K., Sanjo, T., Kamegai, T., Ishikawa, F., 1998. Maxillofacial morphology and masseter muscle thickness in adults. *Eur J Orthod* 20, 535–542. <https://doi.org/10.1093/ejo/20.5.535>

Lalueza, C., Pérez-Pérez, A., Turbón, D., 1996. Dietary inferences through buccal microwear analysis of middle and upper Pleistocene human fossils. *Am J Phys Anthropol* 100, 367–387. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8644\(199607\)100:3<367::AID-AJPA5>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8644(199607)100:3<367::AID-AJPA5>3.0.CO;2-R)

Landis, W.J., Hodgens, K.J., Song, M.J., Arena, J., Kiyonaga, S., Marko, M., Owen, C., McEwen, B.F., 1996. 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. <https://doi.org/10.1006/jsbi.1996.0066>

Langelier, B., Wang, X., Grandfield, K., 2017. Atomic scale chemical tomography of human bone. *Sci Rep* 7, 39958. <https://doi.org/10.1038/srep39958>

Lanyon, L.E., Goodship, A.E., Pye, C.J., MacFie, J.H., 1982. Mechanically adaptive bone remodelling. *J Biomech* 15, 141–154. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(82\)90246-9](https://doi.org/10.1016/0021-9290(82)90246-9)

Larrazabal-Moron, C., Sanchis-Gimeno, J.A., 2018. Gonial angle growth patterns according to age and gender. *Ann Anat* 215, 93–96. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2017.09.004>

Lauder, G.V., 1981. Form and Function: Structural Analysis in Evolutionary Morphology. *Paleobiol* 7, 430–442.

Launey, M.E., Buehler, M.J., Ritchie, R.O., 2010. On the Mechanistic Origins of Toughness in Bone. *Ann Rev Mat Res* 40, 25–53. <https://doi.org/10.1146/annurev-matsci-070909-104427>

Ledogar, J.A., Dechow, P.C., Wang, Q., Gharpure, P.H., Gordon, A.D., Baab, K.L., Smith, A.L., Weber, G.W., Grosse, I.R., Ross, C.F., Richmond, B.G., Wright, B.W., Byron, C., Wroe, S., Strait, D.S., 2016. Human feeding biomechanics: performance, variation, and functional constraints. *PeerJ* 4, e2242. <https://doi.org/10.7717/peerj.2242>

Lee, S.K., Kim, Y.S., Oh, H.S., Yang, K.H., Kim, E.C., Chi, J.G., 2001. Prenatal development of the human mandible. *Anat Rec* 263, 314–325. <https://doi.org/10.1002/ar.1110>

LeGeros, R.Z., Trautz, O.R., Klein, E., LeGeros, J.P., 1969. Two types of carbonate substitution in the apatite structure. *Experientia* 25, 5–7. <https://doi.org/10.1007/BF01903856>

Legros, R., Balmain, N., Bonel, G., 1987. Age-related changes in mineral of rat and bovine cortical bone. *Calcif Tissue Int* 41, 137–144. <https://doi.org/10.1007/BF02563793>

Leikin, S., Rau, D.C., Parsegian, V.A., 1994. Direct measurement of forces between self-assembled proteins: temperature-dependent exponential forces between collagen triple helices. *Proc Nat Acad Sci U S A* 91, 276–280. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.1.276>

Lewis, M.S., Piez, K.A., 1964. Sedimentation-equilibrium studies of the molecular weight of single and double chains from rat-skin collagen. *Biochemistry* 3, 1126–1131. <https://doi.org/10.1021/bi00896a020>

Li, S., Demirci, E., Silberschmidt, V.V., 2013. Variability and anisotropy of mechanical behavior of cortical bone in tension and compression. *J Mech Behav Biomed Mat* 21, 109–120. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2013.02.021>

Li, Y.J., Batra, N.N., You, L., Meier, S.C., Coe, I.A., Yellowley, C.E., Jacobs, C.R., 2004. Oscillatory fluid flow affects human marrow stromal cell proliferation and differentiation. *J Orthop Res* 22, 1283–1289. <https://doi.org/10.1016/j.orthres.2004.04.002>

Liang, C., Landi, F., Çetin, I., Profico, A., Buzi, C., Dutel, H., Khonsari, R., O’Higgins, P., Moazen, M., 2024. Functional adaptation of the infant craniofacial system to mechanical loadings arising from masticatory forces. *Proceedings B* 291. <https://doi.org/10.1098/rspb.2024.0654>

Libonati, F., Nair, A.K., Vergani, L., Buehler, M.J., 2014. Mechanics of collagen–hydroxyapatite model nanocomposites. *Mech Res Com* 58, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.mechrescom.2013.08.008>

Lin, L., Samuel, J., Zeng, X., Wang, X., 2017. Contribution of extrafibrillar matrix to the mechanical behavior of bone using a novel cohesive finite element model. *J Mech Behav Biomed Mat* 65, 224–235. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2016.08.027>

Liu, J., Das, D., Yang, F., Schwartz, A.G., Genin, G.M., Thomopoulos, S., Chasiotis, I., 2018. Energy dissipation in mammalian collagen fibrils: Cyclic strain-induced damping, toughening, and strengthening. *Acta Biomater* 80, 217–227. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.09.027>

Liu, L., Zong, C., Li, B., Shen, D., Tang, Z., Chen, J., Zheng, Q., Tong, X., Gao, C., Wang, J., 2014. The interaction between  $\beta$ 1 integrins and ERK1/2 in osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells under fluid shear stress modelled by a perfusion system. *J Tissue Eng Regen Med* 8, 85–96. <https://doi.org/10.1002/term.1498>

Liu, X., Shieh, S.R., Fleet, M.E., Zhang, L., He, Q., 2011. Equation of state of carbonated hydroxylapatite at ambient temperature up to 10 GPa: Significance of carbonate. *Am Mineral* 96, 74–80. <https://doi.org/10.2138/am.2011.3535>

Liu, Y.-P., Behrents, R.G., Buschang, P.H., 2010. Mandibular Growth, Remodeling, and Maturation During Infancy and Early Childhood. *Angle Orthod* 80, 97–105. <https://doi.org/10.2319/020309-67.1>

Llano, C., Ugan, A., 2014. Alternative Interpretations of Intermediate and Positive  $\delta^{13}\text{C}$  Isotope Signals in Prehistoric Human Remains from Southern Mendoza, Argentina: The Role of CAM Species Consumption. *Curr Anthropol* 55, 822–831. <https://doi.org/10.1086/678991>

Lloyd, S., 1982. Least squares quantization in PCM. *IEEE Trans. Inform. Theory* 28, 129–137. <https://doi.org/10.1109/TIT.1982.1056489>

Lorenzo, A.C., Caffarena, E.R., 2005. Elastic properties, Young's modulus determination and structural stability of the tropocollagen molecule: a computational study by steered molecular dynamics. *J Biomech* 38, 1527–1533. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2004.07.011>

Lovelady, H.H., Shashidhara, S., Matthews, W.G., 2014. Solvent specific persistence length of molecular type I collagen. *Biopolymers* 101, 329–335. <https://doi.org/10.1002/bip.22365>

Lucas, P.W., Prinz, J.F., Agrawal, K.R., Bruce, I.C., 2002. Food physics and oral physiology. *Food Qual Prefer* 13, 203–213. [https://doi.org/10.1016/S0950-3293\(00\)00036-7](https://doi.org/10.1016/S0950-3293(00)00036-7)

Lukacs, J., 2017. Mandible Morphology, Masticatory Stress and Subsistence in Ancient India: Mesolithic Foragers and Bronze Age Farmers. *Man Env* 2, 85 - 100.

Ma, C., Du, T., Niu, X., Fan, Y., 2022. Biomechanics and mechanobiology of the bone matrix. *Bone Res* 10, 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00223-y>

Ma, C., Geng, B., Zhang, X., Li, R., Yang, X., Xia, Y., 2020. Fluid Shear Stress Suppresses Osteoclast Differentiation in RAW264.7 Cells through Extracellular Signal-Regulated Kinase 5 (ERK5) Signaling Pathway. *Med Sci Monit* 26, e918370. <https://doi.org/10.12659/MSM.918370>

MacQueen, J., 1967. Some methods for classification and analysis of multivariate observations, University of California.

Madupalli, H., Pavan, B., Tecklenburg, M.M.J., 2017. Carbonate substitution in the mineral component of bone: Discriminating the structural changes, simultaneously imposed by carbonate in A and B sites of apatite. *J Solid State Chem* 255, 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2017.07.025>

Maggiano, C.M., Maggiano, I.S., Tiesler, V.G., Chi-Keb, J.R., Stout, S.D., 2016. Methods and theory in bone modeling drift: comparing spatial analyses of primary bone distributions in the human humerus. *J Anat* 228, 190–202. <https://doi.org/10.1111/joa.12383>

Maghsoudi-Ganjeh, M., Wang, X., Zeng, X., 2020. Computational investigation of the effect of water on the nanomechanical behavior of bone. *J Mech Behav Biomed Mat* 101, 103454. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103454>

Mahamid, J., Sharir, A., Addadi, L., Weiner, S., 2008. Amorphous calcium phosphate is a major component of the forming fin bones of zebrafish: Indications for an amorphous precursor phase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 12748–12753. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803354105>

Mancini, L., Moradi-Bidhendi, N., Brandi, M.L., MacIntyre, I., 1998. Nitric Oxide Superoxide and Peroxynitrite Modulate Osteoclast Activity. *Biochem Biophys Res Com* 243, 785–790. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8175>

Mann, S., 1988. Molecular recognition in biomineralization. *Nature* 332, 119–124. <https://doi.org/10.1038/332119a0>

Marcé-Nogué, J., Püschel, T.A., Daasch, A., Kaiser, T.M., 2020. Broad-scale morpho-functional traits of the mandible suggest no hard food adaptation in the hominin lineage. *Sci Rep* 10, 6793. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63739-5>

Marotti, G., 1993. A new theory of bone lamellation. *Calcif Tissue Int* 53 Suppl 1, S47-55; discussion S56. <https://doi.org/10.1007/BF01673402>

Masic, A., Bertinetti, L., Schuetz, R., Chang, S.-W., Metzger, T.H., Buehler, M.J., Fratzl, P., 2015. Osmotic pressure induced tensile forces in tendon collagen. *Nat Commun* 6, 5942. <https://doi.org/10.1038/ncomms6942>

Masumoto, T., Hayashi, I., Kawamura, A., Tanaka, K., Kasai, K., 2001. Relationships among facial type, buccolingual molar inclination, and cortical bone thickness of the mandible. *Eur J Orthod* 23, 15–23. <https://doi.org/10.1093/ejo/23.1.15>

Matic, I., Matthews, B.G., Wang, X., Dymont, N.A., Worthley, D.L., Rowe, D.W., Grcevic, D., Kalajzic, I., 2016. Quiescent Bone Lining Cells Are a Major Source of Osteoblasts During Adulthood. *Stem Cells* 34, 2930–2942. <https://doi.org/10.1002/stem.2474>

Matsunaga, K., 2008. Theoretical investigation of the defect formation mechanism relevant to nonstoichiometry in hydroxyapatite. *Phys Rev B* 77.

May, H., Sella-Tunis, T., Pokhojaev, A., Peled, N., Sarig, R., 2018. Changes in mandible characteristics during the terminal Pleistocene to Holocene Levant and their association with dietary habits. *J Archaeol Sci Rep* 22, 413–419. <https://doi.org/10.1016/j.jasrep.2018.03.020>

Mays, S., 2015. Mandibular morphology in two archaeological human skeletal samples from northwest Europe with different masticatory regimes. *Homo* 66, 203–215. <https://doi.org/10.1016/j.jchb.2014.12.001>

McNally, E.A., Schwarcz, H.P., Botton, G.A., Arsenault, A.L., 2012. A model for the ultrastructure of bone based on electron microscopy of ion-milled sections. *PLoS One* 7, e29258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029258>

McNamara, L.M., Majeska, R.J., Weinbaum, S., Friedrich, V., Schaffler, M.B., 2009. Attachment of osteocyte cell processes to the bone matrix. *Anat Rec* 292, 355–363. <https://doi.org/10.1002/ar.20869>

Mekota, A.-M., Grupe, G., Ufer, S., Cuntz, U., 2006. Serial analysis of stable nitrogen and carbon isotopes in hair: monitoring starvation and recovery phases of patients suffering from anorexia nervosa. *Rapid Commun Mass Spectrom* 20, 1604–1610. <https://doi.org/10.1002/rcm.2477>

Menegaz, R.A., Ravosa, M.J., 2017. Ontogenetic and functional modularity in the rodent mandible. *Zoology* 124, 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.zool.2017.05.009>

Menéndez-Proupin, E., Cervantes-Rodríguez, S., Osorio-Pulgar, R., Franco-Cisterna, M., Camacho-Montes, H., Fuentes, M.E., 2011. Computer simulation of elastic constants of hydroxyapatite and fluorapatite. *J Mech Behav Biomed Mater* 4, 1011–1020. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2011.03.001>

Merema, B.B.J., Kraeima, J., Glas, H.H., Spijkervet, F.K.L., Witjes, M.J.H., 2021. Patient-specific finite element models of the human mandible: Lack of consensus on current set-ups. *Oral Dis* 27, 42–51. <https://doi.org/10.1111/odi.13381>

Mirzaali, M.J., Bürki, A., Schwiedrzik, J., Zysset, P.K., Wolfram, U., 2015. Continuum damage interactions between tension and compression in osteonal bone. *J Mech Behav Biomed Mat* 49, 355–369. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.05.007>



Mirzaali, M.J., Schwiedrzik, J.J., Thaiwichai, S., Best, J.P., Michler, J., Zysset, P.K., Wolfram, U., 2016. Mechanical properties of cortical bone and their relationships with age, gender, composition and microindentation properties in the elderly. *Bone* 93, 196–211. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.11.018>

Misch, C.E., Qu, Z., Bidez, M.W., 1999. Mechanical properties of trabecular bone in the human mandible: Implications for dental implant treatment planning and surgical placement. *J Oral Maxillofac Surg* 57, 700–706. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(99\)90437-8](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(99)90437-8)

Mitra, S.K., Hanson, D.A., Schlaepfer, D.D., 2005. Focal adhesion kinase: in command and control of cell motility. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6, 56–68. <https://doi.org/10.1038/nrm1549>

Mittag, U., Kriechbaumer, A., Rittweger, J., 2018. Torsion - an underestimated form shaping entity in bone adaptation? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 18, 407–418.

Mitteroecker, P., Schaefer, K., 2022. Thirty years of geometric morphometrics: Achievements, challenges, and the ongoing quest for biological meaningfulness. *Am J Biol Anthropol* 178, 181–210. <https://doi.org/10.1002/ajpa.24531>

Mizuno, K., Hayashi, T., Bächinger, H.P., 2003. Hydroxylation-induced Stabilization of the Collagen Triple Helix: further characterization of peptides with 4(R)-hydroxyproline in the Xaa position. *J Biol Chem* 278, 32373–32379. <https://doi.org/10.1074/jbc.M304741200>

Mora, A., 2022. Stable carbon and nitrogen isotope analysis of archaeological human hair: Reconstructing diet and health of ancient individuals. *J Archaeol Sci Rep* 43, 103439. <https://doi.org/10.1016/j.jasrep.2022.103439>

Morgan, E.F., Bayraktar, H.H., Keaveny, T.M., 2003. Trabecular bone modulus-density relationships depend on anatomic site. *J Biomech* 36, 897–904. [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(03\)00071-x](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(03)00071-x)

Morgan, E.F., Keaveny, T.M., 2001. Dependence of yield strain of human trabecular bone on anatomic site. *J Biomech* 34, 569–577. [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(01\)00011-2](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(01)00011-2)

Morgan, E.F., Unnikrisnan, G.U., Hussein, A.I., 2018. Bone Mechanical Properties in Healthy and Diseased States. *Annu Rev Biomed Eng* 20, 119–143. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-062117-121139>

Morquette, P., Lavoie, R., Fhima, M.-D., Lamoureux, X., Verdier, D., Kolta, A., 2012. Generation of the masticatory central pattern and its modulation by sensory feedback. *Prog Neurobiol* 96, 340–355. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.01.011>

Müller, R., 2009. Hierarchical microimaging of bone structure and function. *Nat Rev Rheumatol* 5, 373–381. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.107>

Murail, P., Brůžek, J., Houët, F., Cunha, E., 2005. DSP: A tool for probabilistic sex diagnosis using worldwide variability in hip-bone measurements. *Bull Mem Soc Anthropol Paris. BMSAP* 17, 167–176. <https://doi.org/10.4000/bmsap.1157>

Naini, F.B., Moss, J.P., 2004. Three-dimensional assessment of the relative contribution of genetics and environment to various facial parameters with the twin method. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 126, 655–665. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2003.08.034>

Nair, A.K., Gautieri, A., Chang, S.-W., Buehler, M.J., 2013. Molecular mechanics of mineralized collagen fibrils in bone. *Nat Commun* 4, 1724. <https://doi.org/10.1038/ncomms2720>

Nemec, M., Schwarz, L., Bertl, M.H., Bertl, K., Gahleitner, A., Mitteroecker, P., Jonke, E., 2023. Maxillary lateral incisor agenesis is associated with maxillary form: a geometric morphometric analysis. *Clin Oral Invest* 27, 1063–1070. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04690-9>

Newberry, R.W., Raines, R.T., 2017. The  $n \rightarrow \pi^*$  Interaction. *Acc Chem Res* 50, 1838–1846. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00121>

Nicholson, E., Harvati, K., 2006. Quantitative analysis of human mandibular shape using three-dimensional geometric morphometrics. *Am J Phys Anthropol* 131, 368–383. <https://doi.org/10.1002/ajpa.20425>

Nicolella, D.P., Moravits, D.E., Gale, A.M., Bonewald, L.F., Lankford, J., 2006. Osteocyte lacunae tissue strain in cortical bone. *J Biomech* 39, 1735–1743. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2005.04.032>

Niu, L.-N., Jee, S.E., Jiao, K., Tonggu, L., Li, M., Wang, L., Yang, Y.-D., Bian, J.-H., Breschi, L., Jang, S.S., Chen, J.-H., Pashley, D.H., Tay, F.R., 2017. Collagen intrafibrillar mineralization as a result of the balance between osmotic equilibrium and electroneutrality. *Nat Mater* 16, 370–378. <https://doi.org/10.1038/nmat4789>

Nomura, T., Gold, E., Powers, M.P., Shingaki, S., Katz, J.L., 2003. Micromechanics/structure relationships in the human mandible. *Dental Mater* 19, 167–173. [https://doi.org/10.1016/S0109-5641\(02\)00026-X](https://doi.org/10.1016/S0109-5641(02)00026-X)

Obata, Y., Bale, H.A., Barnard, H.S., Parkinson, D.Y., Alliston, T., Acevedo, C., 2020. Quantitative and qualitative bone imaging: A review of synchrotron radiation microtomography analysis in bone research. *J Mech Behav Biomed Mat* 110, 103887. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103887>

O'Brien, F.J., Taylor, D., Clive Lee, T., 2005. The effect of bone microstructure on the initiation and growth of microcracks. *J Orthop Res* 23, 475–480. <https://doi.org/10.1016/j.orthres.2004.08.005>

O'Connell, T.C., 2023. Palaeodiet Through Stable Isotope Analysis, in: *Handbook of Archaeological Sciences*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 437–452. <https://doi.org/10.1002/9781119592112.ch21>

O'Connor, C.F., Franciscus, R.G., Holton, N.E., 2005. Bite force production capability and efficiency in Neandertals and modern humans. *Am J Phys Anthropol* 127, 129–151. <https://doi.org/10.1002/ajpa.20025>

Oftadeh, R., Perez-Viloria, M., Villa-Camacho, J.C., Vaziri, A., Nazarian, A., 2015. Biomechanics and Mechanobiology of Trabecular Bone: A Review. *J Biomech Eng* 137, 0108021–01080215. <https://doi.org/10.1115/1.4029176>

Okuyama, K., Okuyama, K., Arnott, S., Takayanagi, M., Kakudo, M., 1981. Crystal and molecular structure of a collagen-like polypeptide (Pro-Pro-Gly)<sub>10</sub>. *J Mol Biol* 152, 427–443. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(81\)90252-7](https://doi.org/10.1016/0022-2836(81)90252-7)

Okuyama, K., Takayanagi, M., Ashida, T., Kakudo, M., 1977. A New Structural Model for Collagen. *Polymer J* 9, 341–343. <https://doi.org/10.1295/polymj.9.341>

Olszta, M.J., Cheng, X., Jee, S.S., Kumar, R., Kim, Y.-Y., Kaufman, M.J., Douglas, E.P., Gower, L.B., 2007. Bone structure and formation: A new perspective. *Mater Sci Eng R Rep* 58, 77–116. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2007.05.001>

Organ, J.M., Ruff, C.B., Teaford, M.F., Nisbett, R.A., 2006. Do mandibular cross-sectional properties and dental microwear give similar dietary signals? *Am J Phys Anthropol* 130, 501–507. <https://doi.org/10.1002/ajpa.20377>

Orgel, J.P.R.O., Eid, A., Antipova, O., Bella, J., Scott, J.E., 2009. Decorin Core Protein (Decoron) Shape Complements Collagen Fibril Surface Structure and Mediates Its Binding. *PLoS ONE* 4, e7028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007028>

Orgel, J.P.R.O., Irving, T.C., Miller, A., Wess, T.J., 2006. Microfibrillar structure of type I collagen in situ. *Proc Nat Acad Sci U S A* 103, 9001–9005. <https://doi.org/10.1073/pnas.0502718103>

Orgel, J.P.R.O., Persikov, A.V., Antipova, O., 2014. Variation in the Helical Structure of Native Collagen. *PLOS ONE* 9, e89519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089519>

Orgel, J.P.R.O., San Antonio, J.D., Antipova, O., 2011. Molecular and structural mapping of collagen fibril interactions. *Connect Tissue Res* 52, 2–17. <https://doi.org/10.3109/03008207.2010.511353>

Ostwald, W., 1897. Studien über die Bildung und Umwandlung fester Körper: 1. Abhandlung: Übersättigung und Überkaltung. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 22U, 289–330. <https://doi.org/10.1515/zpch-1897-2233>

Panagiotopoulou, O., Cobb, S.N., 2011. The mechanical significance of morphological variation in the macaque mandibular symphysis during mastication. *Am J Phys Anthropol* 146, 253–261. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21573>

Panagiotopoulou, O., Iriarte-Diaz, J., Mehari Abraha, H., Taylor, A.B., Wilshin, S., Dechow, P.C., Ross, C.F., 2020. Biomechanics of the mandible of *Macaca mulatta* during the power stroke of mastication: Loading, deformation, and strain regimes and the impact of food type. *J Hum Evol* 147, 102865. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2020.102865>

Pancherz, H., Bjerklin, K., Hashemi, K., 2015. Late adult skeletofacial growth after adolescent Herbst therapy: a 32-year longitudinal follow-up study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 147, 19–28. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2014.06.011>

Parada, C., Chai, Y., 2015. Mandible and Tongue Development. *Curr Top Dev Biol* 115, 31–58. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2015.07.023>

Parfitt, A.M., 1994. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* 55, 273–286. <https://doi.org/10.1002/jcb.240550303>

Paschetta, C., De Azevedo, S., González, M., Quinto-Sánchez, M., Cintas, C., Varela, H., Gómez-Valdés, J., Sánchez-Mejorada, G., González-José, R., 2016. Shifts in subsistence type and its impact on the human skull's morphological integration. *Am J Hum Biol* 28, 118–128. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22746>

Pauling, L., Corey, R.B., 1951. The structure of fibrous proteins of the collagen-gelatin group. *Proc Natl Acad Sci U S A* 37, 272–281. <https://doi.org/10.1073/pnas.37.5.272>

Pauwels, F., 1960. [A new theory on the influence of mechanical stimuli on the differentiation of supporting tissue. The tenth contribution to the functional anatomy and causal morphology of the supporting structure]. *Z Anat Entwicklungsgesch* 121, 478–515.

Pearson, O.M., Lieberman, D.E., 2004. The aging of Wolff's "law": ontogeny and responses to mechanical loading in cortical bone. *Am J Phys Anthropol Suppl* 39, 63–99. <https://doi.org/10.1002/ajpa.20155>

Pereira, L.J., Duarte Gavião, M.B., Van Der Bilt, A., 2006. Influence of oral characteristics and food products on masticatory function. *Acta Odontol Scand* 64, 193–201. <https://doi.org/10.1080/00016350600703459>

Persikov, A.V., Ramshaw, J.A.M., Kirkpatrick, A., Brodsky, B., 2005. Electrostatic interactions involving lysine make major contributions to collagen triple-helix stability. *Biochemistry* 44, 1414–1422. <https://doi.org/10.1021/bi048216r>

Perumal, S., Antipova, O., Orgel, J.P.R.O., 2008. Collagen fibril architecture, domain organization, and triple-helical conformation govern its proteolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 2824–2829. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710588105>

Petruska, J.A., Hodge, A.J., 1964. A subunit model for the tropocollagen macromolecule. *Proc Natl Acad Sci U S A* 51, 871–876. <https://doi.org/10.1073/pnas.51.5.871>

Pietrokovski, J., Starinsky, R., Arensburg, B., Kaffe, I., 2007. Morphologic Characteristics of Bony Edentulous Jaws. *J Prosthodont* 16, 141–147. <https://doi.org/10.1111/j.1532-849X.2007.00165.x>

Ping, H., Wagermaier, W., Horbelt, N., Scoppola, E., Li, C., Werner, P., Fu, Z., Fratzl, P., 2022. Mineralization generates megapascal contractile stresses in collagen fibrils. *Science* 376, 188–192. <https://doi.org/10.1126/science.abm2664>

Piperno, D.R., 1991. The status of phytolith analysis in the American tropics. *J World Prehist* 5, 155–191. <https://doi.org/10.1007/BF00974678>

Po, J.M.C., Kieser, J.A., Gallo, L.M., Tésenyi, A.J., Herbison, P., Farella, M., 2011. Time-Frequency Analysis of Chewing Activity in the Natural Environment. *J Dent Res* 90, 1206–1210. <https://doi.org/10.1177/0022034511416669>

Pokhojaev, A., Avni, H., Sella-Tunis, T., Sarig, R., May, H., 2019. Changes in human mandibular shape during the Terminal Pleistocene-Holocene Levant. *Sci Rep* 9, 8799. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45279-9>

Polanski, J.M., 2011. Morphological Integration of the Modern Human Mandible during Ontogeny. *Int J Evol Biol* 2011, 545879. <https://doi.org/10.4061/2011/545879>

Posner, A.S., Betts, F., 1975. Synthetic amorphous calcium phosphate and its relation to bone mineral structure. *Acc Chem Res* 8, 273–281. <https://doi.org/10.1021/ar50092a003>

Pradhan, S.M., Katti, D.R., Katti, K.S., 2011. Steered Molecular Dynamics Study of Mechanical Response of Full Length and Short Collagen Molecules. *J Nanomech Micromech* 1, 104–110. [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)NM.2153-5477.0000035](https://doi.org/10.1061/(ASCE)NM.2153-5477.0000035)

Privalov, P.L., Tiktopulo, E.I., Tischenko, V.M., 1979. Stability and mobility of the collagen structure. *J Mol Biol* 127, 203–216. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(79\)90240-7](https://doi.org/10.1016/0022-2836(79)90240-7)

Pruim, G.J., de Jongh, H.J., ten Bosch, J.J., 1980. Forces acting on the mandible during bilateral static bite at different bite force levels. *J Biomech* 13, 755–763. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(80\)90237-7](https://doi.org/10.1016/0021-9290(80)90237-7)

Puxkandl, R., Zizak, I., Paris, O., Keckes, J., Tesch, W., Bernstorff, S., Purslow, P., Fratzl, P., 2002. Viscoelastic properties of collagen: synchrotron radiation investigations and structural model. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357, 191–197. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.1033>

Qin, L., Liu, W., Cao, H., Xiao, G., 2020. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Res* 8, 1–24. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0099-y>

R Core Team, 2023. R: A language and environment for statistical computing.

Raadsheer, M.C., Kiliaridis, S., Van Eijden, T.M., Van Ginkel, F.C., Prah-Andersen, B., 1996. Masseter muscle thickness in growing individuals and its relation to facial morphology. *Arch Oral Biol* 41, 323–332. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(95\)00136-0](https://doi.org/10.1016/0003-9969(95)00136-0)

Raadsheer, M.C., van Eijden, T.M., van Ginkel, F.C., Prah-Andersen, B., 1999. Contribution of jaw muscle size and craniofacial morphology to human bite force magnitude. *J Dent Res* 78, 31–42. <https://doi.org/10.1177/00220345990780010301>

Ramachandran, G.N., Bansal, M., Bhatnagar, R.S., 1973. A hypothesis on the role of hydroxyproline in stabilizing collagen structure. *Biochim Biophys Acta* 322, 166–171. [https://doi.org/10.1016/0005-2795\(73\)90187-6](https://doi.org/10.1016/0005-2795(73)90187-6)

Ramachandran, G.N., Chandrasekharan, R., 1968. Interchain hydrogen bonds via bound water molecules in the collagen triple helix. *Biopolymers* 6, 1649–1658. <https://doi.org/10.1002/bip.1968.360061109>

Ramachandran, G.N., Kartha, G., 1955. Structure of Collagen. *Nature* 176, 593–595. <https://doi.org/10.1038/176593a0>



Ramachandran, G.N., Kartha, G., 1954. Structure of collagen. *Nature* 174, 269–270. <https://doi.org/10.1038/174269c0>

Ramachandran, G.N., Sasisekharan, V., Ramakrishnan, C., 1966. Molecular structure of polyglycine II. *Biochim Biophys Acta* 112, 168–170. [https://doi.org/10.1016/s0926-6585\(96\)90019-9](https://doi.org/10.1016/s0926-6585(96)90019-9)

Ramos, A., Gonzalez-Perez, L.M., Infante-Cossio, P., Mesnard, M., 2019. Ex-vivo and in vitro validation of an innovative mandibular condyle implant concept. *J Craniomaxillofac Surg* 47, 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.11.010>

Rando, C., Hillson, S., Antoine, D., 2014. Changes in mandibular dimensions during the mediaeval to post-mediaeval transition in London: a possible response to decreased masticatory load. *Arch Oral Biol* 59, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.10.001>

Ravosa, M.J., Johnson, K.R., Hylander, W.L., 2000. Strain in the galago facial skull. *J Morphol* 245, 51–66. [https://doi.org/10.1002/1097-4687\(200007\)245:1<51::AID-JMOR4>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-4687(200007)245:1<51::AID-JMOR4>3.0.CO;2-7)

Ravosa, Matthew J., Klopp, E.B., Pinchoff, J., Stock, S.R., Hamrick, M.W., 2007. Plasticity of mandibular biomineralization in myostatin-deficient mice. *J Morphol* 268, 275–282. <https://doi.org/10.1002/jmor.10517>

Ravosa, M.J., Kunwar, R., Stock, S.R., Stack, M.S., 2007. Pushing the limit: Masticatory stress and adaptive plasticity in mammalian craniomandibular joints. *J Exp Biol* 210, 628–641. <https://doi.org/10.1242/jeb.02683>

Ravosa, M.J., Scott, J.E., McAbee, K.R., Veit, A.J., Fling, A.L., 2015. Chewed out: an experimental link between food material properties and repetitive loading of the masticatory apparatus in mammals. *PeerJ* 3, e1345. <https://doi.org/10.7717/peerj.1345>

Remy, F., Godio-Raboutet, Y., Captier, G., Burgart, P., Bonnaure, P., Thollon, L., Guyot, L., 2019. Morphometric characterization of the very young child mandibular growth pattern: What happen before and after the deciduous dentition development? *Am J Phys Anthropol* 170, 496–506. <https://doi.org/10.1002/ajpa.23933>

Repp, F., Vetter, A., Duda, G.N., Weinkamer, R., 2015. The connection between cellular mechanoregulation and tissue patterns during bone healing. *Med Biol Eng Comput* 53, 829–842. <https://doi.org/10.1007/s11517-015-1285-8>

Rey, C., Combes, C., Drouet, C., Glimcher, M.J., 2009. Bone mineral: update on chemical composition and structure. *Osteoporos Int* 20, 1013–1021. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0860-y>

Rezaei, N., Lyons, A., Forde, N.R., 2018. Environmentally Controlled Curvature of Single Collagen Proteins. *Biophys Journal* 115, 1457–1469. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2018.09.003>

Reznikov, N., Bilton, M., Lari, L., Stevens, M.M., Kröger, R., 2018. Fractal-like hierarchical organization of bone begins at the nanoscale. *Science* 360, eaao2189. <https://doi.org/10.1126/science.aao2189>

Reznikov, N., Chase, H., Brumfeld, V., Shahar, R., Weiner, S., 2015. The 3D structure of the collagen fibril network in human trabecular bone: Relation to trabecular organization. *Bone* 71, 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.10.017>

Reznikov, N., Shahar, R., Weiner, S., 2014a. Bone hierarchical structure in three dimensions. *Acta Biomater* 10, 3815–3826. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.05.024>

Reznikov, N., Shahar, R., Weiner, S., 2014b. Three-dimensional structure of human lamellar bone: the presence of two different materials and new insights into the hierarchical organization. *Bone* 59, 93–104. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.10.023>

Rho, J.Y., Pharr, G.M., 1999. Effects of drying on the mechanical properties of bovine femur measured by nanoindentation. *J Mater Sci Mater Med* 10, 485–488. <https://doi.org/10.1023/a:1008901109705>

Rich, A., Crick, F.H.C., 1961. The molecular structure of collagen. *J Mol Biol* 3, 483–IN4. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(61\)80016-8](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(61)80016-8)

Rich, A., Crick, F.H.C., 1955. The Structure of Collagen. *Nature* 176, 915–916. <https://doi.org/10.1038/176915a0>

Richmond, B.G., Wright, B.W., Grosse, I., Dechow, P.C., Ross, C.F., Spencer, M.A., Strait, D.S., 2005. Finite element analysis in functional morphology. *Anat Rec* 283A, 259–274. <https://doi.org/10.1002/ar.a.20169>

Ritchie, R.O., Buehler, M.J., Hansma, P., 2009. Plasticity and toughness in bone. *Phys Today* 62, 41–47. <https://doi.org/10.1063/1.3156332>

Robling, A.G., Burr, D.B., Turner, C.H., 2001. Recovery periods restore mechanosensitivity to dynamically loaded bone. *J Exp Biol* 204, 3389–3399. <https://doi.org/10.1242/jeb.204.19.3389>

Robling, A.G., Fuchs, R.K., Burr, D.B., 2014. Mechanical Adaptation, in: *Basic and Applied Bone Biology*. Elsevier, pp. 175–204. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416015-6.00009-5>

Robling, A.G., Hinant, F.M., Burr, D.B., Turner, C.H., 2002. Improved bone structure and strength after long-term mechanical loading is greatest if loading is separated into short bouts. *J Bone Miner Res* 17, 1545–1554. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.8.1545>

Rodriguez-Palomo, A., Østergaard, M., Birkedal, H., 2023. Bone Hierarchical Structure: Heterogeneity and Uniformity. *Adv Funct Mater* 2307026. <https://doi.org/10.1002/adfm.202307026>

Roohani, I., Cheong, S., Wang, A., 2021. How to build a bone? - Hydroxyapatite or Posner's clusters as bone minerals. *Open Ceramics* 6, 100092. <https://doi.org/10.1016/j.oceram.2021.100092>

Rosa, N., Simoes, R., Magalhães, F.D., Marques, A.T., 2015. From mechanical stimulus to bone formation: A review. *Med Eng Phys* 37, 719–728. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2015.05.015>

Rosas, A., Bastir, M., Alarcón, J.A., 2019. Tempo and mode in the Neandertal evolutionary lineage: A structuralist approach to mandible variation. *Quat Int* 217, 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.quascirev.2019.02.025>

Ross, C.F., Dharia, R., Herring, S.W., Hylander, W.L., Liu, Z.-J., Rafferty, K.L., Ravosa, M.J., Williams, S.H., 2007. Modulation of mandibular loading and bite force in mammals during mastication. *J Exp Biol* 210, 1046–1063. <https://doi.org/10.1242/jeb.02733>

Ross, C.F., Iriarte-Diaz, J., Nunn, C.L., 2012. Innovative Approaches to the Relationship Between Diet and Mandibular Morphology in Primates. *Int J Primatol* 33, 632–660. <https://doi.org/10.1007/s10764-012-9599-y>

Ross, C.F., Iriarte-Diaz, J., Reed, D.A., Stewart, T.A., Taylor, A.B., 2016. In vivo bone strain in the mandibular corpus of *Sapajus* during a range of oral food processing behaviors. *J Hum Evol* 98, 36–65. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2016.06.004>

Royston, J.P., 1982. An Extension of Shapiro and Wilk's W Test for Normality to Large Samples. *J Roy Stat Soc C Appl Stat* 31, 115–124. <https://doi.org/10.2307/2347973>

Rubin, C., Turner, A.S., Mallinckrodt, C., Jerome, C., McLeod, K., Bain, S., 2002. Mechanical strain, induced noninvasively in the high-frequency domain, is anabolic to cancellous bone, but not cortical bone. *Bone* 30, 445–452. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(01\)00689-5](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(01)00689-5)

Rubin, C.T., Lanyon, L.E., 1985. Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. *Calcif Tissue Int* 37, 411–417. <https://doi.org/10.1007/BF02553711>

Ruff, C., Holt, B., Trinkaus, E., 2006. Who's afraid of the big bad Wolff?: "Wolff's law" and bone functional adaptation. *Am J Phys Anthropol* 129, 484–498. <https://doi.org/10.1002/ajpa.20371>

Ruiz, F., Venezia, P., Ronsivalle, V., Lacagnina, C., Conforte, C., Isola, G., Leonardi, R., Lo Giudice, A., 2023. Geometric Morphometric Analysis of Mandibular Symphysis Growth between 12 and 15 Years of Age in Class II Malocclusion Subjects. *Life (Basel)* 13, 543. <https://doi.org/10.3390/life13020543>

Ryu, E., Kim, D., 2021. Anatomical insights of the mylohyoid for clinical procedures in dentistry. *Clinical Anat* 34, 461–469. <https://doi.org/10.1002/ca.23675>

Sabet, F.A., Raeisi Najafi, A., Hamed, E., Jasiuk, I., 2016. Modelling of bone fracture and strength at different length scales: a review. *Interface Focus*. 6, 20150055. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2015.0055>

Saint-Pierre, C., 2010. Millau, La Granède (Aveyron) : une église paléochrétienne anonyme sur un éperon barré. *Archéologie du Midi Médiéval* 28, 181–191. <https://doi.org/10.3406/amime.2010.1924>

Saint-Pierre, C., Comes, E., Girard, P.-E., Naji, S., Scrinzi, M., 2012. La Granède (Millau, Aveyron), Église paléochrétienne et espace funéraire. Opération de fouille programmée annuelle 2012. Service départemental d'archéologie de l'Aveyron, SRA Midi-Pyrénées, Toulouse 134.

Saint-Pierre, C., Naji, S., Duval, C., Scrinzi, M., Lagarrigue, P., Legendre, S., Marty, G., 2011. La Granède, Millau, Aveyron, Église paléochrétienne et espace funéraire. Opération de fouille programmée annuelle 2011. Service départemental d'archéologie de l'Aveyron, SRA Midi-Pyrénées, Toulouse 311.

Sakakibara, S., Inouye, K., Shudo, K., Kishida, Y., Kobayashi, Y., Prockop, D.J., 1973. Synthesis of (Pro-Hyp-Gly)<sub>n</sub> of defined molecular weights. Evidence for the stabilization of collagen triple helix by hydroxypyroline. *Biochim Biophys Acta* 303, 198–202. [https://doi.org/10.1016/0005-2795\(73\)90164-5](https://doi.org/10.1016/0005-2795(73)90164-5)

Samuel, J., Sinha, D., Zhao, J.C.-G., Wang, X., 2014. Water residing in small ultrastructural spaces plays a critical role in the mechanical behavior of bone. *Bone* 59, 199–206. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.11.018>

Sasaki, N., Odajima, S., 1996. Elongation mechanism of collagen fibrils and force-strain relations of tendon at each level of structural hierarchy. *J Biomech* 29, 1131–1136. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(96\)00024-3](https://doi.org/10.1016/0021-9290(96)00024-3)

Sato, H., Kawamura, A., Yamaguchi, M., Kasai, K., 2005. Relationship between masticatory function and internal structure of the mandible based on computed tomography findings. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 128, 766–773. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.05.046>

Scheiner, S., Kar, T., Gu, Y., 2001. Strength of the C $\alpha$ H..O hydrogen bond of amino acid residues. *J Biol Chem* 276, 9832–9837. <https://doi.org/10.1074/jbc.M010770200>

Scheuer, L., Black, S., 2000. *Developmental juvenile osteology.*, Elsevier Masson. ed.

Schoeninger, M.J., DeNiro, M.J., 1984. Nitrogen and carbon isotopic composition of bone collagen from marine and terrestrial animals. *Geochimic Cosmochimic Acta* 48, 625–639. [https://doi.org/10.1016/0016-7037\(84\)90091-7](https://doi.org/10.1016/0016-7037(84)90091-7)

Schwartz-Dabney, C.L., Dechow, P.C., 2003. Variations in cortical material properties throughout the human dentate mandible. *Am J Phys Anthropol* 120, 252–277. <https://doi.org/10.1002/ajpa.10121>

Scietti, L., Chiapparino, A., De Giorgi, F., Fumagalli, M., Khoraiuli, L., Nergadze, S., Basu, S., Olieric, V., Cucca, L., Banushi, B., Profumo, A., Giulotto, E., Gissen, P., Forneris, F., 2018. Molecular architecture of the multifunctional collagen lysyl hydroxylase and glycosyltransferase LH3. *Nat Commun* 9, 3163. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05631-5>

Scott, E.C., 1979. Dental wear scoring technique. *American Journal of Physical Anthropology* 51, 213–217. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330510208>

Scott, G.R., Winn, J.R., 2011. Dental chipping: Contrasting patterns of microtrauma in inuit and European populations. *Int J Osteoarchaeol* 21, 723–731. <https://doi.org/10.1002/oa.1184>

Scott, J.E., McAbee, K.R., Eastman, M.M., Ravosa, M.J., 2014. Teaching an old jaw new tricks: Diet-induced plasticity in a model organism from weaning to adulthood. *J Exp Biol* 217, 4099–4107. <https://doi.org/10.1242/jeb.111708>

Sella-Tunis, T., Pokhojaev, A., Sarig, R., O’Higgins, P., May, H., 2018. Human mandibular shape is associated with masticatory muscle force. *Sci Rep* 8, 6042. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24293-3>

Selvaraj, V., Sekaran, S., Dhanasekaran, A., Warriar, S., 2024. Type 1 collagen: Synthesis, structure and key functions in bone mineralization. *Differentiation* 136, 100757. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2024.100757>

Shen, Z.L., Dodge, M.R., Kahn, H., Ballarini, R., Eppell, S.J., 2008. Stress-Strain Experiments on Individual Collagen Fibrils. *Biophys J* 95, 3956–3963. <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.124602>

Shen, Z.L., Kahn, H., Ballarini, R., Eppell, S.J., 2011. Viscoelastic properties of isolated collagen fibrils. *Biophys J* 100, 3008–3015. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2011.04.052>

Shoulders, M.D., Raines, R.T., 2009. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem* 78, 929–958. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833>

Siadat, S.M., Silverman, A.A., DiMarzio, C.A., Ruberti, J.W., 2021. Measuring Collagen Fibril Diameter with Differential Interference Contrast Microscopy. *J Struct Biol* 213, 107697. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2021.107697>

Silver, F.H., Ebrahimi, A., Snowhill, P.B., 2002. Viscoelastic properties of self-assembled type I collagen fibers: molecular basis of elastic and viscous behaviors. *Connect Tissue Res* 43, 569–580.

Silver, F.H., Landis, W.J., 2011. Deposition of apatite in mineralizing vertebrate extracellular matrices: A model of possible nucleation sites on type I collagen. *Connect Tissue Res* 52, 242–254. <https://doi.org/10.3109/03008207.2010.551567>

Singh, N., 2014. Ontogenetic Study of Allometric Variation in Homo and Pan Mandibles. *Anat Rec* 297, 261–272. <https://doi.org/10.1002/ar.22843>

Sinn, D.P., de Assis, E.A., Throckmorton, G.S., 1996. Mandibular excursions and maximum bite forces in patients with temporomandibular joint disorders. *J Oral Maxillofac Surg* 54, 671–679. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(96\)90678-3](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(96)90678-3)

Skedros, J.G., Keenan, K.E., Williams, T.J., Kiser, C.J., 2013. Secondary osteon size and collagen/lamellar organization (“osteon morphotypes”) are not coupled, but potentially adapt independently for local strain mode or magnitude. *J Struct Biol* 181, 95–107. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2012.10.013>

Skerry, T.M., Lanyon, L.E., 1995. Interruption of disuse by short duration walking exercise does not prevent bone loss in the sheep calcaneus. *Bone* 16, 269–274. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(94\)00039-3](https://doi.org/10.1016/8756-3282(94)00039-3)



Smit, T.H., 2021. Closing the osteon: Do osteocytes sense strain rate rather than fluid flow? *BioEssays* 43, 2000327. <https://doi.org/10.1002/bies.202000327>

Smit, T.H., Burger, E.H., 2000. Is BMU-coupling a strain-regulated phenomenon? A finite element analysis. *J Bone Miner Res* 15, 301–307. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.2.301>

Smith, A.L., Davis, J., Panagiotopoulou, O., Taylor, A.B., Robinson, C., Ward, C.V., Kimbel, W.H., Alemseged, Z., Ross, C.F., 2023. Does the model reflect the system? When two-dimensional biomechanics is not ‘good enough.’ *J Roy Soc Interface* 20, 20220536. <https://doi.org/10.1098/rsif.2022.0536>

Smith, A.L., Robinson, C., Taylor, A.B., Panagiotopoulou, O., Davis, J., Ward, C.V., Kimbel, W.H., Alemseged, Z., Ross, C.F., 2021. Comparative biomechanics of the Pan and Macaca mandibles during mastication: finite element modelling of loading, deformation and strain regimes. *Interface Focus* 11, 20210031. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2021.0031>

Smith, B.H., 1984. Patterns of molar wear in hunger-gatherers and agriculturalists. *Am J Phys Anthropol* 63, 39–56. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330630107>

Smith, B.N., Epstein, S., 1971. Two categories of c/c ratios for higher plants. *Plant Physiol* 47, 380–384. <https://doi.org/10.1104/pp.47.3.380>

Smith-Mungo, L.I., Kagan, H.M., 1998. Lysyl oxidase: Properties, regulation and multiple functions in biology. *Matrix Biol* 16, 387–398. [https://doi.org/10.1016/S0945-053X\(98\)90012-9](https://doi.org/10.1016/S0945-053X(98)90012-9)

Sondang, P., Kumagai, H., Tanaka, E., Ozaki, H., Nikawa, H., Tanne, K., Hamada, T., 2003. Correlation between maximum bite force and craniofacial morphology of young adults in Indonesia. *J Oral Rehabil* 30, 1109–1117. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2842.2003.01163.x>

Spiesz, E.M., Reisinger, A.G., Kaminsky, W., Roschger, P., Pahr, D.H., Zysset, P.K., 2013. Computational and experimental methodology for site-matched investigations of the influence of mineral mass fraction and collagen orientation on the axial indentation modulus of lamellar bone. *J Mech Behav Biomed Mater* 28, 195–205. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2013.07.004>

Stansfield, E., Evteev, A., O'Higgins, P., 2018a. Can diet be inferred from the biomechanical response to simulated biting in modern and pre-historic human mandibles? *J Archaeol Sci Rep* 22, 433–443. <https://doi.org/10.1016/j.jasrep.2018.07.019>

Stansfield, E., Parker, J., O'Higgins, P., 2018b. A sensitivity study of human mandibular biting simulations using finite element analysis. *J Archaeol Sci Rep* 22, 420–432. <https://doi.org/10.1016/j.jasrep.2018.04.026>

Stavenschi, E., Labour, M.-N., Hoey, D.A., 2017. Oscillatory fluid flow induces the osteogenic lineage commitment of mesenchymal stem cells: The effect of shear stress magnitude, frequency, and duration. *J Biomech* 55, 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2017.02.002>

Stockhausen, K.E., Qwamizadeh, M., Wölfel, E.M., Hemmatian, H., Fiedler, I.A.K., Flenner, S., Longo, E., Amling, M., Greving, I., Ritchie, R.O., Schmidt, F.N., Busse, B., 2021. Collagen Fiber Orientation Is Coupled with Specific Nano-Compositional Patterns in Dark and Bright Osteons Modulating Their Biomechanical Properties. *ACS Nano* 15, 455–467. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c04786>

Stover, S.M., Pool, R.R., Martin, R.B., Morgan, J.P., 1992. Histological features of the dorsal cortex of the third metacarpal bone mid-diaphysis during postnatal growth in thoroughbred horses. *J Anat* 181 ( Pt 3), 455–469.

Streeter, G.L., 1942. Developmental horizons in human embryos. *Contributions to Embryology* 30, 213–230.

Sun, T., Chong, D.Y.R., Shao, B., Liu, Z., 2023. A deep dive into the static force transmission of the human masticatory system and its biomechanical effects on the temporomandibular joint. *Comp Meth Progr Biomed* 230, 107336. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107336>

Sun, X., Wu, W., Zhang, R., Qu, H., Wang, J., Xu, K., Fang, L., Xu, L., Jiang, R., 2022. Mechanical response and in-situ deformation mechanism of cortical bone materials under combined compression and torsion loads. *PLoS One* 17, e0271301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271301>

Sun, Y., Wang, Y., Ji, C., Ma, J., He, B., 2024. The impact of hydroxyapatite crystal structures and protein interactions on bone's mechanical properties. *Sci Rep* 14, 9786. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60701-7>

Sun, Y.-L., Luo, Z.-P., Fertala, A., An, K.-N., 2002. Direct quantification of the flexibility of type I collagen monomer. *Biochem Biophys Res Comm* 295, 382–386. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00685-X](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00685-X)

Suzuki, N., Yoshimura, Y., Deyama, Y., Suzuki, K., Kitagawa, Y., 2008. Mechanical stress directly suppresses osteoclast differentiation in RAW264.7 cells. *Int J Mol Med* 21, 291–296.

Svandova, E., Anthwal, N., Tucker, A.S., Matalova, E., 2020. Diverse Fate of an Enigmatic Structure: 200 Years of Meckel's Cartilage. *Front Cell Dev Biol* 8, 821. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00821>

Szabo, B., Babuska, I., 2021. Introduction to the finite element method, in: *Finite Element Analysis: Method Verification and Validation*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 1–50. <https://doi.org/10.1002/9781119426479.ch1>

Szpak, P., Longstaffe, F.J., Millaire, J.-F., White, C.D., 2014. Large variation in nitrogen isotopic composition of a fertilized legume. *J Archaeol Sci* 45, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.jas.2014.02.007>

Tadano, S., Giri, B., 2011. X-ray diffraction as a promising tool to characterize bone nanocomposites. *Sci Tech Adv Mater* 12, 064708. <https://doi.org/10.1088/1468-6996/12/6/064708>

Tang, M., Li, T., Pickering, E., Gandhi, N.S., Burrage, K., Gu, Y., 2018. Steered molecular dynamics characterization of the elastic modulus and deformation mechanisms of single natural tropocollagen molecules. *J Mech Behav Biomed Mater* 86, 359–367. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.07.009>

Tate, G.S., Throckmorton, G.S., Ellis, E., Sinn, D.P., 1994. Masticatory performance, muscle activity, and occlusal force in preorthognathic surgery patients. *J Oral Maxillofac Surg* 52, 476–481; discussion 482. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(94\)90344-1](https://doi.org/10.1016/0278-2391(94)90344-1)

Taylor, Andrea B., 2006. Feeding behavior, diet, and the functional consequences of jaw form in orangutans, with implications for the evolution of Pongo. *J Hum Evol* 50, 377–393. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2005.10.006>

Taylor, A.B., 2006. Diet and mandibular morphology in African apes. *Int J Primatol* 27, 181–201. <https://doi.org/10.1007/s10764-005-9000-5>

Teo, K.F., Nor, M.M., Mohamed, A.M., Pritam, H.M.H., 2022. Geometric morphometric analysis of mandibular symphysis in Class III skeletal base. *Anat Cell Biol* 55, 433–440. <https://doi.org/10.5115/acb.22.081>

Terhune, C.E., Sylvester, A.D., Scott, J.E., Ravosa, M.J., 2020. Internal architecture of the mandibular condyle of rabbits is related to dietary resistance during growth. *J Exp Biol* 223. <https://doi.org/10.1242/jeb.220988>

Thomas, C.D.L., Feik, S.A., Clement, J.G., 2005. Regional variation of intracortical porosity in the midshaft of the human femur: age and sex differences. *J Anat* 206, 115–125. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2005.00384.x>

Tomoyasu, Y., Yamaguchi, T., Tajima, A., Nakajima, T., Inoue, I., Maki, K., 2009. Further evidence for an association between mandibular height and the growth hormone receptor gene in a Japanese population. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 136, 536–541. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2007.10.054>

Toneva, D.H., Nikolova, S.Y., Fileva, N.F., Zlatareva, D.K., 2023. Size and shape of human mandible: Sex differences and influence of age on sex estimation accuracy. *Legal Med* 65, 102322. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2023.102322>

Toroian, D., Lim, J., Price, P., 2007. The size exclusion characteristics of type I collagen - Implications for the role of noncollagenous bone constituents in mineralization. *J Biol Chem* 282, 22437–47. <https://doi.org/10.1074/jbc.M700591200>

Toro-Ibacache, V., Ugarte, F., Morales, C., Eyquem, A., Aguilera, J., Astudillo, W., 2019. Dental malocclusions are not just about small and weak bones: assessing the morphology of the mandible with cross-section analysis and geometric morphometrics. *Clin Oral Investig* 23, 3479–3490. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2766-6>

Towle, I., Borths, M.R., Loch, C., 2024. Tooth chipping patterns and dental caries suggest a soft fruit diet in early anthropoids. *Am J Biol Anthropol* 183, e24884. <https://doi.org/10.1002/ajpa.24884>

Towle, I., Loch, C., 2021. Tooth chipping prevalence and patterns in extant primates. *Am J Phys Anthropol* 175, 292–299. <https://doi.org/10.1002/ajpa.24232>

Turner, C.H., Forwood, M.R., Rho, J.Y., Yoshikawa, T., 1994. Mechanical loading thresholds for lamellar and woven bone formation. *J Bone Miner Res* 9, 87–97. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650090113>

Turner, C.G., Cadien, J.D., 1969. Dental chipping in Aleuts, Eskimos and Indians. *Am J Phys Anthropol* 31, 303–310. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330310305>

Tuxen, A., Bakke, M., Pinholt, E.M., 1999. Comparative data from young men and women on masseter muscle fibres, function and facial morphology. *Arch Oral Biol* 44, 509–518. [https://doi.org/10.1016/s0003-9969\(99\)00008-4](https://doi.org/10.1016/s0003-9969(99)00008-4)

Uthoff, H.K., Jaworski, Z.F., 1978. Bone loss in response to long-term immobilisation. *J Bone Joint Surg Br* 60-B, 420–429. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.60B3.681422>

Ulian, G., Moro, D., Valdrè, G., 2021. Thermodynamic, elastic, and vibrational (IR/Raman) behavior of mixed type-AB carbonated hydroxylapatite by density functional theory. *Am Mineral* 106, 1928–1939. <https://doi.org/10.2138/am-2021-7826>

Ulian, G., Valdrè, G., 2020. First principle investigation of the thermomechanical properties of type A carbonated apatite. *Int J Quant Chem* 120, e26069. <https://doi.org/10.1002/qua.26069>

Ulian, G., Valdrè, G., 2018. Second-order elastic constants of hexagonal hydroxylapatite (P63) from ab initio quantum mechanics: Comparison between DFT functionals and basis sets. *Int J Quant Chem* 118, e25500. <https://doi.org/10.1002/qua.25500>

Ural, A., Vashishth, D., 2014. Hierarchical perspective of bone toughness – from molecules to fracture. *Int Mater Rev* 59, 245–263. <https://doi.org/10.1179/1743280414Y.0000000031>

Uzel, S.G.M., Buehler, M.J., 2009. Nanomechanical sequencing of collagen: tropocollagen features heterogeneous elastic properties at the nanoscale. *Integr Biol* 1, 452–459. <https://doi.org/10.1039/b906864c>

van Casteren, A., Codd, J.R., Kupczik, K., Plasqui, G., Sellers, W.I., Henry, A.G., 2022. The cost of chewing: The energetics and evolutionary significance of mastication in humans. *Sci Adv* 8, eabn8351. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abn8351>

van der Bilt, A., Abbink, J.H., 2017. The influence of food consistency on chewing rate and muscular work. *Arch Oral Biol* 83, 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.07.011>

van der Rijt, J.A.J., van der Werf, K.O., Bennink, M.L., Dijkstra, P.J., Feijen, J., 2006. Micromechanical testing of individual collagen fibrils. *Macromol Biosci* 6, 697–702. <https://doi.org/10.1002/mabi.200600063>

van Eijden, T.M., 2000. Biomechanics of the mandible. *Crit Rev Oral Biol Med* 11, 123–136. <https://doi.org/10.1177/10454411000110010101>

van Eijden, T.M., Blanksma, N.G., Brugman, P., 1993. Amplitude and timing of EMG activity in the human masseter muscle during selected motor tasks. *J Dent Res* 72, 599–606. <https://doi.org/10.1177/00220345930720030801>

van Spronsen, P.H., Weijs, W.A., Valk, J., Prahl-Andersen, B., van Ginkel, F.C., 1992. A comparison of jaw muscle cross-sections of long-face and normal adults. *J Dent Res* 71, 1279–1285. <https://doi.org/10.1177/00220345920710060301>

van Spronsen, P.H., Weijs, W.A., Valk, J., Prahl-Andersen, B., van Ginkel, F.C., 1991. Relationships between jaw muscle cross-sections and craniofacial morphology in normal adults, studied with magnetic resonance imaging. *Eur J Orthod* 13, 351–361. <https://doi.org/10.1093/ejo/13.5.351>

van Spronsen, P.H., Weijs, W.A., Valk, J., Prahl-Andersen, B., van Ginkel, F.C., 1989. Comparison of jaw-muscle bite-force cross-sections obtained by means of magnetic resonance imaging and high-resolution CT scanning. *J Dent Res* 68, 1765–1770. <https://doi.org/10.1177/00220345890680120901>

Veld, P.J., Stevens, M.J., 2008. Simulation of the Mechanical Strength of a Single Collagen Molecule. *Biophys J* 95, 33–39. <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.120659>

Vesentini, S., Redaelli, A., Gautieri, A., 2013. Nanomechanics of collagen microfibrils. *Muscles Ligaments Tendons J* 3, 23–34. <https://doi.org/10.11138/mltj/2013.3.1.023>

Vinyard, C.J., Ryan, T.M., 2006. Cross-sectional bone distribution in the mandibles of gouging and non-gouging platyrrhini. *Int J Primatol* 27, 1461–1490. <https://doi.org/10.1007/s10764-006-9083-7>

Vitagliano, L., Berisio, R., Mazzarella, L., Zagari, A., 2001. Structural bases of collagen stabilization induced by proline hydroxylation. *Biopolymers* 58, 459–464. [https://doi.org/10.1002/1097-0282\(20010415\)58:5<459::AID-BIP1021>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0282(20010415)58:5<459::AID-BIP1021>3.0.CO;2-V)

Vogel, E.R., Zulfa, A., Hardus, M., Wich, S.A., Dominy, N.J., Taylor, A.B., 2014. Food mechanical properties, feeding ecology, and the mandibular morphology of wild orangutans. *J Hum Evol* 75, 110–124. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2014.05.007>

von Cramon-Taubadel, N., 2011. Global human mandibular variation reflects differences in agricultural and hunter-gatherer subsistence strategies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 19546–19551. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113050108>

Von Euw, S., Ajili, W., Chan-Chang, T.-H.-C., Delices, A., Laurent, G., Babonneau, F., Nassif, N., Azaïs, T., 2017. Amorphous surface layer versus transient amorphous precursor phase in bone - A case study investigated by solid-state NMR spectroscopy. *Acta Biomater* 59, 351–360. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.06.040>

Von Euw, S., Wang, Y., Laurent, G., Drouet, C., Babonneau, F., Nassif, N., Azaïs, T., 2019. Bone mineral: new insights into its chemical composition. *Sci Rep* 9, 8456. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44620-6>

von Wowern, N., 1977. Variations in structure within the trabecular bone of the mandible. *Scand J Dent Res* 85, 613–622. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1977.tb02123.x>

Wachter, N.J., Augat, P., Krischak, G.D., Mentzel, M., Kinzl, L., Claes, L., 2001. Prediction of cortical bone porosity in vitro by microcomputed tomography. *Calcif Tissue Int* 68, 38–42. <https://doi.org/10.1007/s002230001182>



Wagermaier, W., Gupta, H.S., Gourrier, A., Burghammer, M., Roschger, P., Fratzl, P., 2006. Spiral twisting of fiber orientation inside bone lamellae. *Biointerphases* 1, 1. <https://doi.org/10.1116/1.2178386>

Waltimo, A., Nyström, M., Könönen, M., 1994. Bite force and dentofacial morphology in men with severe dental attrition. *Scand J Dent Res* 102, 92–96. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1994.tb01161.x>

Wang, L., You, X., Zhang, L., Zhang, C., Zou, W., 2022. Mechanical regulation of bone remodeling. *Bone Res* 10, 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00190-4>

Wang, X., Xu, H., Huang, Y., Gu, S., Jiang, J.X., 2016. Coupling Effect of Water and Proteoglycans on the In Situ Toughness of Bone. *J Bone Min Res* 31, 1026–1029. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2774>

Wang, Y., Von Euw, S., Fernandes, F.M., Cassaignon, S., Selmane, M., Laurent, G., Pehau-Arnudet, G., Coelho, C., Bonhomme-Courry, L., Giraud-Guille, M.-M., Babonneau, F., Azaïs, T., Nassif, N., 2013. Water-mediated structuring of bone apatite. *Nat Mater* 12, 1144–1153. <https://doi.org/10.1038/nmat3787>

Watson, P.J., Fitton, L.C., Meloro, C., Fagan, M.J., Gröning, F., 2018. Mechanical adaptation of trabecular bone morphology in the mammalian mandible. *Sci Rep* 8, 7277. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25597-0>

Waugh, L.M., 1937. Influence of Diet on the Jaws and Face of the American Eskimo. *Dent Cosmos* 24, 1640–1647. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1937.0295>

Wei, X., Cooper, D.M.L., 2023. The various meanings and uses of bone “remodeling” in biological anthropology: A review. *Am J Biol Anthropol* 182, 318–329. <https://doi.org/10.1002/ajpa.24825>

Weijs, W.A., Brugman, P., Klok, E.M., 1987. The growth of the skull and jaw muscles and its functional consequences in the New Zealand rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *J Morphol* 194, 143–161. <https://doi.org/10.1002/jmor.1051940204>

Weijs, W.A., Hillen, B., 1986. Correlations between the cross-sectional area of the jaw muscles and craniofacial size and shape. *Am J Phys Anthropol* 70, 423–431. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330700403>

Weijs, W.A., Hillen, B., 1984a. Relationship between the physiological cross-section of the human jaw muscles and their cross-sectional area in computer tomograms. *Acta Anat* 118, 129–138. <https://doi.org/10.1159/000145832>

Weijs, W.A., Hillen, B., 1984b. Relationships between masticatory muscle cross-section and skull shape. *J Dent Res* 63, 1154–1157. <https://doi.org/10.1177/00220345840630091201>

Wess, T., Alberts, I., Hiller, J., Drakopoulos, M., Chamberlain, A.T., Collins, M., 2002. Microfocus small angle X-ray scattering reveals structural features in archaeological bone samples: detection of changes in bone mineral habit and size. *Calcif Tissue Int* 70, 103–110. <https://doi.org/10.1007/s002230020045>

Whitcomb, J.D., 1991. Iterative global/local finite element analysis. *Comput Struct* 40, 1027–1031. [https://doi.org/10.1016/0045-7949\(91\)90334-I](https://doi.org/10.1016/0045-7949(91)90334-I)

Williams, S.H., Wright, B.W., Truong, V. den, Daubert, C.R., Vinyard, C.J., 2005. Mechanical properties of foods used in experimental studies of primate masticatory function. *Am J Primatol* 67, 329–346. <https://doi.org/10.1002/ajp.20189>

Wilson, E.E., Awonusi, A., Morris, M.D., Kohn, D.H., Tecklenburg, M.M., Beck, L.W., 2005. Highly Ordered Interstitial Water Observed in Bone by Nuclear Magnetic Resonance. *J Bone Min Res* 20, 625–634. <https://doi.org/10.1359/JBMR.041217>

Wilson, E.E., Awonusi, A., Morris, M.D., Kohn, D.H., Tecklenburg, M.M.J., Beck, L.W., 2006. Three Structural Roles for Water in Bone Observed by Solid-State NMR. *Biophys J* 90, 3722–3731. <https://doi.org/10.1529/biophysj.105.070243>

Wise, E.R., Maltsev, S., Davies, M.E., Duer, M.J., Jaeger, C., Loveridge, N., Murray, R.C., Reid, D.G., 2007. The Organic–Mineral Interface in Bone Is Predominantly Polysaccharide. *Chem Mater* 19, 5055–5057. <https://doi.org/10.1021/cm702054c>

Woda, A., Foster, K., Mishellany, A., Peyron, M.A., 2006. Adaptation of healthy mastication to factors pertaining to the individual or to the food. *Physiol Behav* 89, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.02.013>

Wolff, G., Wienker, T.F., Sander, H., 1993. On the genetics of mandibular prognathism: analysis of large European noble families. *J Med Genet* 30, 112–116.

Wolff, J., 1892. *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. A. Hirschwald, Berlin.

Wroe, S., Parr, W.C.H., Ledogar, J.A., Bourke, J., Evans, S.P., Fiorenza, L., Benazzi, S., Hublin, J.-J., Stringer, C., Kullmer, O., Curry, M., Rae, T.C., Yokley, T.R., 2018. Computer simulations show that Neanderthal facial morphology represents adaptation to cold and high energy demands, but not heavy biting. *Proc Roy Soc B Biol Sci* 285, 20180085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2018.0085>

Wyganowska-Świątkowska, M., Przysańska, A., 2011. The Meckel's cartilage in human embryonic and early fetal periods. *Anat Sci Int* 86, 98–107. <https://doi.org/10.1007/s12565-010-0093-3>

Xu, F., Teitelbaum, S.L., 2013. Osteoclasts: New Insights. *Bone Res* 1, 11–26. <https://doi.org/10.4248/BR201301003>

Xu, Y., Nudelman, F., Eren, E.D., Wirix, M.J.M., Cantaert, B., Nijhuis, W.H., Hermida-Merino, D., Portale, G., Bomans, P.H.H., Ottmann, C., Friedrich, H., Bras, W., Akiva, A., Orgel,

J.P.R.O., Meldrum, F.C., Sommerdijk, N., 2020. Intermolecular channels direct crystal orientation in mineralized collagen. *Nat Commun* 11, 5068. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18846-2>

Xu, Z., Yang, Y., Zhao, W., Wang, Z., Landis, W.J., Cui, Q., Sahai, N., 2015. Molecular mechanisms for intrafibrillar collagen mineralization in skeletal tissues. *Biomaterials* 39, 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.10.048>

Xu, Z., Zhao, W., Wang, Z., Yang, Y., Sahai, N., 2018. Structure analysis of collagen fibril at atomic-level resolution and its implications for intra-fibrillar transport in bone biomineralization. *Phys Chem Chem Phys* 20, 1513–1523. <https://doi.org/10.1039/C7CP05261H>

Yamada, S., Fukuda, S., Tadano, S., 2014. Orientation and Deformation of HAp Crystals and Elastic Modulus of Single Trabecula in Bovine Femur, in: Goh, J. (Ed.), *The 15th International Conference on Biomedical Engineering*. Springer International Publishing, Cham, pp. 741–742. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-02913-9\\_189](https://doi.org/10.1007/978-3-319-02913-9_189)

Yamaguchi, T., Maki, K., Shibasaki, Y., 2001. Growth hormone receptor gene variant and mandibular height in the normal Japanese population. *Am J Orthodont Dentofacial Orthop* 119, 650–653. <https://doi.org/10.1067/mod.2001.114536>

Yamauchi, M., Sricholpech, M., 2012. Lysine post-translational modifications of collagen. *Essays Biochem* 52, 113–133. <https://doi.org/10.1042/bse0520113>

Yamauchi, M., Terajima, M., Shiiba, M., 2019. Lysine Hydroxylation and Cross-Linking of Collagen, in: Kannicht, C. (Ed.), *Post-Translational Modification of Proteins, Methods in Molecular Biology*. Springer New York, New York, NY, pp. 309–324. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9055-9\\_19](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9055-9_19)

Yamori, W., Hikosaka, K., Way, D.A., 2014. Temperature response of photosynthesis in C3, C4, and CAM plants: temperature acclimation and temperature adaptation. *Photosynth Res* 119, 101–117. <https://doi.org/10.1007/s11120-013-9874-6>

Yang, H.C., Kim, S.Y., Kim, S.K., Oh, C.S., Chung, I.H., Nam, K.I., 2016. A cadaveric study on mylohyoid herniation of the sublingual gland. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 273, 4413–4416. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4095-1>

Yang, L., van der Werf, K.O., Dijkstra, P.J., Feijen, J., Bennink, M.L., 2012. Micromechanical analysis of native and cross-linked collagen type I fibrils supports the existence of microfibrils. *J Mech Behav Biomed Mater* 6, 148–158. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2011.11.008>

Yavropoulou, M.P., Yovos, J.G., 2016. The molecular basis of bone mechanotransduction. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 16, 221–236.

Yee, R.Y., Englander, S.W., von Hippel, P.H., 1974. Native collagen has a two-bonded structure. *J Mol Biol* 83, 1–16. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(74\)90420-3](https://doi.org/10.1016/0022-2836(74)90420-3)

Yu, B., Pacureanu, A., Olivier, C., Cloetens, P., Peyrin, F., 2020. Assessment of the human bone lacuno-canalicular network at the nanoscale and impact of spatial resolution. *Sci Rep* 10, 4567. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61269-8>

Zamanlu, M., Khamnei, S., Salarilak, S., Oskoe, S.S., Shakouri, S.K., Houshyar, Y., Salekzamani, Y., 2012. Chewing side preference in first and all mastication cycles for hard and soft morsels. *Int J Clin Exp Med* 5, 326–331.

Zhou, Z., Minary-Jolandan, M., Qian, D., 2015. A simulation study on the significant nanomechanical heterogeneous properties of collagen. *Biomech Model Mechanobiol* 14, 445–457. <https://doi.org/10.1007/s10237-014-0615-3>

Zhu, J., Hoop, C.L., Case, D.A., Baum, J., 2018. Cryptic binding sites become accessible through surface reconstruction of the type I collagen fibril. *Sci Rep* 8, 16646. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34616-z>

Zink, K.D., Lieberman, D.E., 2016. Impact of meat and Lower Palaeolithic food processing techniques on chewing in humans. *Nature* 531, 500–503. <https://doi.org/10.1038/nature16990>

Zink, K.D., Lieberman, D.E., Lucas, P.W., 2014. Food material properties and early hominin processing techniques. *J Hum Evol* 77, 155–166. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2014.06.012>

Zioupos, P., Cook, R.B., Hutchinson, J.R., 2008a. Some basic relationships between density values in cancellous and cortical bone. *J Biomech* 41, 1961–1968. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2008.03.025>

Zioupos, P., Hansen, U., Currey, J.D., 2008b. Microcracking damage and the fracture process in relation to strain rate in human cortical bone tensile failure. *J Biomech* 41, 2932–2939. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2008.07.025>

Zitnay, J.L., Li, Y., Qin, Z., San, B.H., Depalle, B., Reese, S.P., Buehler, M.J., Yu, S.M., Weiss, J.A., 2017. Molecular level detection and localization of mechanical damage in collagen enabled by collagen hybridizing peptides. *Nat Commun* 8, 14913. <https://doi.org/10.1038/ncomms14913>

Zysset, P.K., Edward Guo, X., Edward Hoffler, C., Moore, K.E., Goldstein, S.A., 1999. Elastic modulus and hardness of cortical and trabecular bone lamellae measured by nanoindentation in the human femur. *J Biomech* 32, 1005–1012. [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(99\)00111-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(99)00111-6)



## **COVARIATION ENTRE L'ENVIRONNEMENT DE CHARGE ET DE LA DISTRIBUTION DE L'OS CORTICAL MANDIBULAIRE CHEZ LES HUMAINS MODERNES**

En constituant l'élément mobile de l'appareil manducateur, la mandibule humaine joue un rôle clef dans les fonctions de ventilation, déglutition, mastication, préhension et phonation et supporte ainsi des régimes de charges complexes, s'exerçant à des intensités et fréquences variables. Bien que les interactions morphofonctionnelles liant cet environnement de charge et la forme externe de la mandibule humaine soient en partie documentées, l'approche morphofonctionnelle de l'anatomie osseuse mandibulaire interne demeure imprécise. Certains auteurs, tels que Demes et al. (1984) ont postulé que cette relation morphofonctionnelle entre l'environnement de charge et la distribution de l'os cortical mandibulaire pourraient être fondée sur l'existence d'une asymétrie faciolinguale. Dans ce contexte, le présent travail vise à interroger le paradigme « mécaniste » de Demes et al. (1984) à l'aune de nouvelles approches méthodologiques et ainsi répondre à la problématique suivante : « Est-ce que la distribution d'os cortical mandibulaire covarie avec l'environnement de charge chez les humains modernes ? ». À travers une revue systématique de la littérature (Decaup et al., 2023), une approche morphométrique comparative au sein de populations du passé (Decaup et al., 2024a) et une modélisation de cette problématique par la méthode des éléments finis (Decaup et al., 2024b, en révision) nous avons montré que la distribution de l'os cortical mandibulaire covarie, sous certaines conditions, avec la distribution des déformations dans le cadre d'un environnement de charge masticatoire unilatéral molaire. Cette covariation produit notamment des effets morphologiques plus marqués dans les groupes humains présentant un niveau de charge mandibulaire élevé. Cette covariation suit enfin un gradient antéropostérieur en faveur d'une relation moins marquée dans les régions antérieures symphysaires et plus marquée dans les régions postérieures du *corpus* mandibulaire. Le développement d'une approche couplant l'analyse morphométrique comparative et l'analyse par éléments finis en modélisation globale – locale permettrait de mieux interpréter l'impact biomécanique de la diversité biologique de distribution de l'os cortical mandibulaire au sein des populations humaines dans le cadre de recherches futures.

**Mots clés :** morphométrie géométrique, analyse par éléments finis, revue systématique de la littérature, os cortical, biomécanique

---

## **COVARIATION BETWEEN LOADING ENVIRONMENT AND MANDIBULAR CORTICAL BONE DISTRIBUTION IN MODERN HUMANS**

As the moving element of the manducatory system, the human mandible is central to the functions of ventilation, swallowing, mastication, prehension and phonation, and therefore must withstand complex loads of varying intensity and frequency. Although the morpho-functional interactions between this loading environment and the external human mandibular shape have been partially documented, the morpho-functional approach to internal mandibular bone anatomy remains unclear. Some authors, such as Demes et al. (1984) have postulated that this morpho-functional relationship could be based on a faciolingual asymmetry. In this context, the aim of the present work is to question the 'mechanistic' paradigm of Demes et al. (1984) considering new methodological approaches and thus answer the following question: 'Does the distribution of mandibular cortical bone covary with the loading environment in modern humans?'. Through a systematic review of the literature (Decaup et al., 2023), a comparative morphometric approach within past populations (Decaup et al., 2024a) and modelling of this problem using the finite element method (Decaup et al., 2024b, under review) we found that the distribution of mandibular cortical bone covaries, under certain conditions, with the distribution of strain in unilateral molar masticatory loading conditions. Morphological effects of this covariation are particularly marked in human groups with a high level of mandibular load. Finally, this covariation follows an anteroposterior gradient towards a weaker relationship in the symphyseal anterior regions and a stronger relationship in the posterior regions of the mandibular *corpus*. The development of an approach combining comparative morphometric analysis and finite element analysis in global-local modelling could provide a better interpretation of the biomechanical impact of the biological diversity of mandibular cortical bone distribution within human populations in future research.

**Key words:** geometric morphometrics, finite element analysis, systematic review, cortical bone, biomechanics

---

**PACEA – UMR 5199**

**Université de Bordeaux, Bâtiment B8, allée Geoffroy Saint-Hilaire, 33615 Pessac cedex, France**