

AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ
Laboratoire de Mécanique et d'Acoustique
et
l'Institut des Sciences du Mouvement

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR D'AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ

Spécialité : Biomécanique

École doctorale : Physique, modélisation et sciences pour l'ingénieur

présentée par

Claudia CHAN YONE

Modèle numérique de vieillissement de l'os
trabéculaire considérant l'hyperminéralisation du
tissu et le chargement mécanique

dirigée par C. Chabrand & C. Hochard

Au Laboratoire de Mécanique et d'Acoustique et à l'Institut des Sciences du Mouvement

Composition du jury

J. N.	Argenson	PU PH, ISM	<i>Président du jury</i>
P.	Chabrand	Professeur, ISM, Marseille	<i>Directeur de thèse</i>
C.	Hochard	Professeur, LMA, Marseille	<i>Directeur de thèse</i>
J. L.	Milan	Maitre de Conférence, ISM, Marseille	<i>Co-directeur de thèse</i>
J. M.	Rossi	Maitre de Conférence, ISM, Marseille	<i>Co-directeur de thèse</i>
M.	Brieu	Professeur, LML, Lille	<i>Examineur</i>
J. M.	Crolet	Professeur, LMB, Besançon	<i>Rapporteur</i>
E.	Markiewicz	Professeur, LAMIH, Valenciennes	<i>Rapporteur</i>

Table des matières

Introduction	1
1 Modèles de remodelage de l'os trabéculaire : de la biologie à la mécanique	3
1.1 Introduction	3
1.2 Les cellules osseuses et le remodelage osseux	4
1.2.1 Les cellules osseuses	4
1.2.2 Le remodelage osseux	7
1.3 Le vieillissement du tissu osseux	13
1.4 L'ostéoporose	14
1.4.1 Définition de la pathologie	14
1.4.2 Diagnostic de la pathologie	15
1.4.3 Les traitements	16
1.5 Le rôle du chargement mécanique dans la dégradation et l'adaptation du tissu osseux	17
1.5.1 Le cas de faible chargement mécanique prolongé	17
1.5.2 Les activités physiques	17
1.5.3 L'adaptation de l'os : la théorie de Frost	18
1.6 Modèles numériques de l'os trabéculaire	19
1.6.1 Les modèles à l'échelle macroscopique	19
1.6.2 Les modèles à l'échelle mésoscopique	26
1.7 Conclusion	33
2 Modélisation de l'hyperminéralisation du tissu osseux	35
2.1 Matériel et méthode	36
2.1.1 Échantillon osseux et acquisitions micro-tomographiques	36
2.1.2 Limitations de l'imagerie micro-tomographique	36
2.1.3 Post-traitement des acquisitions micro-tomographiques	38
2.2 Étude de l'influence des hétérogénéités sur le comportement mécanique de la microstructure	39
2.2.1 Modèle éléments finis	39
2.2.2 Analyses éléments finis	41
2.2.3 Résultats	43

2.2.4	Conclusion	45
2.3	Étude de l'influence de la taille du maillage	45
2.3.1	Principe	45
2.3.2	Études numériques	46
2.3.3	Résultats	46
2.3.4	Conclusion	46
2.4	Conclusion	46
3	Modélisations de l'évolution du tissu osseux au cours du temps	55
3.1	Introduction	55
3.2	Modélisation du remodelage	56
3.2.1	Hypothèses	56
3.2.2	Principe	57
3.2.3	Résultats	62
3.3	Application du modèle à des cas pathologiques	63
3.3.1	Résumé des paramètres utilisés dans le modèle	63
3.3.2	Cas pathologiques	63
3.3.3	Cas pathologiques avec traitements antirésorptifs	68
3.3.4	Cas pathologiques avec traitements anaboliques	70
3.4	Modélisation de l'adaptation mécanique d'une structure trabéculaire par remodelage	75
3.4.1	Principe	75
3.4.2	Résumé des paramètres étudiés	79
3.4.3	Résultats	79
3.5	Conclusions	85
	Conclusions et discussion	86
	Bibliographie	101

Introduction

L'ostéoporose est un problème majeur de santé publique, qui se traduit par une diminution de la masse osseuse, de la qualité osseuse, et une augmentation du risque fracturaire. Cette pathologie cause aujourd'hui plus de 150000 fractures par an en France. Ce sont généralement les sujets âgés qui sont touchés.

L'évaluation de la pathologie est essentielle pour améliorer sa prise en charge ainsi que son traitement. En effet, il est possible d'administrer aux patients des traitements qui ralentissent la dégradation osseuse, et donc diminuent le risque fracturaire. Toutefois, pour diagnostiquer l'ostéoporose, les moyens cliniques actuels, basés sur une mesure de densité minérale osseuse (DMO), apparaissent insuffisants pour quantifier précisément la résistance mécanique de l'os. Il faut prendre en compte non seulement la quantité d'os, mais également sa "qualité" en termes d'organisation macro et micro-structurales.

Des modèles numériques ont été développés afin de simuler la dégradation osseuse au cours du temps (Liu *et al.*, 2008; Müller, 2005; Van Der Linden *et al.*, 2003). Ces modèles simulent le remodelage osseux, et permettent de prédire l'évolution de microstructures trabéculaires réelles sur plusieurs dizaines d'années. Les résultats des simulations sont comparables aux observations cliniques. Néanmoins, ces modèles ne considèrent pas de stimuli mécaniques, et ne permettent donc pas de simuler des cas pathologiques d'alitement, ou de micro-gravité par exemple.

Des modèles d'adaptation mécanique (Cowin, 2001; Tsubota *et al.*, 2009; Ruimerman *et al.*, 2005; Fernandes *et al.*, 1999) ont aussi été développés, et ont l'avantage de considérer l'os comme une structure optimisée en fonction du chargement. De ce fait, ces simulations montrent la réorientation des travées suivant les directions des contraintes principales, ou la suppression de travées non chargées mécaniquement. Toutefois, cette approche ne permet pas de simuler la dégradation d'une microstructure si le stimulus mécanique ne varie pas, et ne permet donc pas de prédire un vieillissement du tissu sur plusieurs dizaines d'années.

L'objectif de cette thèse est de prédire l'évolution d'une géométrie trabéculaire humaine dans des cas sains, pathologiques ou de traitements médicamenteux, en prenant en compte l'influence du chargement mécanique extérieur du squelette. Afin de simuler à la fois la dégradation d'une microstructure trabéculaire au cours du temps et son adaptation mécanique, un modèle de remodelage a été développé qui intègre des paramètres biologiques et le principe de mécano-transduction. Un cas de faible chargement tel que l'alitement, ou un cas de surchargement tel

que la pratique d'activités sportives, seront aussi modélisés.

Le premier chapitre présente l'état de l'art du tissu osseux. Le remodelage ainsi que les différentes cellules osseuses intervenant dans ce processus seront présentées. Les principaux modèles de remodelage et d'adaptation développés à différentes échelles seront ensuite exposés.

Le deuxième chapitre est dédié à l'étude de l'hyperminéralisation de l'os trabéculaire et de l'influence de l'hétérogénéité du tissu sur le comportement mécanique global et local de la microstructure. Si le remodelage est initié uniquement par des critères mécaniques, il est montré que le taux de remodelage est largement sous-estimé si le tissu est considéré comme homogène. Une étude détaillée sera exposée à la fin de ce second chapitre.

Le troisième chapitre est consacré au modèle de remodelage et d'adaptation mécanique de l'os trabéculaire. Dans une première étude, je ferai l'hypothèse que le remodelage a pour but de renouveler les sites "âgés". Le gradient local de minéralisation sera utilisé comme indicateur d'âge du tissu. Une modification des paramètres de remodelage permettra de simuler des cas pathologiques avec ou sans traitements antiostéoporotiques. Dans une seconde étude, le remodelage sera couplé au processus de mécanotransduction, en intégrant l'influence du chargement mécanique sur la réponse cellulaire (apposition ou résorption osseuse). Ceci permettra de considérer simultanément les stimuli biologiques et mécaniques.

Dans le dernier chapitre, je donnerai mes conclusions en discutant les apports et les limites des différentes études menées.

Chapitre 1

Modèles de remodelage de l'os trabéculaire : de la biologie à la mécanique

1.1 Introduction

L'os est un matériau vivant qui évolue au cours du temps, aussi bien au niveau de ses propriétés mécaniques locales, que de sa microstructure. Cependant, comme tout tissu humain, l'os vieillit et se dégrade. Ceci peut conduire à des fractures entraînant une perte de mobilité réduite ou permanente. Aujourd'hui, un des enjeux cliniques majeurs est justement la prévention de ces fractures via la prédiction du risque fracturaire. En couplant les moyens d'imagerie clinique et les outils de simulation numérique, prédire l'évolution précise de la microstructure sur dix ou vingt ans représenterait une avancée clinique considérable.

L'étude des composantes corticale et trabéculaire de l'os (figure 1.1) est essentielle pour évaluer le risque fracturaire. Néanmoins, l'étude de la partie trabéculaire permet de plus vastes investigations comme par exemple la qualité de ce tissu lors de la mise en place de prothèse de genou dans la partie tibiale. Mes travaux de thèse porteront uniquement sur l'os trabéculaire.

Aujourd'hui, le risque fracturaire est associé à une raréfaction osseuse, évaluée à partir d'une mesure de densité. Cependant, cet examen n'est pas suffisant pour quantifier la résistance osseuse et prévenir la survenue de fracture. Pour prédire le risque fracturaire, il est nécessaire d'évaluer les propriétés mécaniques de la microstructure trabéculaire dans le temps, et non plus uniquement sa densité. L'évolution de la structure trabéculaire résulte du processus biologique de remodelage qui renouvelle continuellement le tissu osseux. Ce processus permet de renouveler le tissu âgé, mais aussi de réguler le taux de calcium dans l'organisme car le squelette constitue le principal réservoir de calcium chez un individu. Le déclenchement du remodelage dépend de nombreux facteurs biologiques (hormones, traitements, etc) et mécaniques (alitement, activités physiques, etc).

La première partie de ce chapitre présentera les différentes cellules qui interviennent dans le processus de remodelage osseux. Un déséquilibre de ce processus liés au vieillissement peut

conduire à une pathologie de type *ostéoporose*. Ces deux sujets seront alors abordés, ainsi que les différents moyens de diagnostic et les traitements existants. Par la suite, nous montrerons les différents effets de l'environnement mécanique sur l'évolution de la masse osseuse. Enfin, la dernière partie sera consacrée à la description de différents modèles numériques d'adaptation et de dégradation de la microstructure trabéculaire, qui pourront notamment être utilisés dans le cadre de la prédiction fracturaire.

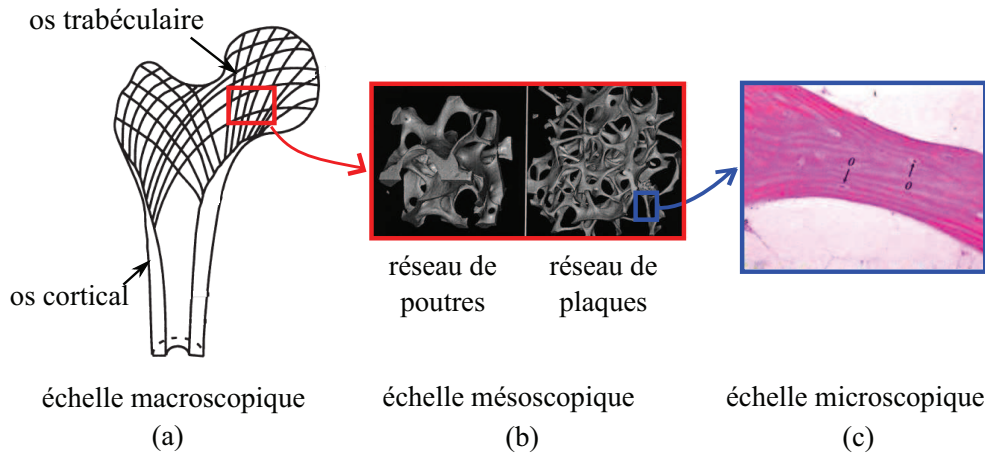


FIGURE 1.1 – Schématisation de la partie corticale et trabéculaire à l'échelle macroscopique (a), d'un réseau de poutre ou travée et de plaques d'os trabéculaire à l'échelle mésoscopique (b) et d'une travée à l'échelle microscopique (c) (les flèches indiquent les positions de deux ostéocytes). D'après les travaux de Peyrin (2001) et Bon (2012).

1.2 Les cellules osseuses et le remodelage osseux

Les différents types cellulaires impliqués dans le remodelage, organisés en unités fonctionnelles (appelées BMU, "Basic Multicellular Units") seront décrits ci-dessous. On identifiera également les différentes phases du remodelage.

1.2.1 Les cellules osseuses

Les cellules bordantes

Les cellules bordantes recouvrent la surface extérieure de l'os lorsqu'il est en état de quiescence. Elles ont une forme plate et allongée, dont l'épaisseur et la longueur sont respectivement de $1\ \mu\text{m}$ et $12\ \mu\text{m}$. Elles sont reliées à des cellules osseuses, appelées *ostéocytes*, situées en profondeur via un réseau de canaux. Ces cellules jouent un rôle important dans le processus de remodelage : en modifiant leur morphologie, notamment en s'arrondissant, elles libèrent l'accès à des cellules appelées *ostéoclastes*, afin qu'elles s'accrochent à la surface osseuse à résorber.

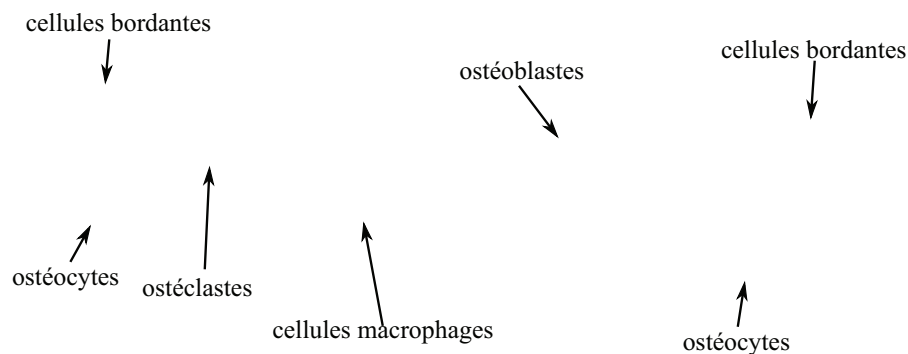


FIGURE 1.2 – Les principales cellules osseuses intervenant dans le processus de remodelage

Les cellules ostéoblastiques

La fonction de l'ostéoblaste est de synthétiser la matrice collagénique lors du dépôt d'un nouveau tissu dit "ostéoïde", puis de contribuer à la phase dite de *minéralisation* qui consiste à déposer des cristaux d'hydroxyapatite entre les fibrilles de collagène. Ces cellules mesurent entre 20 à 50 μm de diamètre et sont alignées perpendiculairement le long de la matrice osseuse. Leur durée de vie est de plusieurs semaines (Bonewald, 2007). Des jonctions relient les ostéoblastes aux ostéocytes et permettent notamment la coordination entre ces cellules à la surface de l'os, et celles de l'os profond (Holtrop & Weinger, 1972).

Les ostéoclastes et les cellules macrophages

L'ostéoclaste et les cellules macrophages sont des cellules qui résorbent la matrice osseuse. Chronologiquement, les ostéoclastes interviennent avant les cellules macrophages. L'ostéoclaste est multinuclé et son diamètre peut atteindre 100 μm . Ces cellules résorbent le tissu en formant des lacunes de résorption appelées aussi lacunes de Howship. La durée de vie d'un ostéoclaste est de 10 jours en moyenne (Hill, 1998; Cowin, 2001).

Les ostéocytes

Les ostéocytes sont les cellules les plus abondantes dans l'os mature et ont une durée de vie moyenne d'une dizaine d'années (Frost, 1963; Bonewald, 2007). Ces cellules mécanosenseurs perçoivent les stimuli mécaniques et produisent en réponse un signal chimique qui régule l'activité cellulaire (Lanyon, 1993; Klein-Nulend *et al.*, 1995; Burger *et al.*, 1998; Haj *et al.*, 1990; Chambers *et al.*, 1999; Bonewald, 2002).

Les ostéocytes sont des ostéoblastes qui ont été emprisonnés lors de la synthèse de la matrice collagénique. En moyenne, un ostéoblaste sur douze devient ostéocyte, et cela au bout de trois jours (Palumbo, 1986; Noble, 2003). Les nouveaux ostéocytes, logés dans une cavité appelée *lacune*, restent en contact à la fois avec les cellules bordantes, les ostéoblastes ainsi que les anciens ostéocytes via un réseau de canaux appelé *canalicules*. Ce réseau complexe permet de nombreux échanges d'informations entre cellules, mais aussi un échange de nutriments depuis la moelle

jusqu'aux cellules (Knothe *et al.*, 2004). Les canalicules sont dirigés depuis les lacunes vers la source d'aliments, c'est-à-dire vers le canal de Havers dans l'os cortical, et vers la moelle osseuse dans l'os trabéculaire (Cf figure 1.4).

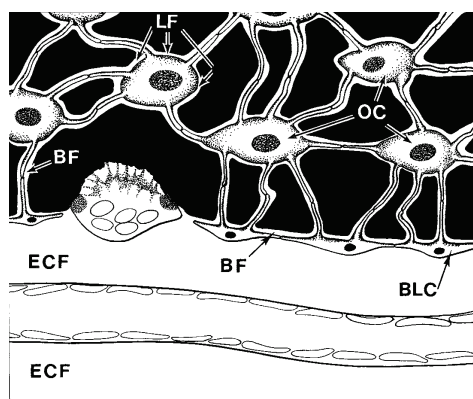


FIGURE 1.3 – Schématisation de la connectivité d'un os trabéculaire : en noir l'os, en blanc la moelle, les ostéocytes sont enfouis (OC) alors que les cellules bordantes (BLC) sont en surface. Les fluides circulent au niveau des lacunes (LF) et depuis la moelle vers l'os (BF). A gauche un ostéoclaste résorbe la matrice osseuse. D'après Cowin (2001)

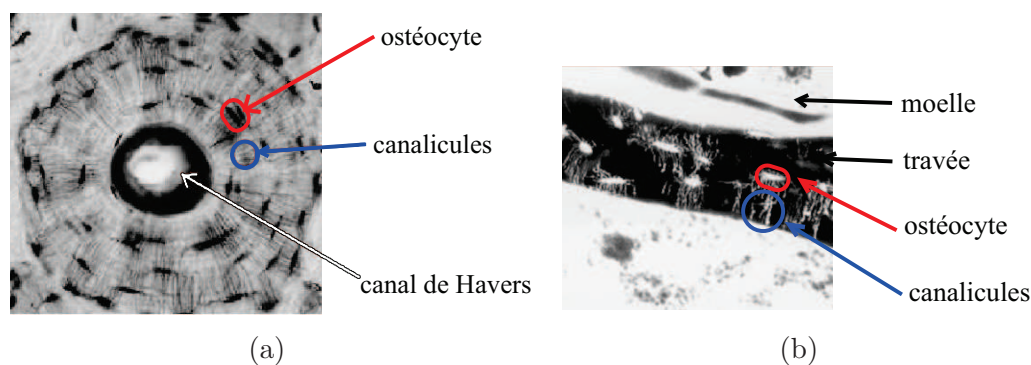


FIGURE 1.4 – Coupe d'un os cortical (a) et trabéculaire (b) : mise en évidence des réseaux de canalicules. D'après les travaux de Royce & Steinmann (1993) et Qiu et al. (2002).

Parmi toutes les cellules, l'ostéocyte est celle dont la réponse est la plus significative aux variations des stimuli mécaniques (compression hydrostatique ou contraintes de cisaillement fluide). Elle produit un signal chimique qui est fonction des stimuli qu'elle perçoit. On parle de mécanotransduction. Lors d'un chargement physiologique, les déformations de la matrice osseuse sont de l'ordre de 0,2%, or il a été montré *in vivo* que les déformations nécessaires pour obtenir une réponse chimique d'une cellule sont de l'ordre de 1 à 3% (Murray & Rushton, 1990; Neidlinger-Wilke *et al.*, 1995). Ceci peut s'expliquer par une prédominance des contraintes fluides sur la déformation solide. Á l'échelle mésoscopique, les déformations compriment la moelle à l'intérieur

de l'os, ce qui a pour conséquence de mettre en mouvement le fluide qui passe à travers le réseau de canalicules à l'échelle microscopique. La différence de porosité, à l'échelle mésoscopique et microscopique, permet de générer localement des contraintes suffisamment élevées pour stimuler les ostéocytes (Klein-Nulend *et al.*, 1995; Rubin & Lanyon, 1984).

1.2.2 Le remodelage osseux

En moyenne, un adulte renouvelle 10% de son squelette chaque année. Le renouvellement de l'os ancien par de l'os jeune a pour but de réparer le tissu osseux qui s'endommage au cours du temps (Pattin *et al.*, 1996; Vashishth *et al.*, 2000). De plus, le remodelage permet de disposer de minéraux (calcium) afin de contribuer aux besoins physiologiques du corps humain. Dans les parties corticale et trabéculaire, il y a respectivement 4 et 7% de la surface osseuse qui sont en cours de remodelage (Cowin, 2001). Le reste de la surface est en état de quiescence, c'est-à-dire inactive. Le remodelage se décompose en plusieurs étapes qui sont décrites ci-dessous (figure 1.5).

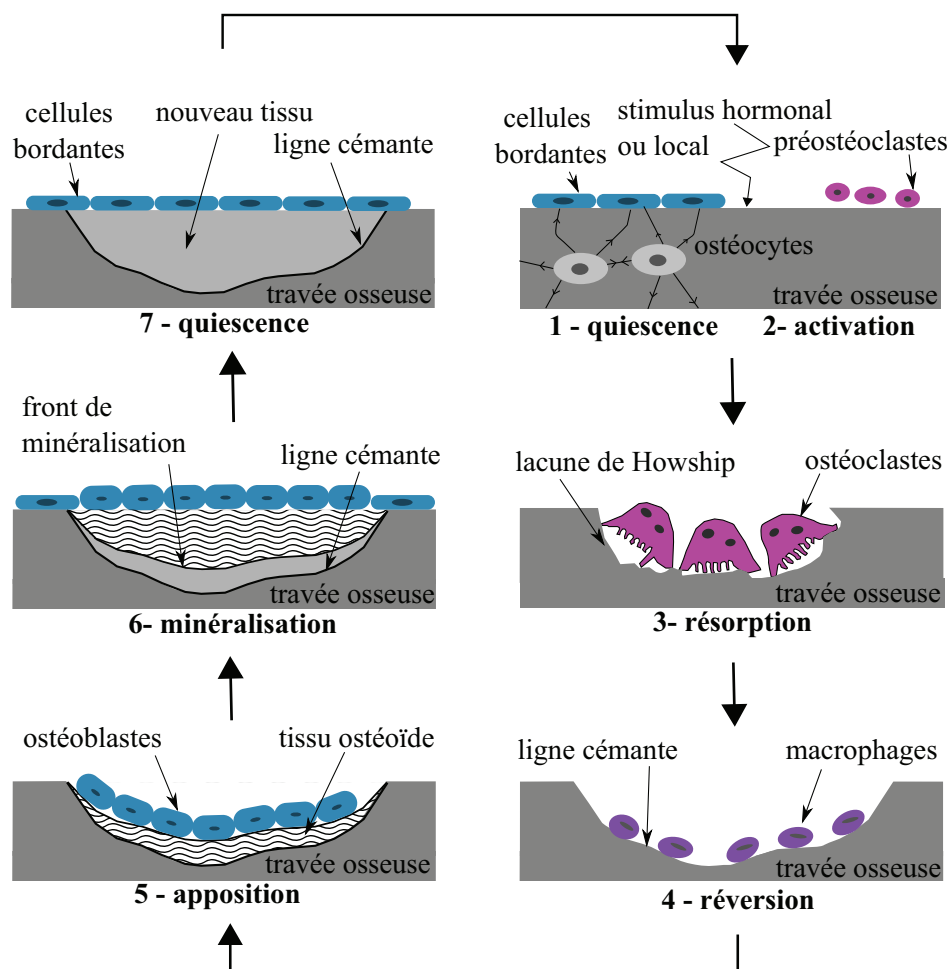


FIGURE 1.5 – Schématisation des différentes étapes de remodelage

La phase de quiescence

Il s'agit de la phase où l'os est *en attente*. Chez un adulte, plus de 90% de la surface de l'os est inactive.

La phase d'activation

Durant la phase d'activation, des ostéoclastes sont recrutés : ils identifient un site particulier de la surface osseuse destiné à être résorbé, puis adhèrent à celle-ci. Les cellules bordantes joueraient donc un double rôle : recruter les ostéoclastes mais aussi préparer la zone de résorption. En effet, elles prépareraient le site de résorption en dissolvant la couche protectrice de l'os afin que les ostéoclastes aient accès au minéral osseux (Cowin, 2001).

La phase de résorption

La résorption de l'os correspond à la dégradation de la matrice organique (collagène) et inorganique (minéraux = cristaux d'hydroxyapatite) du tissu osseux. Durant cette phase qui dure entre 2 à 3 semaines, l'ostéoclaste accroché à la surface osseuse, acidifie le milieu qui le sépare du tissu osseux en libérant des ions H^+ . Cette acidité permet de dissoudre le minéral (pH entre 4,5 et 4,8), alors que des enzymes dégradent la matrice organique (Baron *et al.*, 1985; Katsunuma, 1997; Cowin, 2001).

Les ostéoclastes ne génèrent pas les mêmes lacunes de résorption dans le tissu cortical et trabéculaire : un tunnel de 2 à 10 mm est formé dans l'os cortical, alors qu'une lacune quasiment hémisphérique de 60 μm de profondeur sur 1 mm de long est creusée dans l'os trabéculaire (Eriksen *et al.*, 1984a; Cowin, 2001). Différentes étapes de résorption ont été mises en évidence, notamment une phase de résorption rapide puis lente qui correspondent respectivement au recrutement d'ostéoclastes puis de cellules macrophages.

La phase de réversion

Au cours de cette phase qui dure entre 9 à 13 jours, des cellules macrophagiques viennent dans les lacunes de résorption et érodent les irrégularités du fond de la lacune. C'est au cours de cette phase que se forme la ligne cémente (Hill, 1998; Eriksen, 1986).

La phase d'apposition et de minéralisation

Lors de la phase d'apposition, qui dure entre 3 à 4 mois, les ostéoblastes déposent, au fond de la lacune de résorption précédemment formée, une matrice collagénique non minéralisée appelée *tissu ostéoïde*. Dans un tissu mature, la composition est de 35% de collagène (type I), 45% de minéraux, et 20% d'eau.

L'épaisseur du tissu ostéoïde atteint environ 15 μm lorsque la minéralisation débute (Frost, 1967; Parfitt, 1982; Hill, 1998; Teot *et al.*, 1989). Cette étape consiste à déposer des cristaux d'hydroxyapatite entre les fibrilles de collagènes, afin de conférer une rigidité au nouveau tissu. Les vitesses d'apposition et de minéralisation initialement élevées, diminuent progressivement avec

le temps (Eriksen *et al.*, 1984a; Parfitt, 1982). Au bout d’une dizaine de jours, la minéralisation atteint environ 70% de son état final, on parle alors de *minéralisation primaire*. Succède alors une phase de *minéralisation secondaire*, beaucoup plus lente, qui s’étend au delà de la durée de la phase d’apposition. Lorsque toute la quantité de minéraux est déposée, il arrive que des cristaux s’incrutent dans la matrice en substituant l’eau. Cela conduit localement à un excès de minéraux, qui rend le matériau fragile, on parle alors d’*hyperminéralisation*. Ce gradient de minéralisation est visible lors d’acquisitions micro-tomographiques, car il se traduit par une grande variabilité des niveaux de gris (figure 1.6).

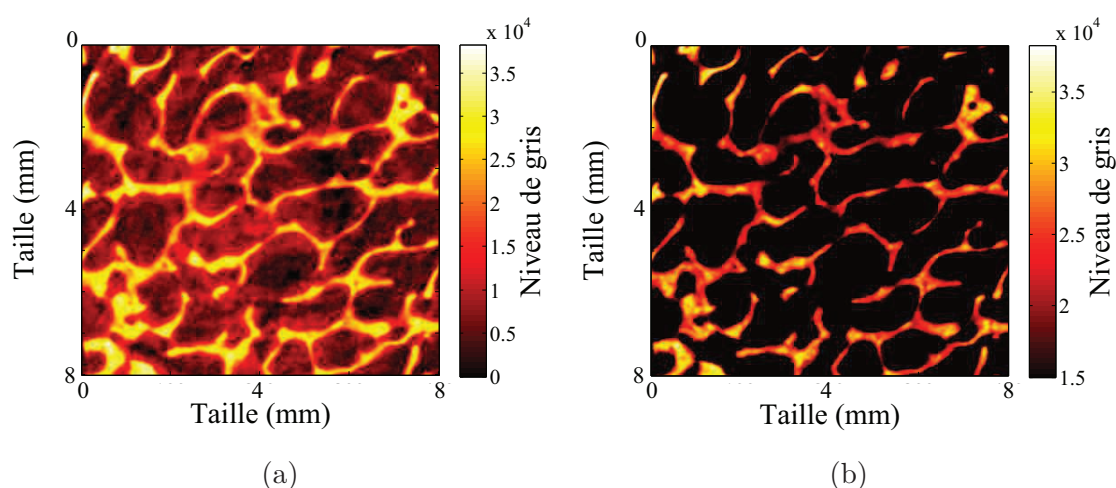


FIGURE 1.6 – Mise en évidence d’un gradient de minéralisation à partir des niveaux de gris lors d’acquisition micro-tomographique : image brute (a) et image seuillée (sans le fond, et éventuels artefacts) (b)

À la fin de la phase de l’apposition, la lacune de résorption n’est pas complètement remplie, il y a un déficit de 5% (Eriksen *et al.*, 1984a; Cowin, 2001). Chez un individu sain, l’activité ostéoclastique est toujours supérieure à l’activité ostéoblastique. Cette perte naturelle à due à ce que l’on appellera la *balance négative* du remodelage osseux.

Les différentes phases de remodelage ont été identifiées expérimentalement par Eriksen *et al.* (1984a) et sont illustrées figure 1.7.

Les causes du remodelage

Le remodelage permet de réguler le taux de calcium dans le sang appelé la *calcémie*. Pour cela, trois mécanismes interviennent, qui sont les os, les intestins et les reins.

Lorsque la calcémie est trop importante, une hormone appelée *calcitonine* est libérée afin de favoriser la fixation du calcium dans les os, de bloquer la résorption osseuse, mais aussi de diminuer l’absorption de calcium par les intestins, et enfin augmenter l’excrétion de calcium par les reins (figure 1.8 (a)). À l’inverse, lorsque la calcémie est trop basse, de la *parathormone*, notée souvent *PTH*, est libérée afin de stimuler le remodelage, augmenter le taux d’absorption de calcium par les intestins, et diminuer le relargage par les reins (figure 1.8 (b)).

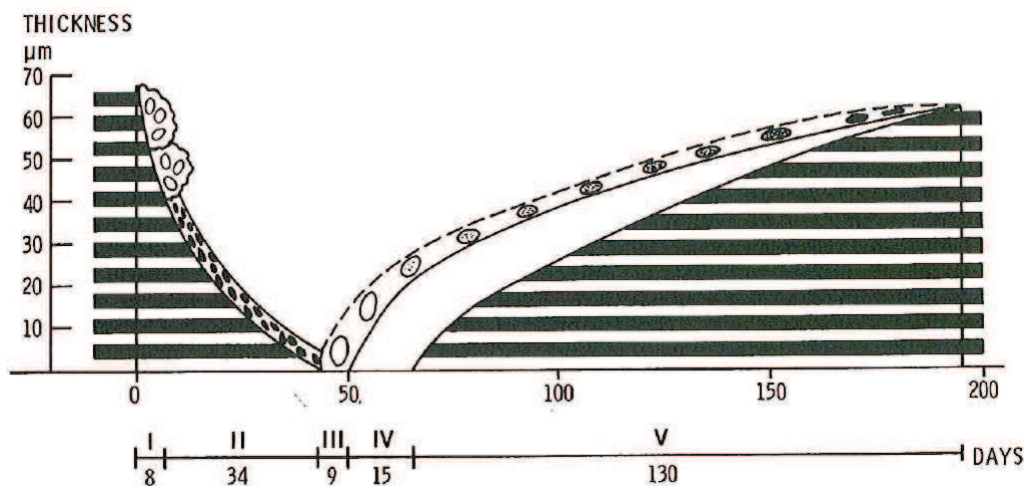
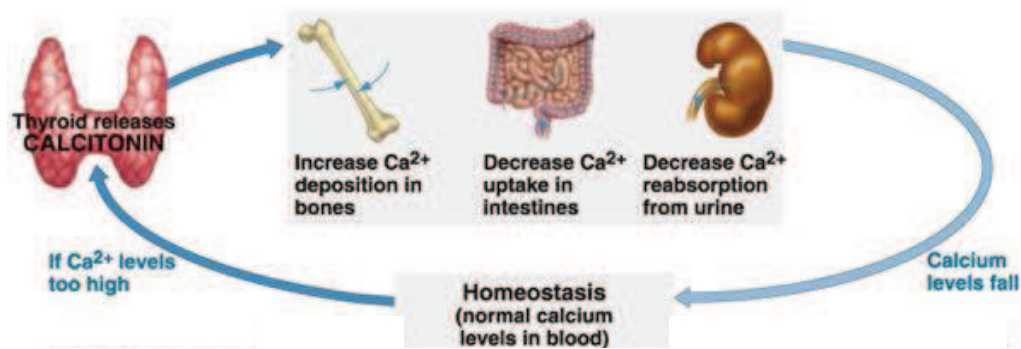


FIGURE 1.7 – Cinétique des différentes phases de remodelage de l'os trabéculaire déterminée expérimentalement : **I** et **II** phase de résorption, **III** phase réversion, **IV** phase d'apposition et **V** phase de minéralisation. D'après les travaux de Eriksen et al. (1984b,a).

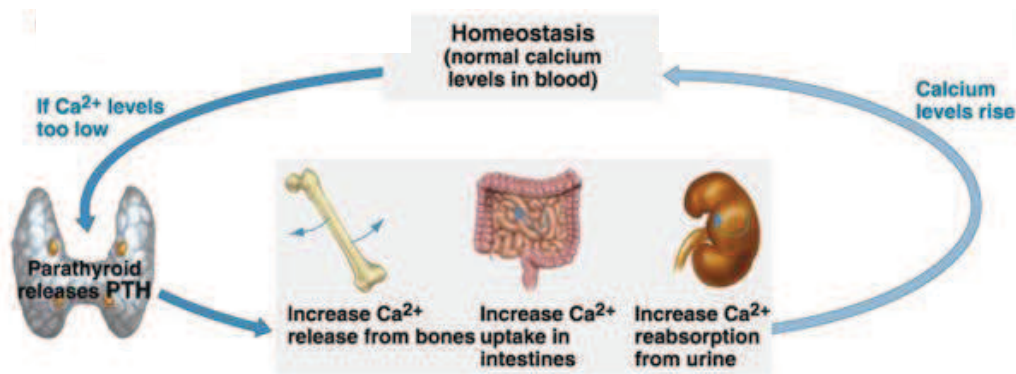
Les mécanismes de coordination de l'activité cellulaire lors du remodelage ne sont pas encore explicitement connus. En effet, plusieurs théories coexistent. Parmi celles-ci, Martin (2000) a émis l'hypothèse que les ostéocytes émettraient en permanence un signal inhibiteur aux cellules bordantes, car ce seraient ces dernières qui initieraient le remodelage. Selon lui, les cellules bordantes seraient inactives si elles percevaient un signal suffisamment élevé, émis par les ostéocytes. Au contraire, lorsque ce signal était en dessous d'un seuil, les cellules bordantes déclencheraient le remodelage. De plus, les travaux de Marotti (Marotti *et al.*, 1985, 1992; Marotti, 1996) indiquent, que lors de la phase d'apposition du remodelage, les ostéocytes éviteraient l'enlèvement en envoyant un signal aux ostéoblastes actifs pour stopper l'apposition de tissu osseux. Ainsi, les ostéocytes se préserveraient d'un manque de nutriment, en évitant d'être trop éloignés des sources nutritives.

Comme il a été énoncé dans le paragraphe précédent, les ostéocytes émettraient un signal chimique fonction des stimuli mécaniques qu'elles perçoivent (compression hydrostatique due à la déformation de la matrice, et contrainte de cisaillement fluide via les canalicules). Burger & Klein-Nulend (1999) ont proposé une théorie traduisant le rôle des ostéocytes dans la régulation de la masse osseuse par le recrutement d'ostéoclastes et d'ostéoblastes :

- Dans un cas de chargement physiologique (état homéostatique), le flux dans le réseau de canalicules est tel que les ostéocytes ne recrutent ni ostéoblastes, ni ostéoclastes,
- Dans un cas de sur-charge, l'intensité du flux dans les canalicules est trop élevée, ce qui a pour conséquence de stimuler excessivement les ostéocytes qui recrutent alors des ostéoblastes. Un nouveau tissu est alors apposé, ce qui permet de rétablir l'intensité du flux dans le réseau de canalicules. Dans la figure 1.9, le chargement extérieur, symbolisé par la double flèche blanche, génère un flux intense dans les canalicules (symboles noirs)



(a)



(b)

FIGURE 1.8 – Principe de régulation de la calcémie : libération de calcitonine pour bloquer la résorption (a) et de parathormone pour augmenter le remodelage (b). D'après les travaux de El Haj (2010).

entre les ostéocytes (OCY) qui recrutent alors des ostéoblastes (OB) afin qu'ils apposent du nouveau tissu (gris foncé). Après formation du tissu, le flux dans les canalicules est redevenu à l'état normal.

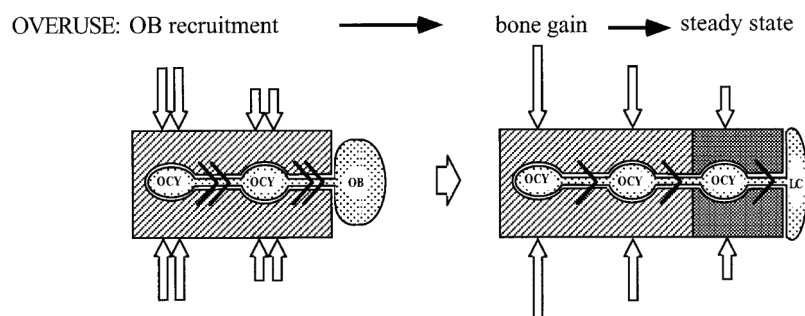


FIGURE 1.9 – Régulation du remodelage osseux par les ostéocytes dans un cas de sur-chargement, d'après Burger & Klein-Nulend (1999)

- Dans un cas de faible chargement (alitement, micro-gravité) l'intensité du flux dans les canalicules est tellement faible que les ostéocytes ne perçoivent pas ou très peu de stimuli. Elles meurent soit par apoptose (mort cellulaire programmée), soit par manque de nutriments apportés par le fluide, ce qui a pour conséquence le recrutement d'ostéoclastes qui viennent résorber la matrice osseuse. Dans la figure 1.10, le faible chargement (flèches discontinues blanches) génère un faible flux dans les canalicules (croix noires) entre les ostéocytes (OCY), ce qui a pour conséquence de recruter des ostéoclastes (OCL) afin de résorber la matrice osseuse. Après résorption, le flux dans les canalicules redevient normal.

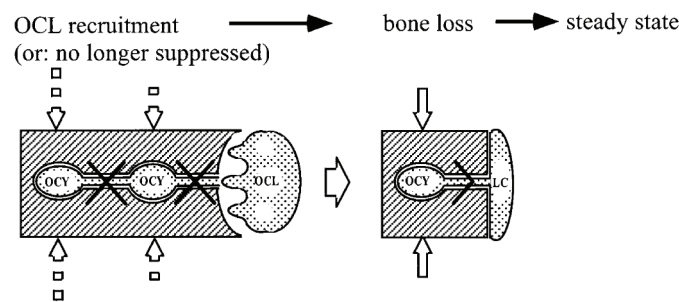


FIGURE 1.10 – Régulation du remodelage osseux par les ostéocytes dans un cas de faible chargement, d'après Burger & Klein-Nulend (1999)

Plusieurs raisons peuvent expliquer un signal chimique faible :

- un stimulus mécanique faible, tel un cas d'alitement ou de micro-gravité. Des modèles numériques de remodelage utilisent la déformation comme précurseur du remodelage (Hazelwood *et al.*, 2001; Mulvihill & Prendergast, 2010).
- un endommagement, lié à une accumulation de micro-fissures qui coalescent et coupent la communication au niveau des canalicules, ce qui aurait pour conséquence de réduire le signal perçu en surface. Il existe de nombreux modèles numériques qui utilisent l'endommagement comme précurseur de remodelage (Prendergast & Huiskes, 1995, 1996; McNamara & Prendergast, 2005).
- une diminution de la densité d'ostéocytes, ou de la mécanosensibilité des ostéocytes liée au vieillissement ou à des pathologies.

Pour résumer, les causes exactes d'initiation du remodelage ne sont pas encore connues. Néanmoins, de nombreuses investigations sont explorées, et sont généralement basées sur une **approche mécanique**.

Évaluation de l'activité du remodelage osseux

L'activité du remodelage osseux est quantifiable par la présence de marqueurs appelés *marqueurs de remodelage*, présents dans les urines ainsi que dans les sérums. Les marqueurs de la résorption osseuse résultent de la dégradation du collagène par les ostéoclastes, alors que les

marqueurs de formation osseuse sont libérés par les ostéoblastes lors de l'apposition du tissu ostéoïde.

Ces marqueurs sont utilisés comme indicateurs pertinents permettant de vérifier la prise de traitement, ainsi que de tester son efficacité. Dans le cas d'un traitement anti-resorptif par exemple, une modification du nombre des marqueurs osseux est observable dès 3 à 6 mois après le début du traitement, alors qu'un effet notable sur la densité osseuse mesurée par imagerie, ne serait pas identifiable dans ce laps de temps.

1.3 Le vieillissement du tissu osseux

Chez un individu, la masse osseuse croît jusqu'aux environs de 30 ans (Cowin, 2001) car en deçà de cet âge, le tissu osseux est en cours de modelage, c'est-à-dire en formation, et simultanément en cours de remodelage, c'est-à-dire en renouvellement permanent. On parle du *pic de masse osseuse*. À partir de 30 ans, seul le processus de remodelage subsiste. Étant donné que le remodelage est en balance négative, cela conduit à terme à une perte osseuse conséquente (Cowin, 2001; Eriksen *et al.*, 1984a) : chez un individu sain, la perte en os cortical et trabéculaire est respectivement de 3 à 5% et de 6 à 8% par décennie (Mazess, 1982). La perte est quasiment linéaire chez les hommes, tandis que chez les femmes elle présente trois phases distinctes : se succèdent une phase dite *lente* avant 55 ans, puis une phase dite *rapide* de 55 à 65 ans, puis de nouveau une phase lente (figure 1.11). La phase rapide est corrélée à la ménopause (Meunier *et al.*, 1973; Riggs & Melton, 1986) : Garnero *et al.* (1996) ont en effet montré que les marqueurs de résorption et d'apposition croissent respectivement de 79 à 97% et de 37 à 52% comparé à un cas non ménopausé. Bien que l'activité ostéoblastique augmente simultanément, elle est insuffisante pour équilibrer le déficit créé par l'accroissement de l'activité ostéoclastique. Ce déséquilibre de l'activité cellulaire durant la ménopause conduit donc à une perte osseuse importante. Des travaux ont montré que le déficit est de l'ordre de 25% à la fin de la ménopause (O'Flaherty, 1991, 2000)

Les ostéocytes jouent un rôle clé dans le remodelage osseux, puisque ce sont eux qui déclenchent, la résorption ou l'apposition d'un nouveau tissu (Burger & Klein-Nulend, 1999) via les cellules bordantes. Comme leur densité diminue, la mécanosensibilité du tissu décroît, ce qui a pour conséquence d'augmenter la fréquence d'activation des cycles de remodelage et donc la perte osseuse (Mullender *et al.*, 1996; Qiu *et al.*, 2003).

Des études sur des coupes histologiques d'os humain ont montré que l'épaisseur des travées diminuait avec l'âge (Parfitt *et al.*, 1983; Lips *et al.*, 1978; Darby & Meunier, 1981; Khosla, 1997). Trois raisons peuvent expliquer ceci : soit une baisse du recrutement des ostéoblastes, soit une baisse de l'activité des ostéoblastes ou soit une baisse de la durée de vie des ostéoblastes. Zarrinkalam *et al.* (2011) ont réussi à mettre en évidence un lien entre la baisse d'ostéocytes et l'activité ostéoblastique et ostéoclastique grâce à des études sur des brebis ovariectomisées : alors que la densité d'ostéocytes diminue, le taux de formation d'os diminue, le pourcentage de surfaces résorbées augmente, ce qui a pour conséquence que l'épaisseur des travées diminue.

À la ménopause, les ostéoblastes sont moins nombreux, ou moins productifs, ce qui a pour consé-

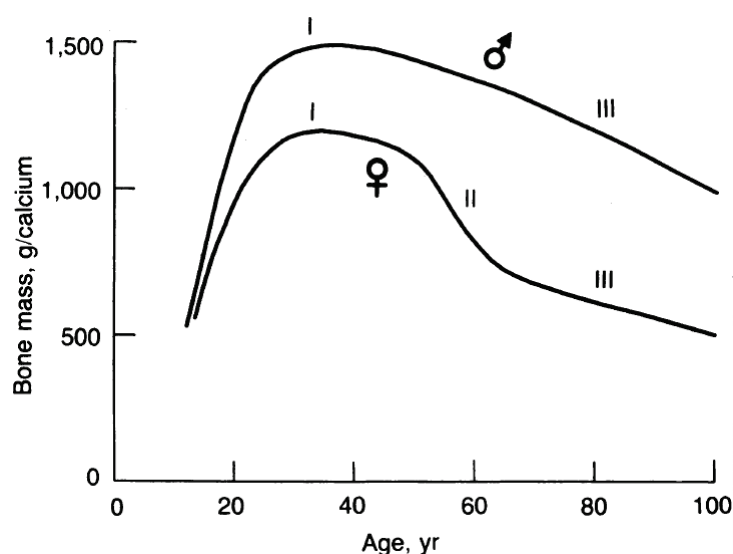


FIGURE 1.11 – Comparaison de l'évolution de la masse osseuse chez les hommes et les femmes, d'après Riggs & Melton (1986)

quence de réduire l'épaisseur du tissu ostéoïde déposé à chaque cycle de remodelage. De plus, le nombre d'ostéoclastes reste stable ou augmente, ce qui a pour conséquence d'augmenter le déficit lié au vieillissement.

La diminution du volume osseux atteint tout le squelette, mais elle n'est pas homogène sur tous les sites anatomiques : la décroissance est linéaire pour les os du pelvis et logarithmique pour les vertèbres, les bras et les jambes (Aloia *et al.*, 1990; Nuti & Martini, 1993). En outre, il semble que ce soient les femmes dont la densité minérale osseuse (DMO) est la plus faible, qui perdent le plus de masse osseuse lors de la ménopause (Garnero *et al.*, 1996).

Il semblerait que certains individus soient génétiquement prédisposés à avoir un capital osseux moindre (Riggs, 1991). De plus, durant la croissance, une carence calcique est très néfaste pour la croissance du squelette, et donc le pic de masse osseuse. Finalement, le risque fracturaire serait peut être quantifiable dès 30 ans chez les individus dont le pic de masse osseuse est faible.

1.4 L'ostéoporose

1.4.1 Définition de la pathologie

L'ostéoporose est une altération des tissus osseux (cortical et trabéculaire), aussi bien quantitativement que qualitativement. Cette pathologie se traduit par une diminution de l'épaisseur des travées mais aussi par des perforations des plaques d'os trabéculaire. Les sites préférentiellement touchés sont d'abord les vertèbres, puis les poignets et enfin les hanches. Dans ce dernier cas, la mise en place de prothèses est généralement inévitable et difficile à surmonter en particu-

lier pour les patients âgés. Malheureusement, le diagnostic se fait généralement trop tard, c'est lorsque la fracture est présente que l'on réalise un dépistage de la pathologie.

Selon la définition donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'ostéoporose correspond à une valeur de DMO supérieure à un seuil fixé, elle n'est pas donc pas forcément associée à une *maladie de la vieillesse*. Un jeune adulte peut être défini comme ostéoporotique s'il n'a pas pu capitaliser tout son volume osseux durant sa croissance.

La prévalence des fractures est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (Guggenbuhl, 2009). Néanmoins, depuis plusieurs années, la communauté médicale a pris conscience qu'il existait aussi des fractures ostéoporotiques chez les hommes. Même si le nombre de fractures reste plus élevé chez les femmes, la mortalité liée à une fracture ostéoporotique est plus élevée chez les hommes.

1.4.2 Diagnostic de la pathologie

L'examen clinique : le cliché ostéodensitométrique

La méthode DEXA (absorption bi-photonique à rayons X) est très utilisée en ostéodensitométrie. C'est d'ailleurs la technique la plus utilisée en Europe. Elle permet d'obtenir la DMO sur des sites précis du corps humain ; généralement sur la hanche (col du fémur) et sur le rachis (L1 à L4). Ce système est composé d'un émetteur et un récepteur qui sont placés de part et d'autre de l'échantillon osseux. Plus l'os est dense, plus les photons seront absorbés par celui-ci. Le rayonnement mesuré par le récepteur après la traversée de l'os renseigne sur sa densité. L'avantage de la méthode est que l'examen est rapide, ne nécessite pas de préparation spécifique, et permet l'étude à la fois de l'os cortical et du trabéculaire. Néanmoins, cet outil ne renseigne pas sur la répartition de la microarchitecture osseuse, c'est-à-dire si elle est sous forme d'un réseau de poutres ou de plaques. En effet, cet examen renseigne sur la quantité osseuse (projection en 2D d'un volume osseux), et non de la qualité osseuse en terme de résistance mécanique.

Le résultat obtenu est appelé *T-score*. L'individu est sain lorsque son score est supérieur à -1, on dit qu'il est atteint d'*ostéopénie* entre -1 et -2,5, et atteint d'*ostéoporose* lorsqu'il est inférieur à -2,5. Ces valeurs, définies par l'OMS, correspondent à la différence entre la valeur de DMO mesurée cliniquement et celle mesurée sur une population d'adultes de 30 à 40 ans. Une autre valeur figurant sur les comptes rendus d'ostéodensitométrie est le *Z-score* : il correspond à la différence entre la mesure réalisée cliniquement sur le patient et la moyenne des sujets du même âge, et du même sexe. Ce paramètre est plus adapté pour interpréter les résultats de DMO.

FRAX® : Fracture Risk Assessment Tool

FRAX est un outil simple et gratuit, d'évaluation des risques fracturaire basé sur un questionnaire et une étude statistique. Cet outil, mis en place par l'OMS, permet aux cliniciens ou aux patients eux-mêmes d'identifier les sujets dits "à risque". En effet, les patients peuvent s'auto-diagnostiquer car ce test est en ligne gratuitement sur internet. À partir de douze questions, ce programme calcule la probabilité de fracture chez un patient sur 10 ans. Ces questions

portent sur l'âge, le sexe, l'indice de masse corporel, les antécédents fracturaires, la qualité de vie, les traitements médicamenteux, ... Ce test permet néanmoins aux patients d'avoir un ordre d'idée de leur risque fracturaire, et donc éventuellement de consulter un médecin.

Les failles du diagnostic

La qualification de l'ostéoporose au sens de l'OMS n'est pas suffisamment précise et des études ont montré que près d'une personne sur deux est ou sera victime d'une fracture spontanée, c'est-à-dire non consécutive à un traumatisme, telle une chute (Pasco *et al.*, 2006; Siris *et al.*, 2001; Miller *et al.*, 2002; Schuit *et al.*, 2004). L'évaluation de la pathologie par une valeur de densité osseuse n'est donc pas suffisante. Il ne suffit pas de quantifier la densité osseuse, mais bien de prédire sa qualité en terme de résistance mécanique. De nombreux critères doivent être pris en compte dans l'évaluation du risque fracturaire, tels qu'un faible taux de marqueurs du remodelage, une faible densité minérale osseuse, un antécédent fracturaire... Sornay-Rendu *et al.* (2005) ont mis en avant que le risque fracturaire chez les personnes ostéopéniques est normalement 6% dans les 10 ans, or il passe à 26%, si l'un des facteurs précédemment cités est présent. De plus, une mesure statique de DMO sur un site spécifique ne permet pas de prédire la perte osseuse ou même la réponse à un traitement médicamenteux. En effet, les modifications de la DMO suite à un traitement n'apparaissent que 18 à 24 mois après le début du traitement. L'évolution des marqueurs osseux, indicateur plus global de l'activité cellulaire, est alors considérée comme un facteur clef dans le suivi thérapeutique.

1.4.3 Les traitements

Les traitements les plus courants sont des apports calciques ou un traitement en vitamine D en cas de carence. Il y a aussi des traitements spécifiques qui permettent de réduire de 30 à 65% le risque de fracture, qui sont :

- les anticataboliques qui réduisent la résorption ostéoclastique (exemple : alendronate, risédronate, raloxifène)
- les anaboliques qui stimulent la formation osseuse (tériparatide, ranélate de strontium)

Les questions actuelles portent sur le choix ainsi que sur la durée du traitement car des traitements trop longs peuvent entraîner de sérieuses complications chez un patient (Odvina *et al.*, 2005).

Le maintien d'une activité physique, et une prévention des chutes (consultation chez un ophtalmologiste par exemple), ainsi que la non-consommation de substances néfastes telles que le tabac, l'alcool ou les corticoïdes sont autant de moyens pour préserver l'intégrité du squelette.

1.5 Le rôle du chargement mécanique dans la dégradation et l'adaptation du tissu osseux

Dans un cas physiologique, le tonus musculaire et le poids propre de chaque individu génèrent un environnement mécanique dans lequel le squelette s'adapte. En vieillissant, le tonus musculaire diminue même chez des individus sains (Frost, 1997). Couplé à de la sédentarité, les personnes âgées sont sujettes à un chargement mécanique moindre (muscle et activité physique), ce qui conduit à de fortes pertes de masse osseuse, et donc un risque fracturaire plus important que chez des individus jeunes. L'influence de faibles chargements mécaniques prolongés et d'activités physiques conduisant à des modifications de la structure osseuse sont décrits dans ce paragraphe.

1.5.1 Le cas de faible chargement mécanique prolongé

Dans un cas d'alitement, la masse osseuse décroît d'un tiers en 25 semaines, puis se stabilise (Minaire *et al.*, 1974). Cette perte est due à une forte augmentation de la résorption osseuse, alors que la formation osseuse reste identique (Zerwekh *et al.*, 1998).

Dans un cas de micro-gravité, lors d'un voyage dans l'espace par exemple, la perte osseuse est aussi importante mais hétérogène (Vogel *et al.*, 1977; Schneider *et al.*, 1995; LeBlanc *et al.*, 2000; Vico *et al.*, 2000; LeBlanc *et al.*, 2000) : les membres inférieurs sont plus affectés que les membres supérieurs, avec respectivement une perte de 0,9 et de 0,3% par mois. Toutefois, il arrive que la DMO des membres supérieurs augmente, ce qui pourrait être expliquée par la locomotion dans l'espace avec les bras. Alors que la diminution de DMO est significative après un voyage dans l'espace, la récupération osseuse n'est pas forcément complète même plusieurs mois après le retour sur Terre (figure 1.12).

D'autre part, contrairement au constat qu'ont pu faire Garnero *et al.* (1996) sur les femmes à faible DMO, ce ne sont pas les astronautes à faible DMO qui présentent la plus grande perte osseuse. Les mécanismes qui régissent la perte osseuse seraient donc différents dans un cas lié aux variations hormonales (ménopause) et dans un cas de faible chargement mécanique prolongé.

1.5.2 Les activités physiques

Afin de limiter les pertes osseuses rencontrées lors des missions spatiales, Goodship *et al.* (1998) ont développé un outil qui reproduit "la marche" dans l'espace : un instrument sollicite de manière cyclique le talon, afin de simuler l'appui du talon sur le sol lors de la marche. Cet outil limite la raréfaction osseuse localement sur la zone stimulée, contrairement à la gravité qui agit globalement dans tout le volume osseux. Chez des personnes obèses par exemple, il a été montré que leur DMO diminuait de manière significative après la pause d'un anneau gastrique (Krolner *et al.*, 1982). Ce résultat permet de mettre en avant l'adaptation du squelette dans un cas de sur-chargement pondéral.

Toujours dans un souci de limiter la perte osseuse, chez les astronautes ou chez des sujets à

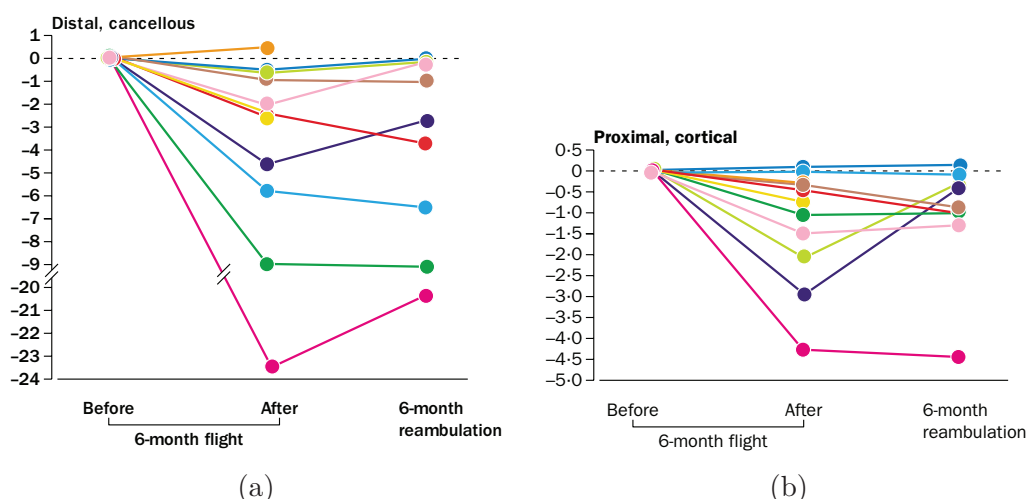


FIGURE 1.12 – Évolution de la DMO (en %) chez 11 astronautes lors une mission spatiale de 6 mois par rapport à la DMO avant la mission. Mise en évidence de la perte et de la récupération osseuse au niveau du tibia, pour l'os trabéculaire (a) et cortical (b), avant la mission spatiale, au retour et 6 mois après. D'après les travaux de Vico et al. (2000).

risques (faible DMO, antécédents fracturaires), des plateformes vibrantes ont été développées. Les résultats indiquent un gain osseux conséquent qui est dû à l'augmentation du tonus musculaire chez les individus (Verschuere *et al.*, 2004; Rubin *et al.*, 2004).

L'activité physique, via des activités sportives ou plateformes vibrantes, permet de développer le tonus musculaire chez un individu, ce qui modifie le chargement ressenti par le squelette. Qu'importe l'âge et le sexe, l'activité physique favorise la formation osseuse et diminue donc le risque fracturaire (Recker *et al.*, 1992; Kemmler *et al.*, 2011; Kannus *et al.*, 1995; Jones *et al.*, 1977; Karlsson & Rosengren, 2012).

1.5.3 L'adaptation de l'os : la théorie de Frost

Les deux paragraphes précédents ont permis de mettre en avant le rôle prépondérant joué par le chargement mécanique dans la modification du tissu osseux. Les travaux menés par Frost (1987, 1992, 1997) ont permis de décrire l'état du tissu osseux en fonction de la déformation perçue localement par les cellules. Il définit les différents cas suivants :

- en dessous de 50 à 100 $\mu\epsilon$ (avec $10000\mu\epsilon = 1\%$ de déformation) perçues dans le tissu osseux, l'os est en état de **résorption** : ces niveaux correspondent à un cas de faible chargement,
- entre 100 à 1000 $\mu\epsilon$ perçues dans le tissu osseux, l'os est en état de **remodelage** : ces niveaux correspondent à un état d'équilibre (homéostatique),
- entre 1000 à 3000 $\mu\epsilon$ perçues dans le tissu osseux, l'os est en état de **formation** : ces niveaux correspondent à un cas de sur-chargement,
- au delà de 3000 $\mu\epsilon$ perçues dans le tissu osseux, l'os est en phase de **rupture** : ce niveau

peut être atteint lors d'une chute par exemple.

Bilan

L'environnement mécanique dans lequel évolue le squelette conditionne l'adaptation et la dégradation de celui-ci. Néanmoins, il existe une multitude de paramètres biologiques qui influent sur le remodelage osseux, et donc la masse osseuse, comme les oestrogènes, la calcitonine, la parathormone, la vitamine D, etc.

1.6 Modèles numériques de l'os trabéculaire

Pour simuler l'adaptation ainsi que la dégradation d'une microstructure trabéculaire réelle ou idéalisée, des modèles numériques ont été développés depuis une quinzaine d'années. Certains modèles utilisent le chargement mécanique comme stimulus, alors que d'autres ne considèrent que le dysfonctionnement du remodelage (fréquence d'activation, profondeur des lacunes de résorption, ...). Quelques modèles sont présentés dans le paragraphe suivant.

1.6.1 Les modèles à l'échelle macroscopique

Introduction

Les modèles développés à l'échelle macroscopique considèrent l'organe en entier, ainsi que ses parties trabéculaire et corticale. Dans le cas du fémur par exemple, l'os est modélisé de l'épiphyse, ou de la métaphyse jusqu'à l'extrémité de la tête fémorale.

Ces modèles ont pour objectif de simuler l'adaptation de l'os trabéculaire en fonction de l'orientation et de l'intensité du chargement. Le stimulus qui pilote le remodelage peut être l'endommagement, l'énergie de déformation, les contraintes, etc. Cette adaptation se manifeste par des modifications de densité osseuse locale ou par les réorientations des travées osseuses lorsque celles-ci sont modélisées. Certains modèles utilisent les acquisitions issues de tomographies afin de reconstruire fidèlement la géométrie du volume d'étude (figure 1.13).

Définition de la géométrie et des conditions aux limites

Dans le cas du fémur, la géométrie peut être générée en 2D à partir d'un calque d'une coupe d'os humain, ou soit reconstruite en 3D à partir d'images issues d'acquisitions microtomographiques (Keyak & Falkinstein, 2003). La définition des conditions aux limites doit prendre en compte les multiples muscles et ligaments qui s'insèrent sur la partie proximale du fémur (muscle ilio-psoa, quadriceps, moyen fessier, etc). Numériquement, le chargement est souvent modélisé par un effort au niveau du grand trochanter, qui représente l'insertion du muscle moyen fessier, ainsi qu'un effort sur la tête fémorale qui correspond au contact tête fémorale/acétabulum, alors que la partie inférieure du fémur est encastrée. Des chargements cycliques

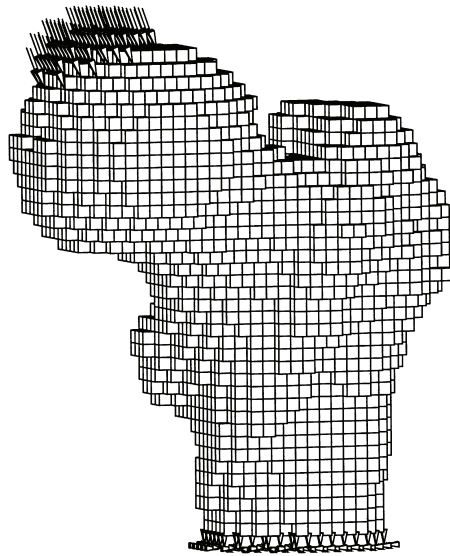


FIGURE 1.13 – Modèle éléments finis de la partie proximale d'un fémur humain généré à partir d'acquisitions tomographiques. Un champ de déplacement est appliqué sur la tête fémorale alors que la partie inférieure est encastree. D'après les travaux de Keyak & Falkinstein (2003).

modélisant un appui monopodal, un mouvement d'abduction ou un mouvement d'adduction sont parfois considérés (figure 1.14).

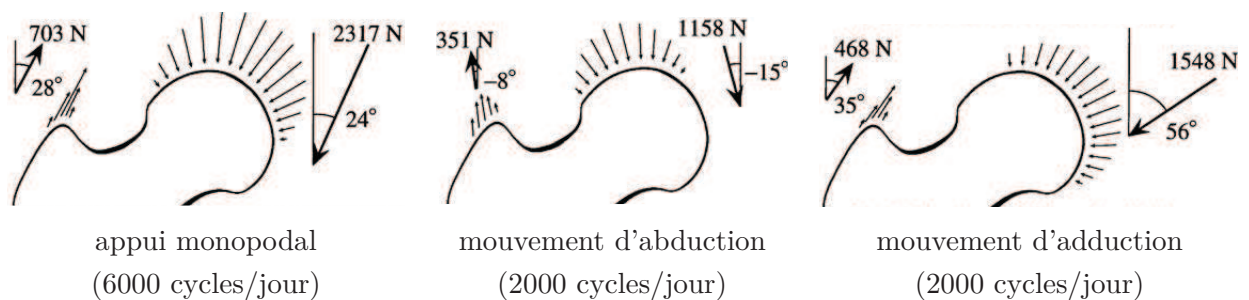


FIGURE 1.14 – Chargement au niveau du grand trochanter et de la tête fémorale appliqué dans les travaux de Tsubota et al. (2009).

Des modèles basés sur la théorie de Wolff

La théorie émise par Julius Wolff (1870) selon laquelle l'os trabéculaire est une "structure optimisée" qui adapte sa densité ainsi que l'orientation de ses travées suivant les directions principales du chargement, est largement utilisée dans la littérature. Des modèles basés sur l'optimisation topologique ou la théorie de l'endommagement, permettent de simuler la répartition de la densité osseuse en considérant le matériau comme isotrope ou anisotrope (Bagge, 2000;

Jacobs *et al.*, 1997; Doblaré & García, 2002; Rossi *et al.*, 2007).

Dans les études de Fernandes *et al.* (1999) et Folgado *et al.* (2004), la microstructure trabéculaire est modélisée par des éléments briques ouverts, dont l'orientation (angle θ), la densité μ et la taille du "trou" a_i) sont les variables d'optimisation (figure 1.15). Ces éléments permettent notamment de générer une microstructure orthotrope.

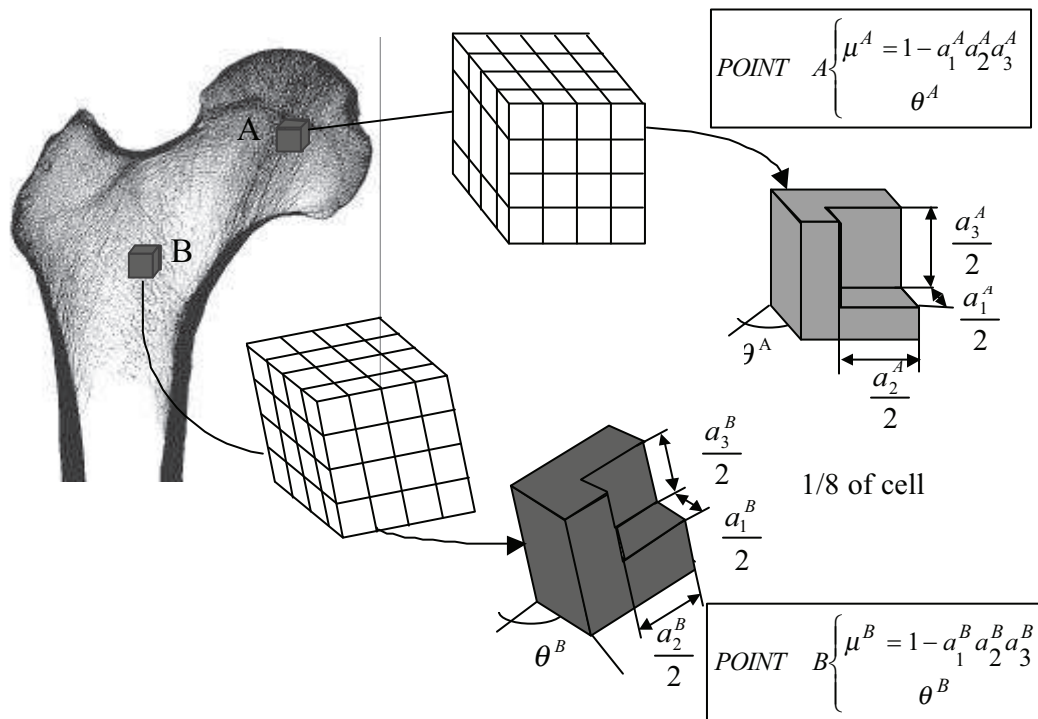


FIGURE 1.15 – Modélisation de la microstructure trabéculaire à partir d'éléments briques ouverts définis par un angle θ et le paramètre géométrique a_i . D'après les travaux de Fernandes *et al.* (1999).

L'approche par optimisation consiste à considérer l'os comme un matériau qui optimise simultanément sa masse et sa rigidité en réponse aux sollicitations mécaniques qu'il perçoit. Le problème peut alors s'écrire sous la forme suivante :

$$\min_{a_i, \mu, \theta} \{C(a_i, \mu, \theta) + \lambda V(a_i, \mu)\} \quad (1.1)$$

où :

– C représente la compliance, c'est-à-dire le travail des efforts extérieurs défini par

$$C(a_i, \mu, \theta) = \int_{\Omega} f u dx \quad (1.2)$$

où u est le champ de déplacement solution du problème d'équilibre,

– V le volume d'os, tel que : $V = \int_{\Omega} \mu dx$,

– $\mu \in [0, 1]$ la densité osseuse pour chaque élément du maillage,

- α_i , avec $i = 1, 2, 3$, les dimensions du trou pour chaque élément,
- θ l'orientation de la microstructure.

Dans le cas de multiples chargements j , la compliance est remplacée par une somme pondérée des compliances C_j tel que :

$$C = \sum_{j=1}^{NC} \alpha_j C_j \quad (1.3)$$

avec NC qui représente le nombre de cas de chargement. Le paramètre λ joue le rôle d'un multiplicateur de Lagrange, et représente un paramètre dit "biologique". Cette variable artificielle influence considérablement le résultat : par exemple une grande valeur de λ pourrait simuler un cas ostéoporotique, et donc générer une faible masse osseuse.

Les résultats indiquent que les axes d'orthotropies s'alignent avec les orientations des contraintes principales ce qui donnent des résultats comparables aux observations cliniques (figure 1.16). Dans le cas de prothèse de hanche, ces approches mésoscopiques permettent d'étudier la répartition du chargement mécanique et donc l'ossification du tissu autour de la prothèse (figure 1.17).

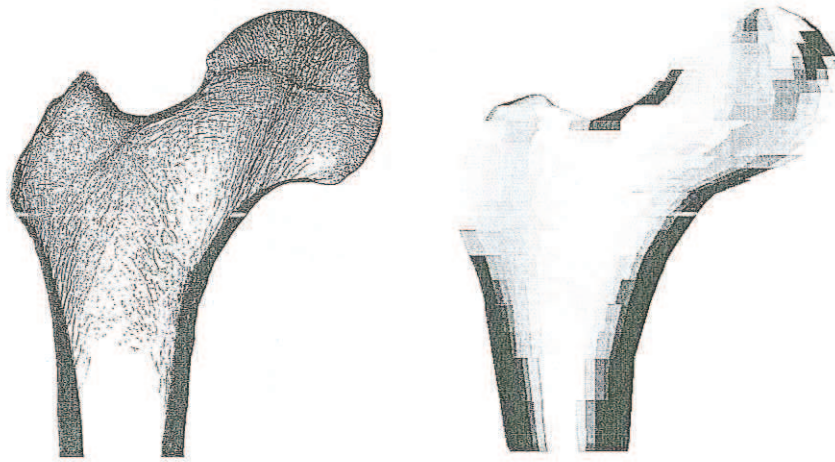


FIGURE 1.16 – Méthode d'optimisation topologique : coupes de la partie proximale d'un fémur dans un cas réel (à gauche) et issu de la simulation (à droite), d'après les travaux de Fernandes et al. (1999).

García-Aznar *et al.* (2005) et Martínez-Reina *et al.* (2008) ont développé un modèle mécanique complexe, basé sur la théorie de l'endommagement continu, en intégrant de nombreux paramètres biologiques tel que le procédé de minéralisation, les paramètres de remodelage, l'activité des BMU (fréquence d'activation, durée de vie, vitesse d'avance), la balance osseuse, ... Ce modèle permet de quantifier l'anisotropie mais aussi l'adaptation de la structure lors d'une modification des facteurs biologiques, le tout avec des pas de temps réalistes.

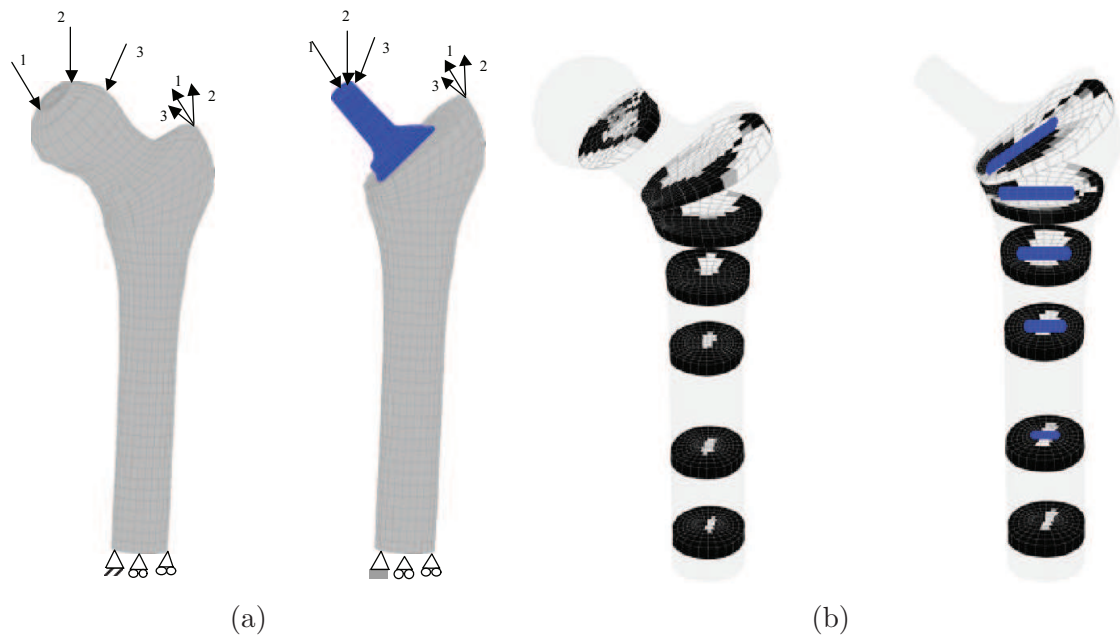


FIGURE 1.17 – Modèles éléments finis d'un os de fémur sain composé de 5616 éléments ((a) gauche) et prothésé composé de 6912 éléments ((a) droite). Comparaison entre la distribution de la densité osseuse dans un cas sain ((b) gauche) et un cas prothésé ((b) droite) à partir de la théorie de la mécanique continue de l'endommagement. D'après les travaux de Fernandes & Rodrigues (1999).

Les modèles présentés jusqu'ici permettent de simuler uniquement la répartition de la masse osseuse, sans jamais considérer la microstructure interne (poutres et plaques trabéculaires). D'autres équipes ont mis en oeuvre des modèles à l'échelle macroscopique d'adaptation de l'orientation des travées en fonction du chargement mécanique. Adachi *et al.* (2001) et Tsubota *et al.* (2009) ont utilisé un critère de remodelage basé sur la non-uniformité des contraintes. Dans leur modèle, la microstructure trabéculaire se remodelé par la surface de façon à ce que la distribution des contraintes soit la plus uniforme possible. Jang & Kim (2009, 2010) et Boyle & Kim (2011) ont aussi décrit l'orientation et l'épaisseur de chaque travée, mais à partir des concepts d'optimisation topologique appliqués à des modèles éléments finis à plusieurs millions de degrés de liberté. La microstructure interne trop complexe, n'a pu être générée à partir de reconstruction d'images, mais est formée de micro-éléments toriques aléatoirement répartis dans la structure (figure 1.18). Les résultats de ces différents modèles sont visuellement convaincants car on retrouve les mêmes orientations principales des travées observées par imagerie (figure 1.19 (a)), ainsi que la mise en évidence de l'anisotropie de la structure dans les trois dimensions (figure 1.19 (b)).

Ces modèles sont intéressants car ils permettent de simuler l'orientation précise de toutes les travées osseuses, cependant ils présentent des limites importantes dues à des coûts de calculs prohibitifs. De plus, pour modéliser des phénomènes à l'échelle cellulaire ($\simeq 20\mu m$), la taille

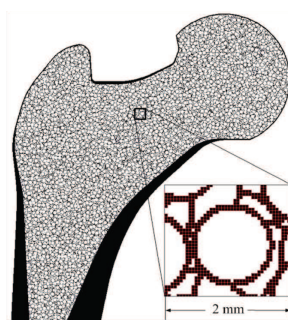
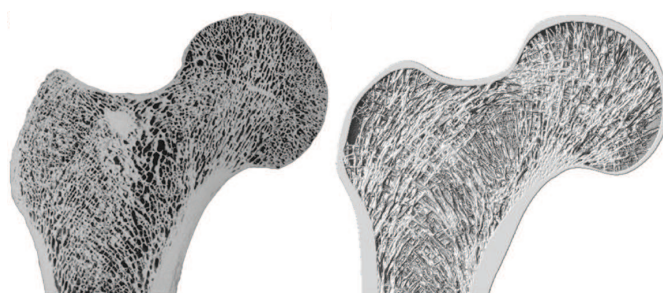


FIGURE 1.18 – Définition de la microstructure trabéculaire initiale définie à partir de tores maillés et aléatoirement répartis. D'après les travaux de Jang & Kim (2010).



(a)



(b)

FIGURE 1.19 – Comparaison d'une coupe de fémur humain et du modèle (a) et mise en évidence de l'anisotropie en 3D de la structure. D'après les travaux de Boyle & Kim (2011).

des éléments devrait être réduite de manière conséquente, ce qui ferait croître de manière exponentielle le nombre d'éléments : Boyle & Kim (2011) estiment que leur modèle serait composé de plus de 8 milliards d'éléments s'ils réduisaient la taille des éléments de 175 à $25\mu m$ de côté !

Bilan

Les modèles développés à l'échelle mésoscopique sont intéressants car les résultats sont comparables aux observations cliniques, que ce soit par rapport à la répartition de la densité osseuse (Doblaré & García, 2002; Fernandes & Rodrigues, 1999; Bagge, 2000), ou par rapport à l'organisation micro-structurale de l'os (Tsubota *et al.*, 2009; Jang & Kim, 2009; Boyle & Kim, 2011). Toutefois, d'un point de vue mathématique, les modèles basés sur l'optimisation topologique ne garantissent pas l'unicité de la solution (Fernandes *et al.*, 1999; Folgado *et al.*, 2004), et l'interprétation du paramètre global λ n'est pas validé biologiquement.

Les informations sur les densités osseuses calculées pourraient être utilisées dans une première approche comme prévention du risque fracturaire. Toutefois, on observe cliniquement que de faibles variations de DMO ou BMD (Bone Mineral Density) peuvent correspondre à de fortes variations de risque fracturaire (figure 1.20), ce qui nécessite d'être prudent sur l'utilisation unique de ces résultats.

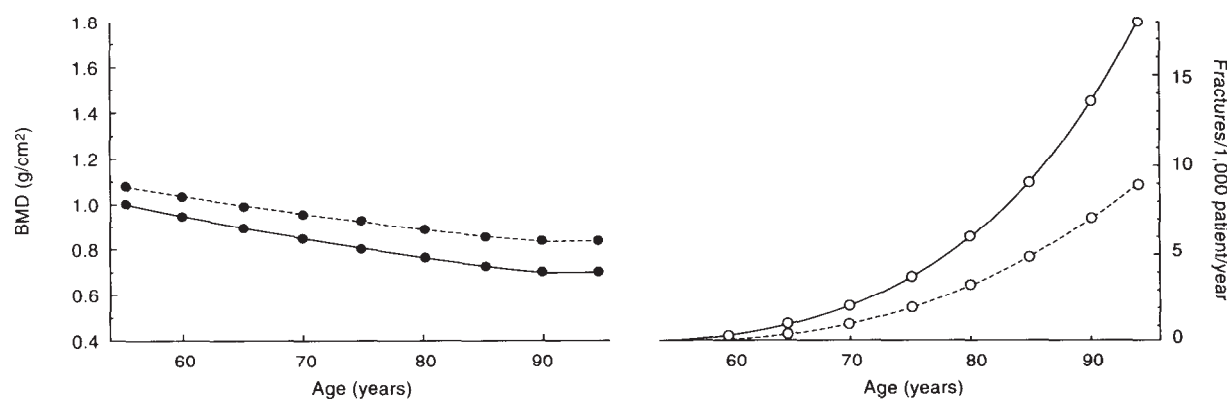


FIGURE 1.20 – Relation entre la densité minérale osseuse (BMD, Bone Mineral Density) du col du fémur et le taux de risque fracturaire du col du fémur chez des femmes postménopausées. La courbe discontinue est l'évolution de la densité minérale osseuse tel que le risque fracturaire serait divisé par deux par rapport à la BMD représentée en trait continu. D'après les travaux de Riggs & Melton (1995).

Les modèles présentés permettent de simuler l'adaptation d'une structure osseuse en fonction du chargement mécanique, en intégrant parfois artificiellement des paramètres pseudo-biologiques. Toutefois, ils ne permettent pas de simuler le vieillissement du tissu, alors qu'un enjeu clinique majeur est de disposer d'outil de prédiction de l'évolution de la masse osseuse, mais aussi de sa microarchitecture sur des périodes importantes. De plus, la prise en compte de l'influence d'un traitement sur le remodelage n'est pas possible à ce jour avec ces approches. Une description plus fine des processus cellulaires du remodelage apparaît nécessaire.

1.6.2 Les modèles à l'échelle mésoscopique

Intégration de le mécanotransduction : le modèle de Huiskes

Afin de simuler plus fidèlement le procédé de remodelage osseux, l'intégration de paramètres biologiques ainsi que des concepts de mécanotransduction sont nécessaires. Après les travaux précurseurs de Huiskes *et al.* (1987), l'effet d'un chargement mécanique sur la régulation et l'adaptation d'une structure trabéculaire ont été modélisés (Mullender & Huiskes, 1995; Mullender *et al.*, 1998). Cette approche relativement simple, comparée à celles précédemment exposées à l'échelle macroscopique (paragraphe 1.6.1), se base sur un principe de régulation cellulaire en fonction de l'énergie de déformation locale. Ce modèle basé à la fois sur des critères mécaniques et biologiques, se révèle être un tournant dans le domaine de la simulation du remodelage puisqu'il a donné lieu à une publication dans la célèbre revue scientifique *Nature* en 2000 (Huiskes *et al.*, 2000). La méthode employée est présentée ci-dessous.

Soient N ostéocytes répartis dans le tissu minéralisé d'une structure trabéculaire. Chaque ostéocyte i , à la position x , perçoit un stimulus $S_i(t)$ qui correspond à l'énergie élastique de déformation locale. Chaque ostéocyte i est situé à une distance d_i avec une cellule bordante localisée en surface. La somme des signaux émis par tous les ostéocytes est perçue par les cellules bordantes suivant la formule :

$$P(x, t) = \sum_{i=1}^N f_i(x) \mu_i S_i(t) \quad (1.4)$$

Avec μ_i une constante qui représente la mécanosensibilité de l'ostéocyte, et $f_i(x)$ une fonction spatiale d'influence des ostéocytes définie par :

$$f_i(x) = e^{-(d_i(x)/D)} \quad (1.5)$$

Le paramètre D correspond au rayon de la zone d'influence d'un ostéocyte dans l'espace. Au delà de ce périmètre, le signal émis par l'ostéocyte ne sera plus capté par les cellules bordantes en surface.

L'initiation du remodelage s'effectue lorsque $P \neq 0$ (equation 1.4), ce qui se traduit par une modification de la densité locale ρ qui varie de 0,01 (élément "vide") à 1 (élément os complètement minéralisé) selon la relation suivante :

$$\begin{cases} \frac{d\rho(x, t)}{dt} = \tau(P(x, t) - k_{tr}) - r_{oc} & \text{si } P(x, t) > k_{tr} \\ \frac{d\rho(x, t)}{dt} = -r_{oc} & \text{si } P(x, t) \leq k_{tr} \end{cases} \quad (1.6)$$

Avec k_{tr} une valeur seuil déterminée numériquement, τ une constante, et r_{oc} la quantité de minéraux résorbée par les ostéoclastes par jour dans le volume considéré. Cette variation de densité entraîne une modification des propriétés élastiques locales suivant la loi puissance

suivante :

$$E(x, t) = E_{max} \rho(x, t)^\gamma \quad (1.7)$$

Avec E_{max} et γ des constantes. La prise en compte de pathologies se fait via une loi de probabilité $p(x, t)$ qui traduit la probabilité qu'un élément se fasse résorber. Cette fonction est définie ainsi :

$$\begin{aligned} \text{hypothèse I (répartition aléatoire) :} & \quad p(x, t) = 10\% \\ \text{hypothèse II (zones faiblement déformées) :} & \quad p(x, t) = c(a - P(x, t)), \text{ si } P < a \\ & \quad p(x, t) = 0 \text{ si } P \geq a \end{aligned}$$

Avec a et c des constantes.

Dans le cas de l'hypothèse I, les auteurs supposent que, dans un cas physiologique, des microfissures apparaissent dues au chargement quotidien que subit l'os. Cet endommagement local est supposé être réparti aléatoirement dans toute la microstructure. En imposant $p(x, t) = 10\%$, seul 10% du volume peut être simultanément remodelé, ce qui empêche le remodelage complet de la structure.

Dans le cas de l'hypothèse II, les zones à faible énergie de déformation ont une plus grande probabilité d'être résorbées que les zones à forte énergie de déformation. Cette hypothèse permet de simuler un cas pathologique de faible chargement tel que l'alitement, ou la micro-gravité. Les résultats indiquent que le temps de convergence vers un état homéostatique est plus rapide dans le cas de l'hypothèse II comparé au cas de l'hypothèse I (figure 1.21). Ceci confirme que l'os est une structure *intelligente* qui ne se renouvelle pas de manière anarchique, mais qui sait optimiser sa rigidité, en ciblant les zones à remodeler.

Ce modèle a été appliqué à une structure trabéculaire 3D idéalisée, en distinguant l'activité ostéoclastique et ostéoblastique, ce qui permet de générer une balance osseuse négative notamment lors de la ménopause (Ruimerman *et al.*, 2003, 2005). En outre, un pas de temps réaliste a été intégré, ce qui permet de prédire temporellement l'adaptation d'une structure osseuse à partir d'une configuration initiale (figure 1.22).

On trouve ci-dessous quelques conclusions et remarques sur ce modèle :

- lorsque l'orientation du chargement varie, les travées se réorientent comme le stipule la théorie de Wolff,
- lorsque le paramètre D augmente, ce qui revient à augmenter l'influence des ostéocytes, on observe un épaississement des travées et donc une diminution de la porosité. Ceci traduirait une augmentation de l'activité cellulaire, ce qui concorde avec des résultats expérimentaux (Jee & Li, 1990),
- lorsqu'une travée est brisée, elle se résorbe naturellement car elle n'assure plus de continuité mécanique. Ce constat est similaire à ce qui est rencontré dans des cas physiologiques

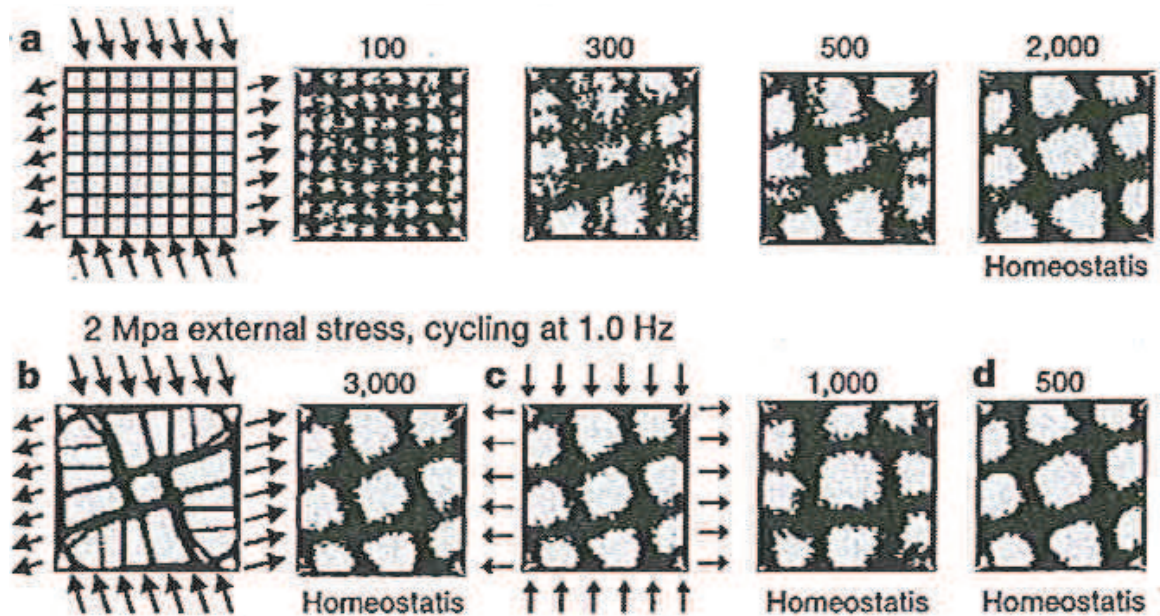


FIGURE 1.21 – Résultats de différentes simulations : cas **a**, hypothèse I (remodelage aléatoire), la structure initiale est un treillis régulier, on s'aperçoit que la géométrie s'oriente suivant les directions du chargement, et atteint un état homéostatique après 2000 itérations. Cas **b**, la structure initiale n'est plus régulière. Suivant l'hypothèse I, la structure se réoriente et atteint l'état homéostatique au bout de 3000 itérations. À partir de cette géométrie, l'orientation du chargement est modifiée, on atteint l'état homéostatique au bout de 1000 itérations (cas **c**). À partir de la géométrie initiale et selon l'hypothèse II (remodelage dans les zones sous-chargées), l'état homéostatique est atteint très rapidement (cas **d**). D'après les travaux de Huiskes et al. (2000).

(Mosekilde, 1990),

- lorsque le signal de référence k_{tr} augmente, la microarchitecture devient très dégradée et les propriétés mécaniques apparentes de la structure se détériorent. Cela revient à diminuer le seuil de sensibilité des ostéocytes, et pourrait représenter un cas pathologique (ostéoporose),
- lorsque la densité d'ostéocytes diminue, le taux de remodelage diminue aussi. Néanmoins, quelque soit la densité initiale d'ostéocytes, après convergence des calculs, la densité osseuse apparente est la même. Une modification de la densité des cellules mécanosenseurs modifierait juste le temps nécessaire pour atteindre l'équilibre de la densité osseuse apparente. Or, diminuer le nombre d'ostéocytes est équivalent à diminuer leur zone d'influence définie par D . Le résultat observé ne concorderait pas avec une diminution du paramètre D ,
- Les ostéocytes sont aléatoirement répartis dans la microstructure, or il a été montré qu'ils sont localisés proches des sources nutritives : dans l'os trabéculaire, ils sont plus présents en surface ($\leq 25\mu m$) puis leur nombre décroît exponentiellement au delà de $45\mu m$ de

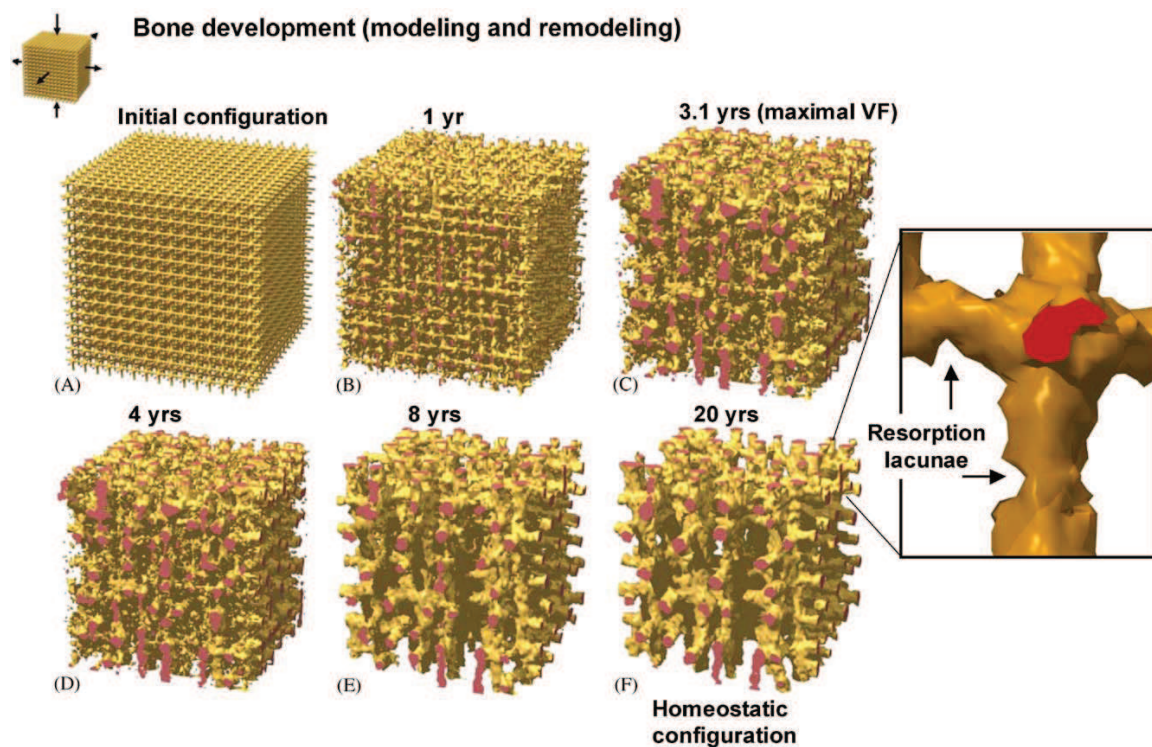


FIGURE 1.22 – Modélisation d'une microstructure trabéculaire poreuse idéalisée en fonction d'un chargement. D'après les travaux de Ruimerman et al. (2005).

profondeur (Marotti *et al.*, 1985; Qiu *et al.*, 2002; Parfitt, 2002).

- La résorption est initiée par le micro-endommagement. Comme la structure est générée à partir d'un réseau régulier de poutres, l'endommagement est numériquement réparti de manière homogène dans la structure osseuse comme le montre les travaux expérimentaux de Fazzalari *et al.* (2002). Toutefois le remodelage permet de renouveler le tissu ancien, il serait donc plus juste de considérer le taux de minéralisation, par exemple, comme précurseur du remodelage.

Ce modèle est très intéressant car il permet d'établir le schéma d'adaptation d'une structure trabéculaire en fonction du chargement mécanique en intégrant un concept de mécanotransduction. De plus, la notion de temps ainsi que des paramètres biologiques, comme la densité d'ostéocytes ou la mécanosensibilité des ostéocytes ont été intégrés. Néanmoins, ce modèle qui considère le matériau osseux comme homogène n'a pas été appliqué à des cas d'os humain, et ne permet pas de simuler le vieillissement de l'os en intégrant l'effet de la dégradation de la microarchitecture. En effet, lorsque l'état d'équilibre d'un point de vue mécanique est atteint la structure n'évolue presque plus. En outre, la dégradation des propriétés mécaniques locales tel que l'endommagement ou la minéralisation secondaire n'ont pas été modélisés. Cette augmentation de la quantité de minéraux rend le matériau plus fragile, ce qui peut créer un

endommagement et une rupture locale, surtout lors de la réorientation de la microstructure, où certaines travées sont fortement chargées.

Modélisation de la dégradation osseuse et prise en compte de la microarchitecture

Des modèles simulant la dégradation osseuse due au vieillissement ont été développés ces dix dernières années. Ces modèles sont basés sur des reconstructions d'images issues de la microtomographie, et intègrent de nombreux paramètres biologiques. Les résultats sont intéressants car ils permettent de mettre en évidence les différents modes de détériorations osseuses (amincissement des travées, perforation de plaques ou rupture de travées, figure 1.23), de comparer des microarchitectures dégradées numériquement à des microarchitectures réelles (figure 1.24), mais aussi de simuler l'effet d'un traitement (Van Der Linden *et al.*, 2003; Müller, 2010).

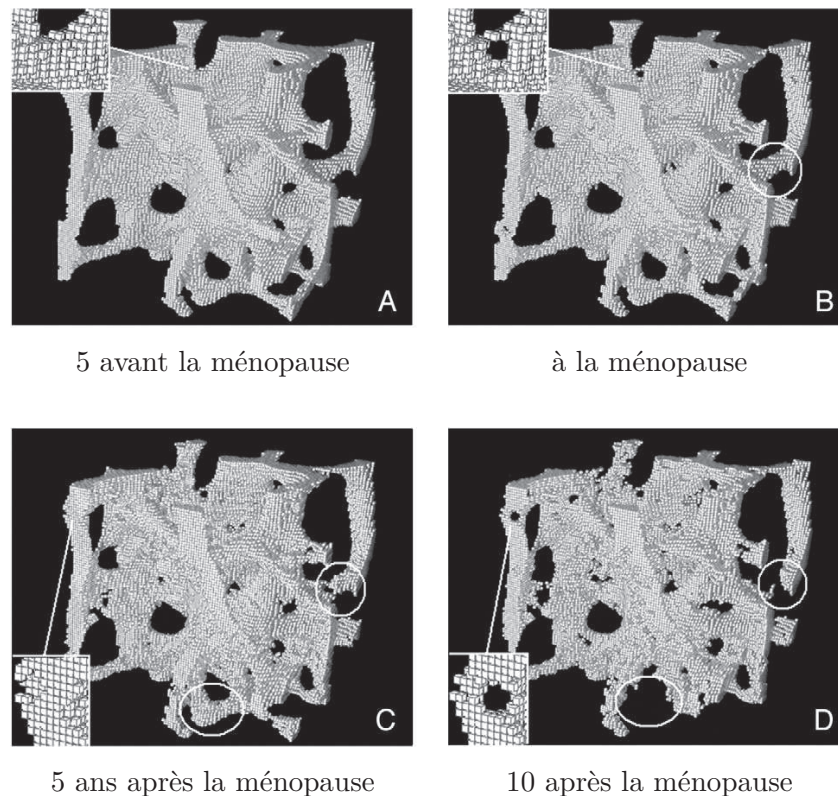


FIGURE 1.23 – Simulations de l'évolution d'une microstructure vertébrale d'une femme : mise en évidence des modes de dégradation par perforation de plaque trabéculaire (carrés), par rupture de travées osseuses (cercles) puis suppression complète d'os (ellipses). D'après les travaux de Liu *et al.* (2008).

L'équipe de Ralph Müller développe depuis plusieurs années un modèle de dégradation osseuse (Müller & Rüegsegger, 1996; Müller, 2005). Son modèle intègre de nombreux modèles biologiques tel que le taux d'efficacité des BMU (limitées aux ostéoblastes et ostéoclastes), la profondeur de lacune de résorption, les fréquences d'activation des BMU, et la balance osseuse.

Le vieillissement du tissu osseux d'une femme de 50 à 77 ans est simulé, en faisant évoluer ces différents facteurs biologiques. Le taux de résorption est défini pour que la densité volumique finale issue des simulations soit comparable à un cas réel. Afin de valider les simulations, deux microarchitectures "indépendantes", simulée et réelle, sont comparées qualitativement (grâce au rendu visuel en 3D), et quantitativement à partir de données morphométriques (épaisseurs de travées, surface osseuse/volume osseux, espacement entre travées, ...) (figures 1.24 et 1.25).

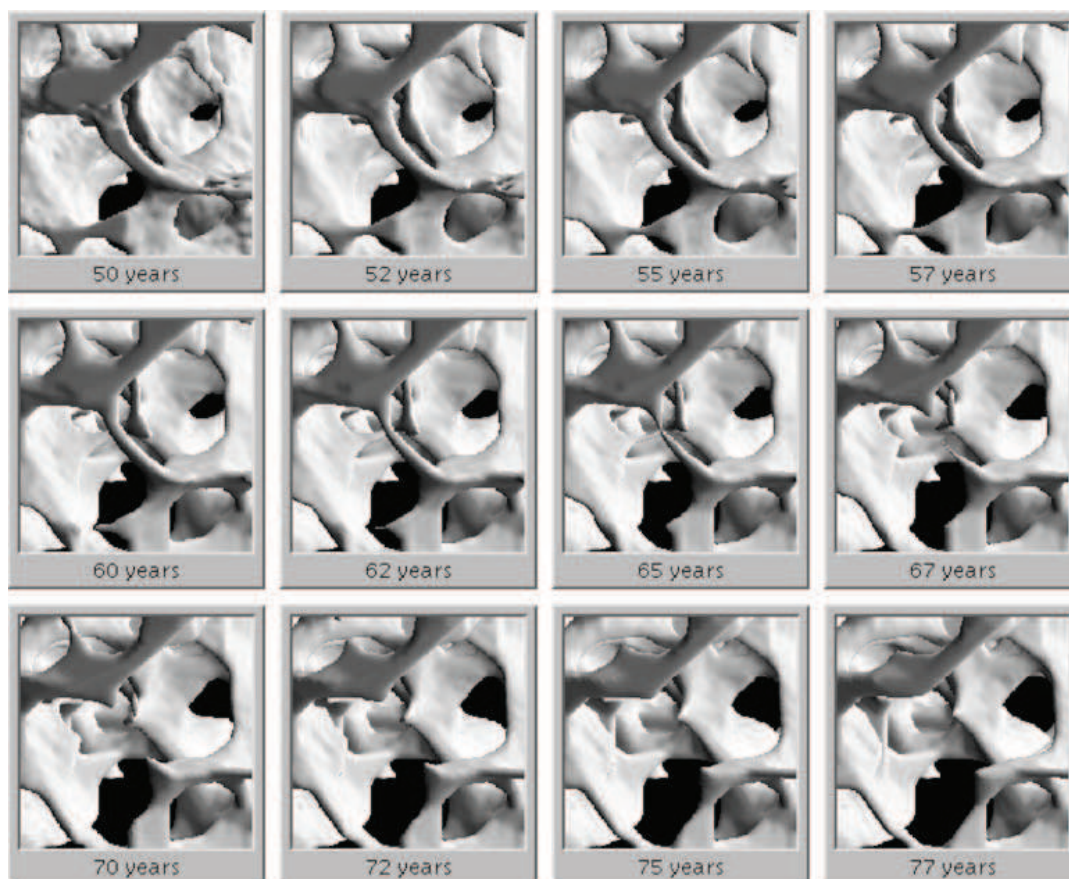


FIGURE 1.24 – Simulation du vieillissement d'un échantillon d'os de la crête iliac issue d'une biopsie réalisée chez une femme de 47 ans : mise en évidence de l'amincissement de la travée, de sa rupture et de sa suppression au cours du temps. D'après les travaux de Müller (2005).

Les travaux de Müller ont été exposés ci-dessus, mais de nombreuses autres études simulent aussi le vieillissement du tissu osseux à partir de microarchitecture réelle (Van Der Linden *et al.*, 2001; Tabor & Rokita, 2002; Liu *et al.*, 2008). Toutes se basent sur les mêmes paramètres du remodelage.

Les communautés scientifiques et surtout cliniques sont convaincues de la nécessité de quantifier la résistance osseuse par la détermination de ses propriétés mécaniques à partir de sa microstructure, et pas uniquement son volume apparent (figure 1.26). Liu *et al.* (2008) ont mis en évidence que toutes les propriétés mécaniques orthotropes diminuaient de manière significative depuis la

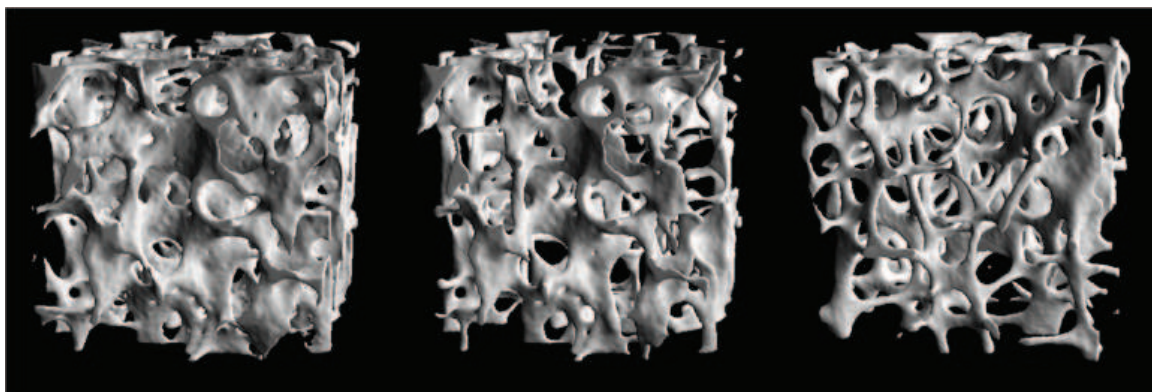


FIGURE 1.25 – Etude d'un échantillon d'os trabéculaire du rachis : cas initial prélevé chez une femme âgée de 50 ans (gauche), simulation de dégradation (milieu) et comparaison avec un échantillon réel d'une femme âgée de 80 ans (droite). D'après les travaux de Müller (2005).

périménopause (5 ans avant) jusqu'à la postménopause et même après (jusqu'à 15 ans après). Toutefois, ces résultats ne sont cependant pas validés expérimentalement, car ces simulations basées sur des échantillons humains ne peuvent être comparées à une nouvelle biopsie chez le même donneur.

Une approche originale de prédiction d'évolution de la microstructure dû au vieillissement a été proposée par Pauchard *et al.* (2008). Ces chercheurs ont étudié *in vivo* des échantillons de métaphyse de patte arrière de rates femelles âgées de 8 mois. La méthode développée correspond à une modélisation de l'évolution de la microstructure entre deux dates consécutives. La région d'étude est microtomographiée sur le même site *in vivo*, sur le même animal, à différents temps exprimés en semaines : $t_0 = 0$, $t_4 = 4$, $t_8 = 8$ et $t_{12} = 12$. L'évolution de la microstructure est calculée numériquement entre les microstructures de $(t_0 \text{ vs } t_4)$, et $(t_4 \text{ vs } t_8)$. L'évolution moyenne calculée est appliquée à la microstructure t_8 afin de prédire cette microstructure à t_{12} . Cette approche est intéressante car elle est indépendante de l'historique du tissu osseux. Toutefois, cette méthode prédictive ne pourrait être pertinente que chez des sujets dont l'état de santé est stable et dont les activités physiques restent les mêmes au quotidien.

Bilan

Les modèles de dégradation osseuse forment de nouveaux outils de prédiction fracturaire. Ils permettent de simuler de manière réaliste une microarchitecture dégradée due au vieillissement, ou à des pathologies. L'intégration de traitements médicamenteux peut être prise en compte en modifiant les paramètres d'activité cellulaire. Cependant ces simulations ne peuvent être validées expérimentalement car aujourd'hui la résolution de l'imagerie clinique n'est pas suffisamment précise, et le taux d'irradiation de ces outils n'est pas applicable à l'Homme.

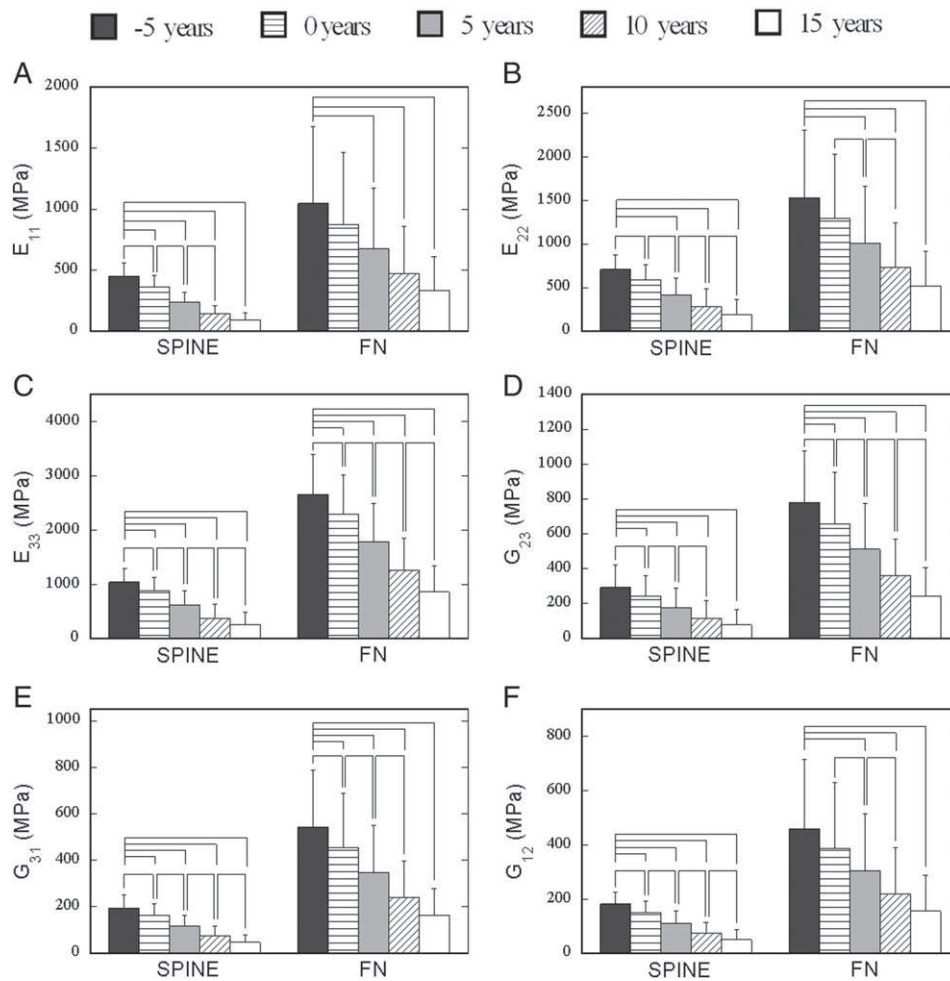


FIGURE 1.26 – Évolution des propriétés mécaniques orthotropes, depuis la phase pérимénopausée à postménopausée, pour le site du rachis (SPINE) et au niveau du col fémoral (FN). Les crochets indiquent les résultats significatifs ($p < 0,05$). D'après les travaux de Liu et al. (2008).

Ces modèles se basent uniquement sur des paramètres biologiques ou des approches phénoménologiques, mais surtout ils considèrent une localisation aléatoire des sites de remodelage. Pourtant, l'os est une structure qui s'adapte au chargement mécanique afin d'optimiser sa résistance mécanique, et ceci ne peut être dû à un remodelage aléatoire. Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire de considérer des critères mécaniques à l'instar des travaux menés par Huiskes (2000).

1.7 Conclusion

Le processus de remodelage, ainsi que les différentes cellules osseuses impliquées ont été décrits. Un dysfonctionnement du remodelage osseux conduit à de nombreuses pathologies, dont la plus connue est l'ostéoporose. Les moyens de diagnostic, ainsi que les traitements de cette

pathologie ont été passés en revue.

Un état de l'art de différentes études portant sur l'influence du chargement mécanique dans l'adaptation du squelette a été aussi exposé. En effet, l'environnement dans lequel évolue le squelette est un facteur prépondérant pour le maintien de la structure osseuse.

Les modèles développés à l'échelle macroscopique ($\simeq 10\text{ cm}$) ont pour objectifs de simuler l'adaptation du tissu osseux, en terme de densité et de propriétés mécaniques micro-structurelles en fonction des chargements mécaniques extérieurs. Cette approche intéressante permet entre autre de prédire l'ostéointégration d'une prothèse.

Les modèles à l'échelle mésoscopique ont pour objectif de simuler le remodelage sur un volume d'os trabéculaire de quelques millimètres cubes, en considérant les modifications géométriques locales sur chaque travée. Huiskes (2000) a mis en place un modèle d'adaptation de l'os trabéculaire basé sur un principe de mécanotransduction où l'activité cellulaire est pilotée par l'énergie de déformation locale de la structure. Ainsi une modification de l'intensité ou de l'orientation du chargement entraîne une réadaptation de la microstructure. En outre les paramètres biologiques tels que la densité d'ostéocytes, la mécanosensibilité des ostéocytes et le taux de résorption des ostéoclastes/ostéoblastes, ont été intégrés, ce qui permet de simuler des cas de dysfonctionnement du remodelage osseux. Cependant ce modèle pertinent ne permet pas de simuler des cas de vieillissement du tissu en terme de dégradation de la microarchitecture et de dégradation des propriétés mécaniques locales.

Récemment, des modèles de dégradation de l'os trabéculaire construits à partir de microarchitectures réelles ont été mis en place (Müller, 2005; Liu *et al.*, 2008; Van Der Linden *et al.*, 2003). Les résultats obtenus sont qualitativement similaires aux cas réels, alors que ne sont considérés que des paramètres biologiques. Pourtant, l'os est une structure qui s'adapte au chargement mécanique afin d'optimiser sa résistance, et ceci ne peut être le résultat d'un remodelage aléatoire. Un bon compromis pour la prédiction de la dégradation d'une microarchitecture trabéculaire, serait un mixte des travaux de Müller (2005) et de Huiskes *et al.* (2000).

Dans le cadre des travaux de cette thèse, un modèle numérique de remodelage de l'os trabéculaire à l'échelle mésoscopique a été développé. Il permet de simuler le vieillissement du tissu, des dysfonctionnements du remodelage dus à une cause hormonale (ménopause) ou mécanique (alitement, microgravité, sur-charge) et l'effet de médicaments. Le modèle éléments finis est construit à partir d'images de têtes fémorales humaines issues d'acquisitions microtomographiques tout comme les modèles de dégradation osseuse précédemment cités (Müller, 2005; Liu *et al.*, 2008; Van Der Linden *et al.*, 2003). La cartographie de la minéralisation du tissu nous informe de son "histoire" et les sites *hyperminéralisés* pourront être utilisés comme initiateur de remodelage. En effet, ces sites plus âgés, concentrent une densité de fissures liée à l'endommagement de la matrice osseuse (Vajda & Bloebaum, 1999). Ici, l'endommagement sera utilisé comme précurseur de remodelage, qui sera identifié à partir de données biologiques, et non aléatoirement réparti. Enfin, ce modèle permettra de simuler la compétition entre la dégradation osseuse liée au vieillissement, et la formation osseuse liée à une prise de médicament ou à une activité physique.

Chapitre 2

Modélisation de l'hyperminéralisation du tissu osseux

Le remodelage osseux résulte en l'apposition de tissu ostéoïde qui est ensuite progressivement minéralisé. Le remodelage qui s'applique à 7% de la surface trabéculaire induit aussi une minéralisation hétérogène (Cowin, 2001). Bien que le taux de minéralisation de l'os ralentit avec l'âge, la fréquence de remodelage diminue et le tissu osseux continue à se minéraliser, laissant apparaître des zones d'hyperminéralisation, rigides et fragiles (Turner, 2002).

Toutefois, il ne faut pas confondre augmentation de la minéralisation et augmentation du volume osseux. En effet, l'hyperminéralisation modifie le contenu minéral *local*, et non la quantité minérale *globale* du squelette, appelée DMO. Lors du vieillissement, on observe simultanément une diminution de la DMO, c'est-à-dire une perte osseuse, et une augmentation de la minéralisation locale due au vieillissement du tissu.

Dans les modèles numériques d'os trabéculaire construits à partir de l'imagerie, deux méthodes sont couramment utilisées : soit la binarisation des images, ce qui revient à considérer le tissu comme un matériau homogène (Liu *et al.*, 2008; Van Der Linden *et al.*, 2001), soit la prise en compte du gradient de propriétés élastiques locales relié aux différents niveaux de gris (Homminga *et al.*, 2001; Ulrich *et al.*, 1998). Dans la seconde méthode, un gradient de minéralisation est considéré sans toutefois excéder les valeurs usuelles du tissu (1 à 20 GPa) et prendra ainsi en compte des rigidités locales plus importantes dues à l'hyperminéralisation.

Dans ce chapitre un modèle élément finis, dit *hétérogène*, d'os trabéculaire généré à partir d'acquisitions micro-tomographiques (μ CT, résolution $20\mu m$) a été développé, intégrant les hétérogénéités du tissu. Un fantôme étalon a été scanné sous μ CT afin de définir les propriétés élastiques locales. La réponse mécanique de ce modèle sera comparé au modèle dit *homogène*, dont le module d'Young est choisi homogène. Enfin, l'influence de la taille du maillage sur la réponse mécanique sera étudié dans une dernière partie. Dans les études qui seront présentées, j'étudierai de plus l'influence de l'hyperminéralisation sur le comportement mécanique local, qui peut être considérée comme précurseur de remodelage.

2.1 Matériel et méthode

2.1.1 Échantillon osseux et acquisitions micro-tomographiques

L'os étudié est prélevé sur une tête fémorale humaine (femme de 87 ans). Un échantillon de $10 \times 10 \times 10 \text{ mm}^3$ d'os trabéculaire a été extrait, puis nettoyé dans un bain d'eau (température 37°C), et enfin à l'air comprimé afin d'éliminer toute présence de moelle osseuse. Il a ensuite été scanné avec un micro-tomographe (modèle Skyscan 1172, résolution $20 \mu\text{m}$). Le fantôme dont la densité d'hydroxyapatite est de $1,75 \text{ g/cm}^3$, ce qui correspond à une densité physique de $2,17 \text{ g/cm}^3$, a été placé sous l'échantillon lors de l'acquisition μCT (figure 2.1). Ce fantôme représente le contenu minéral d'un os sain (sans hyperminéralisation), aussi bien d'un os cortical que trabéculaire. En effet, à l'échelle du tissu, le contenu minéral est équivalent dans les deux types d'os (Turner *et al.*, 1999). Ce fantôme sera utilisé comme étalon afin d'identifier le contenu minéral local, et définir les propriétés élastiques locales de l'échantillon.

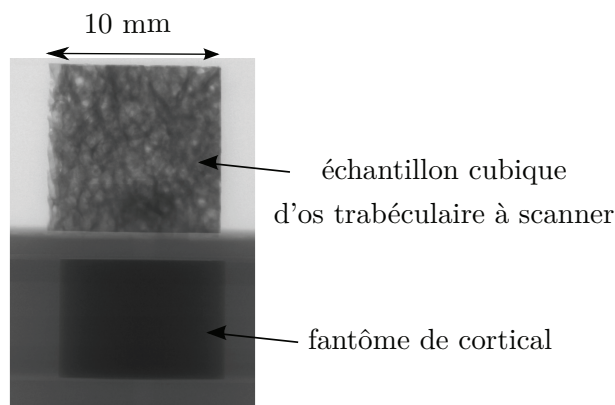


FIGURE 2.1 – Disposition de l'échantillon et du fantôme lors des acquisitions μCT

Après seuillage, plusieurs paramètres morphologiques ont été calculés par le logiciel SKYSCAN CT-Analyser (tableau 3.3)

BV/TV (%)	BS/BV (mm^{-1})	SMI	Tb,Th (mm)	Tb,N (mm^{-1})	Tb,Sp (mm)	DA
29.87	10.18	0.69	0.343	0.869	0.769	0.677

*BV/TV : Volume osseux/Volume total ; BS/BV : Surface osseuse/Volume osseux ; SMI : Structure Model Index
Tb,Th : Epaisseur moyenne des travées ; Tb,N : Nombre de travées ; Tb,Sp : Espace entre les travées ; DA : Degré d'anisotropie*

TABLE 2.1 – Quelques paramètres morphologiques de l'échantillon d'os trabéculaire micro-tomographié

2.1.2 Limitations de l'imagerie micro-tomographique

Les acquisitions issues de la micro-tomographie (polychromatiques) sont sujettes à des artefacts (Grosjean, 2008) appelés *durcissement du faisceau* (beam hardening) qui modifie l'atténuation du faisceau lors du franchissement de la matière, et fausse les résultats. Pour une même

image, une étude a comparé l'acquisition issue d'un μ CT et d'un synchrotron, car ce dernier qui utilise une source monochromatique n'est pas soumis à cet artefact (Kazakia *et al.*, 2008). Les résultats issus du synchrotron sont considérés comme "gold standard", c'est-à-dire comme références. Pour une même image, on remarque que le pic de niveau de gris, ou concentration en calcium dans le cas d'un échantillon osseux, est plus grand et moins large dans le cas du synchrotron (figure 2.2).

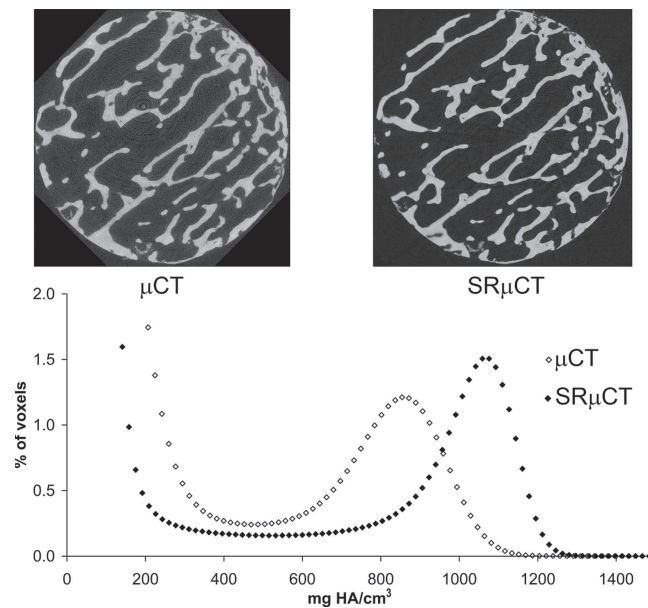


FIGURE 2.2 – Comparaison d'une même acquisition (en haut) de tête fémorale humaine issue du micro-tomographe (μ CT) et du synchrotron ($SR\mu$ CT) et de la distribution des niveaux de gris ou ici des concentrations en cristaux d'hydroxyapatite (en bas). D'après les travaux de Kazakia *et al.* (2008).

En terme de fraction osseuse (BV/TV) les deux méthodes d'imagerie donnent des résultats très similaires. Pour déterminer la microstructure d'un échantillon osseux, l'utilisation d'un μ CT est pertinente. Cependant, si le degré de minéralisation est étudié, alors le durcissement du faisceau peut fausser les résultats et donc leur interprétation. D'un point de vue physique cet artefact est dû au fait que les photons du faisceau à rayon X à plus faible énergie sont rapidement absorbés par le matériau rencontré par rapport aux photons à plus grande énergie. De ce fait, après le passage du matériau, il ne reste que les photons à énergie élevée, le faisceau devient alors "plus dur" (figure 2.3).

Pour minimiser cet artefact, il existe plusieurs outils tels que des filtres, des calibrations et des logiciels. Le filtre le plus simple consiste à "pré-durcir" le faisceau en plaçant une pièce plate métallique avant que le faisceau à rayon X n'atteigne le matériau à scanner. Pour la calibration, les constructeurs utilisent des fantômes de diamètres différents, ce qui permet de calibrer les détecteurs lors du scan de différentes parties du corps humain par exemple, et donc différentes épaisseurs.

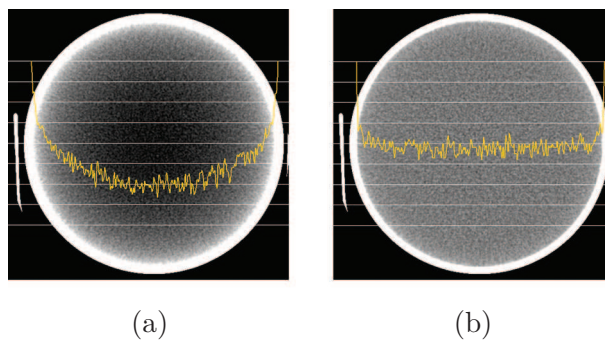


FIGURE 2.3 – Profils d'atténuation (courbes) obtenus lors des scans d'un fantôme, sans calibration (a) et avec correction de l'effet du durcissement du faisceau (b). D'après les travaux de Barrett & Keat (2004).

Dans le cadre de cette thèse, seules des acquisitions sur un μ CT ont pu être réalisées. Bien que le degré et la répartition de la minéralisation du tissu osseux soient des éléments principaux dans le modèle qui va être développé, on ne tiendra pas compte du durcissement du faisceau dans la suite de l'étude. On s'intéressera à la pertinence de la méthode et du concept, plutôt qu'aux valeurs numériques trouvées étant donnée l'exactitude du moyen d'imagerie utilisé.

2.1.3 Post-traitement des acquisitions micro-tomographiques

Les images issues des acquisitions μ CT présentent une large gamme de niveaux de gris, variant de 0 à 64633 *Hounsfield* (HU), unité des acquisitions micro-tomographiques. Le classement par ordre croissant de ces niveaux de gris a permis l'identification de deux principaux pics (figure 2.4) : le pic le plus élevé, correspond aux niveaux de gris du vide (arrière-plan), éventuellement de la moelle et des artefacts, alors que le pic de droite correspond aux niveaux de gris du tissu osseux. La valeur seuil, distinguant le vide du tissu, est choisie comme le niveau de gris moyen entre ces deux pics (Tassani *et al.*, 2011).

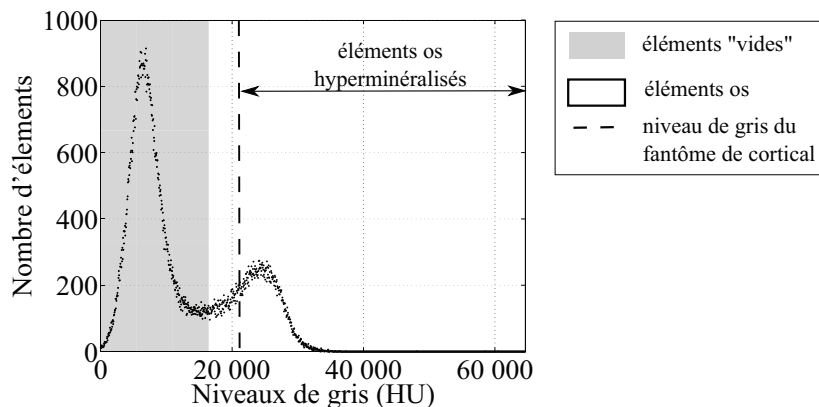


FIGURE 2.4 – Répartition des niveaux de gris après l'acquisition μ CT

La valeur du fantôme est représentée par un trait vertical discontinu sur la figure 2.4. On remarque qu'elle ne correspond pas à la valeur maximale du pic de niveau de gris du tissu. Cela signifie que dans l'échantillon étudié, une majorité du tissu possède un contenu minéral supérieur au contenu minéral étalon : plus de 70% du volume pourra alors être considéré comme hyperminéralisé. La figure 2.5 présente une même image pour différentes valeurs de seuillage : sans seuillage (a), après suppression de l'arrière plan et des éventuels artefacts (b) et enfin en conservant uniquement les éléments hyperminéralisés (c). On remarque que la majorité du tissu semble hyperminéralisée. Toutefois il faut faire attention à l'interprétation de ces résultats car les mêmes résultats issus d'un synchrotron donneraient sûrement une gamme de valeur moins étendue (Cf paragraphe précédent).

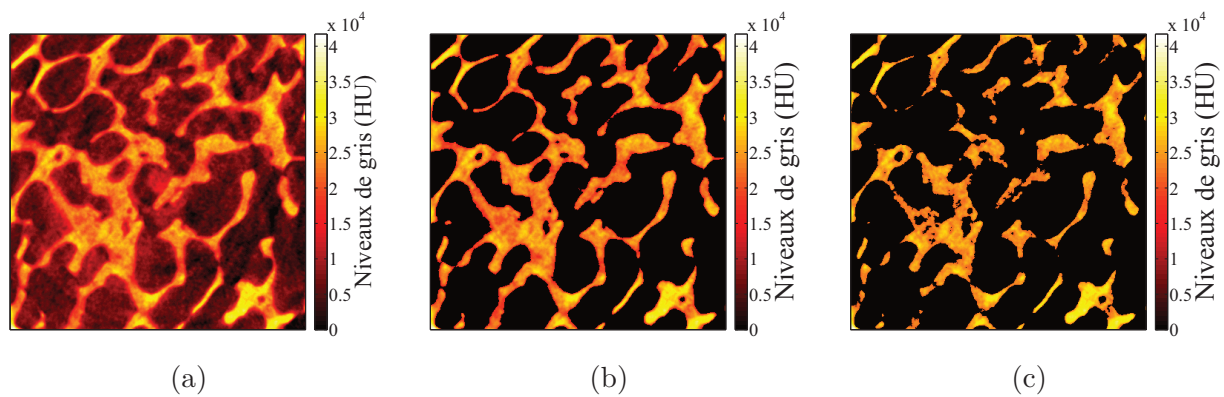


FIGURE 2.5 – Distribution des niveaux de gris sur image brute (a), seuillée (b) et juste avec les éléments hyperminéralisés (c) (taille image $8 \times 8 \text{ mm}^2$)

2.2 Étude de l'influence des hétérogénéités sur le comportement mécanique de la microstructure

2.2.1 Modèle éléments finis

Un modèle éléments finis a été généré à partir du scan de l'échantillon osseux. En raison des limites numériques, seul un volume de $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$ de l'échantillon a été reconstruit, en convertissant directement les voxels en éléments hexaédriques (éléments de $20 \mu\text{m}$ de côté). Pour affecter les propriétés élastiques locales il existe différents types de lois puissances :

- des lois qui relient la rigidité directement aux niveaux de gris (Homminga *et al.*, 2001; Ulrich *et al.*, 1998),
- des lois qui relient la rigidité à la concentration en minéraux (*HA* ou cristaux d'hydroxyapatite) en supposant que cette dernière soit linéairement corrélée aux niveaux de gris (Gross *et al.*, 2012).

Dans le cadre de ces travaux, j'ai décidé d'utiliser la loi puissance décrite dans les travaux de Homminga *et al.* (2001). Les éléments "vides" ont été enlevés puisque le but de l'étude est de

caractériser la microstructure osseuse seule. Les propriétés matériaux locales sont supposées élastiques linéaires isotropes. Pour chaque élément, le coefficient de Poisson du tissu osseux vaut 0,3 et le module d'Young est défini par l'équation suivante :

$$E_{element} = E_{max}(GV_{element})^\gamma \quad (2.1)$$

avec $GV_{element}$ le niveau de gris normalisé de l'élément et γ une constante valant 1,5. E_{max} est déterminé à partir de l'équation (2.1), tel que $E_{element} = E_{cort}$ lorsque $GV_{element} = GV_{cort}$, avec E_{cort} le module d'Young de l'os cortical défini expérimentalement par nano-indentation et valant 19 GPa (Turner *et al.*, 1999; Hoc *et al.*, 2006) et GV_{cort} le niveau de gris normalisé du fantôme. Alors que certaines études relient la conc

Les modules d'Young identifiés varient de 13 à 40 GPa, sachant que Zebaze *et al.* (2011) ont trouvé des rigidités locales variant de 15 à 30 GPa lors de mesures par nanoindentation. Lorsque l'on classe les éléments par ordre croissant de leur module d'Young, on remarque qu'un maximum d'éléments possèdent un module d'Young de 23 GPa (figure 2.6).

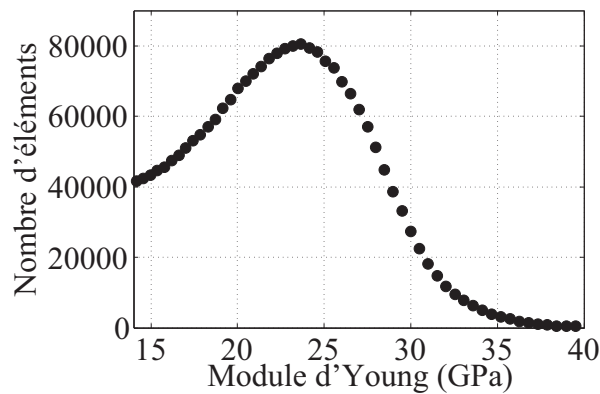


FIGURE 2.6 – Nombre d'éléments en fonction de leur module d'Young après reconstruction et affectation des propriétés mécaniques locales de l'échantillon de trabéculaire

Afin d'étudier l'influence de l'hétérogénéité des propriétés mécaniques locales, un modèle éléments finis avec un matériau constant a été défini à partir de la même microstructure. Tous les éléments possèdent un coefficient de Poisson de 0,3 et un module d'Young de 19 GPa (Hoc *et al.*, 2006).

Après reconstruction des modèles homogène et hétérogène, on observe que les zones hyperminéralisées sont situées à l'intérieur des travées (figure 2.7 (b)). Comme le remodelage de l'os trabéculaire se fait par la surface, il est cohérent que le tissu le plus minéralisé, mais aussi le plus âgé, se situe à l'intérieur de la matrice.

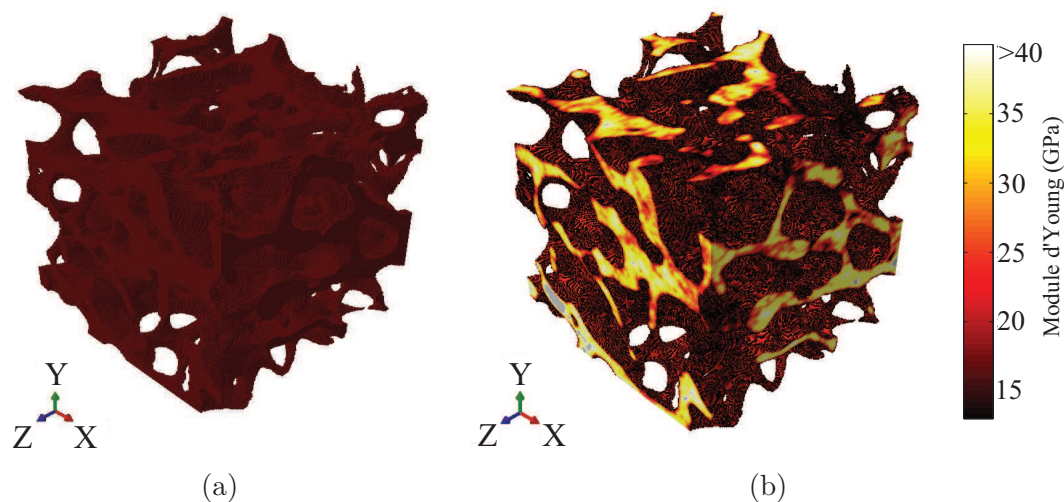


FIGURE 2.7 – Répartition des modules d'Young locaux dans le modèle homogène (a) et hétérogène (b) après reconstitution et affectation des propriétés mécaniques locales

2.2.2 Analyses éléments finis

Définition des conditions aux limites

Trois essais de compression, dont les axes de chargement sont normaux à chaque face de l'échantillon, ont été simulés (figure 2.8 (a)). Un déplacement a été appliqué, telle que la déformation globale de l'échantillon soit de $-0,3\%$. Les noeuds des faces opposées à l'application du chargement, ont un déplacement nul suivant l'axe de chargement. Un noeud a été encastré afin d'empêcher le glissement de la structure (figure 2.8 (b)).

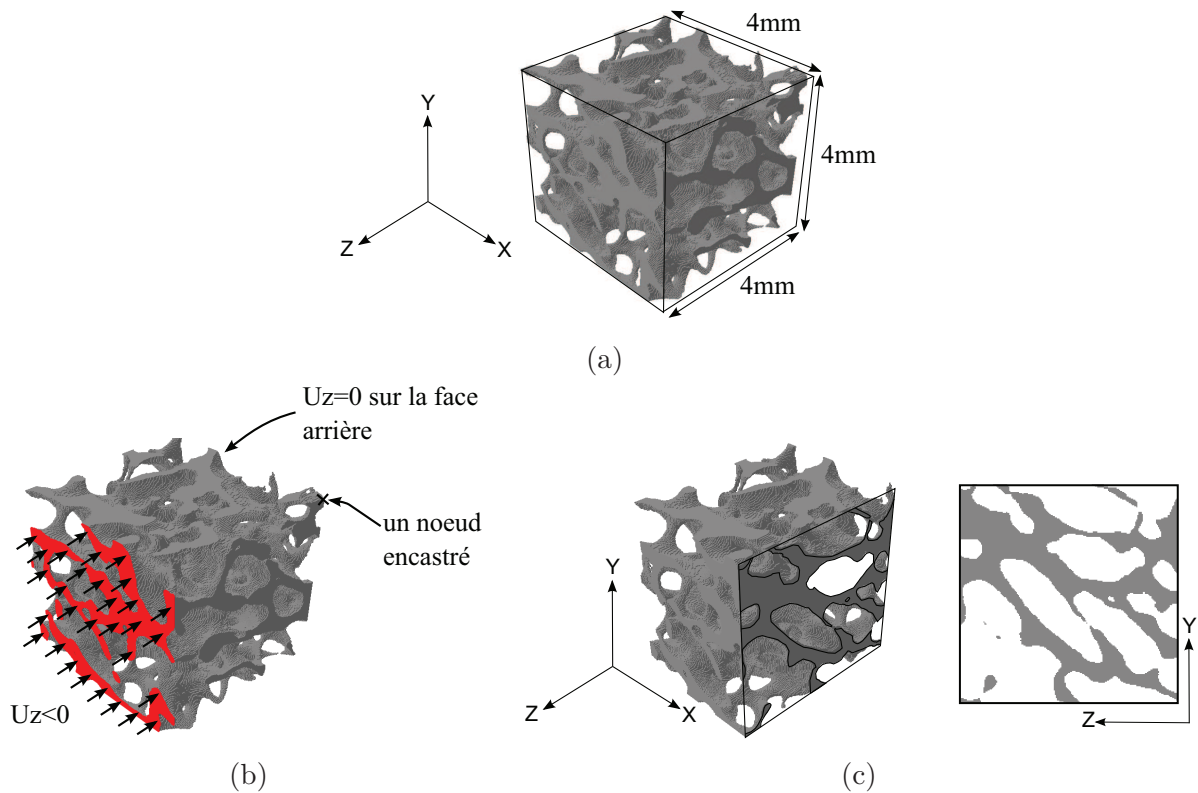


FIGURE 2.8 – Définitions des axes de l'échantillon (a), des conditions aux limites lors de l'essai de compression suivant $\vec{z}$ (b) et d'une coupe utilisée dans la suite du chapitre (c)

Post-traitement

Pour déterminer les propriétés élastiques apparentes E_x , E_y et E_z , selon les normales de l'échantillon, les valeurs des réactions aux noeuds ont été identifiées. Les valeurs d'énergie de déformation élastique locale, ainsi que les contraintes de von Mises ont aussi été comparées dans le cas homogène et hétérogène. Les simulations ont été réalisées avec le logiciel Abaqus 6.11, avec un processeur de 2.80GHz et 48Go RAM. L'algorithme de la méthode est schématisée figure 2.9.

2.2.3 Résultats

Les propriétés élastiques apparentes

Dans le modèle hétérogène, les rigidités élastiques apparentes globales sont supérieures à celles identifiées dans le modèle homogène. Ces résultats corroborent des résultats expérimentaux où il a été montré que l'hyperminéralisation tend à rigidifier une microstructure (Follet *et al.*, 2004). Néanmoins, la différence moyenne des rigidités élastiques apparentes dans le modèle hétérogène et homogène ne dépasse pas les 10%. Cela signifie que le comportement global de l'os trabéculaire est peu affecté par l'hétérogénéité locale du tissu et semble plus résulter d'un effet de structure. Ce constat a été aussi fait à partir d'études utilisant des données issues d'un synchrotron (Gross *et al.*, 2012). Selon cette étude, l'hétérogénéité de la minéralisation influence à 2% seulement les rigidités apparentes de l'os trabéculaire comparé à un cas homogène. De plus, la taille des hétérogénéités semble trop petite pour influencer le comportement de l'échantillon (4mm) car elle est inférieure à la taille d'une travée ($< 300\mu m$).

	Modèle homogène taille voxel = $20\mu m$	Modèle hétérogène taille voxel = $20\mu m$
Ex (MPa)	1138	1223
Ey (MPa)	1286	1374
Ez (MPa)	1682	1852

TABLE 2.2 – Module d'Young apparents calculés pour le modèle homogène et hétérogène

La répartition des contraintes de von Mises

La distribution des contraintes de von Mises est similaire dans les deux modèles (figure 2.10). Toutefois la contrainte maximale est supérieure dans le modèle homogène. Sur ce même site, l'énergie de déformation élastique (w) est cependant supérieure dans le modèle hétérogène.

Étude de l'énergie de déformation élastique globale

La figure 2.11 illustre la répartition de l'énergie de déformation élastique, dans une coupe lors d'un essai de compression suivant l'axe $\vec{z}$ (horizontal) dans les deux modèles. Cette énergie sera notée pour le modèle homogène et hétérogène, respectivement w_{hom} et w_{het} .

Comme les amplitudes de ces valeurs sont faibles, visuellement ces distributions semblent similaires. Cependant, lorsque l'on somme l'énergie de déformation sur tout le volume, celle-ci est supérieure dans le modèle hétérogène, et l'écart défini par l'équation 2.2 est de 9,3% par rapport au modèle homogène. Il semblerait donc que la microstructure hétérogène se déforme

plus pour une même sollicitation, comparé au modèle homogène.

$$ecart = \frac{|w_{het} - w_{hom}|}{w_{het}} \times 100 \quad (2.2)$$

Étude de l'énergie de déformation élastique locale : identification des sites de remodelage

Lorsque la déformation de la matrice osseuse est trop importante, du tissu osseux est apposé afin de réduire l'intensité du flux dans le réseau de canalicules (Burger & Klein-Nulend, 1999). Pour localiser ces zones, et les comparer dans les cas homogène et hétérogène, un critère en énergie de déformation a été établi. Ces zones qu'on nommera *sites d'apposition*, sont définies telle que l'énergie de déformation locale y dépasse une valeur seuil définie par :

$$w_{app} = \frac{1}{2} E_{os} \varepsilon_{app}^2 \quad \text{avec} \quad E_{os} = 19GPa \quad \text{et} \quad \varepsilon_{app} = 3000\mu\varepsilon \quad (2.3)$$

Avec ε_{app} la déformation seuil définie dans la littérature (Frost, 1987), et E_{os} le module d'Young local de l'os trabéculaire.

La figure 2.12 (a) est seuillée afin de ne conserver que les sites où l'énergie de déformation est telle que $w \geq w_{app}$ (figure 2.12 (b)). Grâce à un outil de Matlab, ces sites sont localisés et leur surface est calculée (figure 2.12 (c)).

Le seuillage et l'identification des sites sont réalisés pour toutes les coupes des modèles homogène et hétérogène. La localisation des sites d'apposition est quasiment identique dans les deux modèles, toutefois les sites sont plus étendus dans le modèle hétérogène (figure 2.13). Étant donné que chez un individu sain, seul 7% de l'os est en cours de remodelage (Cowin, 2001), tous ces sites ne peuvent initier le remodelage simultanément. On fait l'hypothèse que ce sont les sites les plus grands, en terme de surface, qui seraient remodelés. Ainsi, on définit arbitrairement un paramètre S_0 , qui correspond à la surface minimale qui initierait le remodelage. Sur la figure 2.13 sont entourés uniquement les sites d'apposition dont la surface est supérieure ou égale à S_0 . Dans cette coupe, pour une même valeur de S_0 , le modèle hétérogène présente 10 sites de remodelage contre 5 dans le modèle homogène.

En sommant la totalité de ces surfaces dans tout le volume, on en déduit la surface totale d'apposition. La figure 2.14 présente l'évolution de cette quantité en fonction de différentes valeurs de S_0 . On constate que l'écart commise lorsque l'on néglige les hétérogénéités du tissu est presque constante et vaut 18,6%. Négliger les hétérogénéités du tissu osseux revient à sous-estimer le nombre de sites d'apposition.

De la même façon, on identifie les *sites de résorption* qui correspondent aux zones où la déformation est en dessous de $100\mu\varepsilon$ (Frost, 1987). Ces zones sont définies telle que l'énergie de déformation locale, notée w , soit en dessous d'une valeur seuil définie par :

$$w_{res} = \frac{1}{2} E_{os} \varepsilon_{res}^2 \quad \text{avec} \quad E_{os} = 19GPa \quad \text{et} \quad \varepsilon_{res} = 100\mu\varepsilon \quad (2.4)$$

Contrairement aux sites d'apposition, les résultats indiquent que la quantité de sites de résorption est similaire dans les deux modèles. En effet, la surface totale de sites de résorption diffère de moins de 2% seulement entre les deux modèles.

Pour résumer, les distributions des sites de résorption et d'apposition pour le modèle hétérogène et homogène ont été tracées figure 2.15. On remarque une bonne adéquation concernant les sites de résorption ($w \leq w_{res}$), alors que les pour les sites d'apposition ($w \geq w_{max}$) le nombre de sites diffère de manière significative entre le modèle hétérogène et homogène. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'hétérogénéité des propriétés locales influe considérablement le comportement mécanique locale, notamment dans les zones très sollicitées. À l'inverse, la taille des hétérogénéité est trop petite pour modifier le comportement mécanique globale de la microstructure.

2.2.4 Conclusion

L'étude de l'influence des hétérogénéités du matériau sur le comportement mécanique a montré que lorsque l'on considère le tissu comme homogène, on sous-estime d'environ 10% la rigidité globale de la microstructure. Toutefois la distribution des contraintes de von Mises et des déformations sont similaires dans les deux modèles. Ces résultats permettent d'affirmer que le comportement de la microstructure dépend essentiellement de son architecture. L'hétérogénéité due à la minéralisation n'influe que très le comportement mécanique globale car la taille des hétérogénéités est petite comparée au volume de la microstructure.

Lorsque l'on s'intéresse aux valeurs de l'énergie de déformation élastique locale, on s'aperçoit que le modèle homogène sous-estime les sites d'apposition ($w \geq w_{app}$) d'environ 18%, alors que pour les sites de résorption ($w \leq w_{res}$) les résultats sont similaires dans les deux modèles. C'est pourquoi la prise en compte des hétérogénéités du matériau dans un modèle de remodelage peut avoir un effet non négligeable si l'apposition de tissu dépend d'un critère mécanique.

2.3 Étude de l'influence de la taille du maillage

Le modèle initial est constitué de 8 millions d'éléments (200x200x200 voxels), or numériquement il est difficile d'envisager des calculs itératifs (exemple : simulation de remodelage sur plusieurs dizaines d'années) avec autant de degrés de liberté sans passer par des supers calculateurs. Ainsi l'utilisation de voxels numériques de plus grande taille est envisagée afin de réduire les temps de calculs. L'objectif de ce paragraphe est de quantifier l'écart commis entre l'utilisation de la géométrie initiale et la géométrie dite "dégradée".

2.3.1 Principe

À partir de la reconstruction du volume de l'échantillon scanné, des nouveaux voxels numériques, dits *voxels dégradés*, sont construits à partir de ceux issus de la mesure physique,

appelés *voxels initiaux*. Dans la suite du manuscrit le terme voxel signifiera voxel dégradé, sinon la terminologie *voxel initial* sera précisée. Les voxels sont construits en regroupant de manière régulière les voxels initiaux par paquets de 8, 27, 64 et 125. Sur la figure 2.16, les nouveaux voxels, notés n^m , sont composés de $m \times m \times m$ voxels initiaux, avec m une constante qu'on appellera *paramètre de dégradation*. Plus le paramètre de dégradation m est important, plus la géométrie de la microstructure est dégradée comme l'illustre la figure 2.17.

Le niveau de gris de chaque voxel est la moyenne des niveaux de gris des voxels initiaux qu'il contient. La figure 2.18 illustre les différentes cartographies de module d'Young pour une même coupe de l'échantillon, pour différents paramètres de dégradation. On remarque qu'en moyenne, les valeurs maximales diminuent lorsque la taille du voxel augmente. Ceci est cohérent puisque la moyenne des niveaux de gris se fait sur une plus grande quantité de voxels : pour les voxels de $120\mu m$, l'image 2D représente la moyenne des niveaux de gris sur six couches de voxels.

2.3.2 Études numériques

Des essais de compressions numériques sont réalisés sur les microstructures plus ou moins dégradées. Les modules d'Young apparents, ainsi que le nombre de sites d'apposition seront comparés pour plusieurs valeurs de dégradation.

2.3.3 Résultats

L'écart moyen sur les modules d'Young apparents, ainsi que sur la surface totale de sites d'apposition augmentent lorsque la taille des voxels augmente (figure 2.19 et 2.20). À l'inverse, le nombre d'éléments ainsi que le temps de calcul CPU diminuent considérablement lorsque la taille de voxels augmente.

2.3.4 Conclusion

Pour modéliser des phénomènes à l'échelle cellulaire, l'utilisation de voxel de 20 à $50\mu m$ (taille d'un ostéoblaste) est nécessaire. L'étude sur l'influence de la taille du maillage indique que l'utilisation de modèle avec des voxels inférieurs à $60\mu m$ donnent de bons résultats en terme de quantification de la surface de remodelage. En effet, pour ces modèles l'erreur reste inférieure à 2%. Au contraire, considérer un modèle avec des voxels de $80\mu m$ de côté conduit à une erreur supérieure à 20%. De plus l'erreur moyenne sur les modules d'Young apparent est inférieure à 10%. En conclusion, l'utilisation d'un modèle hétérogène dont le maillage vaut $60\mu m$, semble adéquat pour modéliser le remodelage osseux.

2.4 Conclusion

Un modèle numérique d'os trabéculaire humain, issu de la reconstruction d'imagerie μCT a été ici présenté. L'étude des niveaux de gris a révélé que plus de 70% des éléments ont un

niveau de gris supérieur à un fantôme de cortical étalon. En supposant qu'à ce niveau de gris, corresponde un module d'Young local de 19 GPa, le modèle hétérogène construit possède alors des rigidités élastiques locales qui varient de 13 à 40 GPa. Un maximum d'éléments possède un module d'Young de 23 GPa .

Si seul le comportement mécanique global de la microstructure est étudié, la considération de l'hétérogénéité du tissu peut s'avérer inutile car les résultats en terme de rigidité apparente diffèrent de moins de 10%. La microstructure semble jouer un rôle prépondérant dans la réponse mécanique de l'échantillon, car la taille des hétérogénéités est trop petite pour influencer celle-ci. Cependant, si les valeurs d'énergie de déformation sont considérées comme critère de remodelage local, un modèle homogène tend à sous-estimer les sites éventuels d'apposition de 18%.

L'utilisation de voxels de $60\mu m$ afin de modéliser des phénomènes à l'échelle cellulaire semble pertinente à l'issu des résultats trouvés. L'erreur sur les surfaces de remodelage est inférieure à 2%, alors que le temps de calculs décroît de 10 heures (pour voxels de $20\mu m$) à 2 minutes (pour voxels de $60\mu m$) .

Dans le cadre de la modélisation du processus de remodelage osseux, il serait intéressant de considérer les sites hyperminéralisés comme précurseurs. En effet, ces sites sont les plus âgés et fragiles, et concentrent les fissures qui peuvent éventuellement initier le remodelage (Vajda & Bloebaum, 1999).

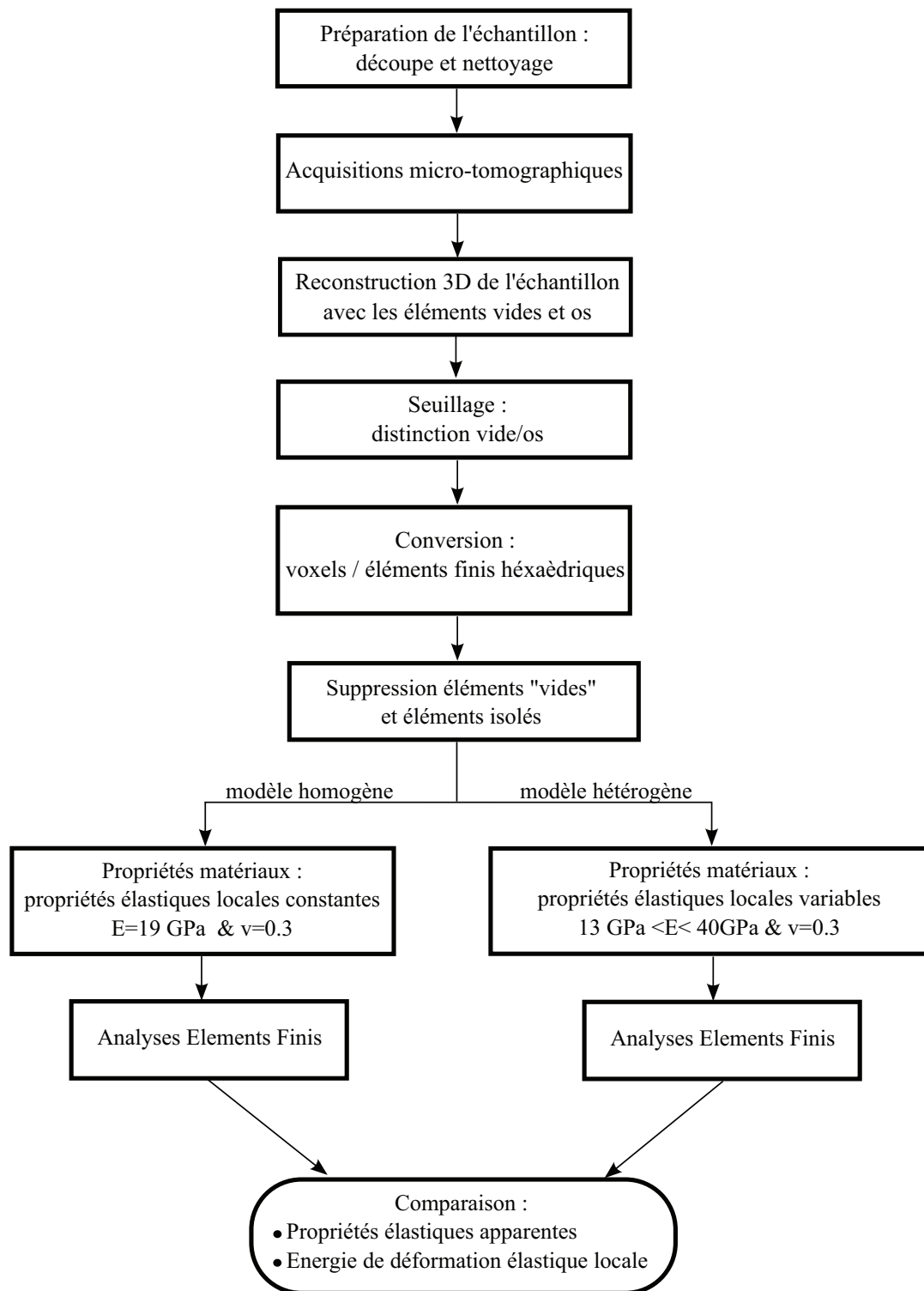


FIGURE 2.9 – Schématisation de la méthode depuis la préparation de l'échantillon jusqu'au post-traitement des analyses éléments finis

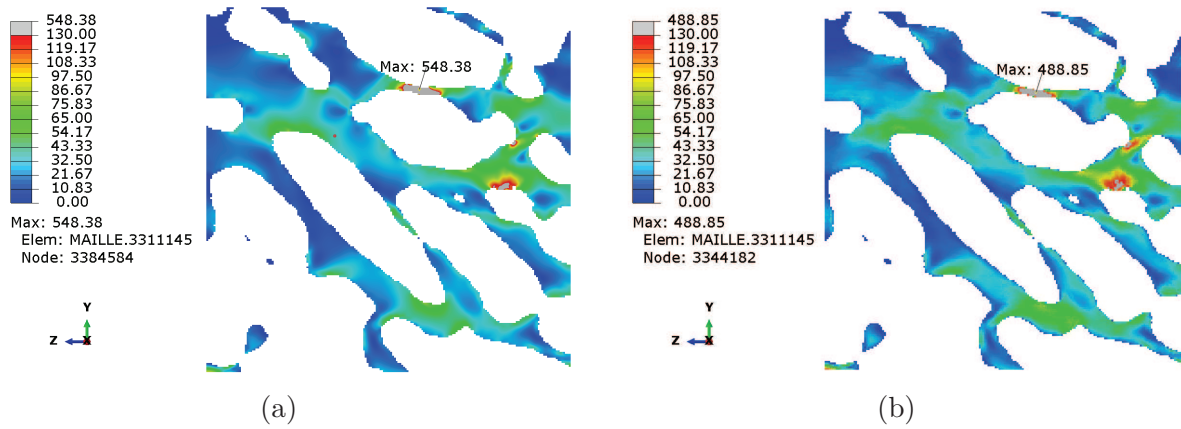


FIGURE 2.10 – Distribution des contraintes de von Mises dans une section, lors d'un essai de compression suivant $\vec{z}$ dans le modèle homogène (a) et hétérogène (b)

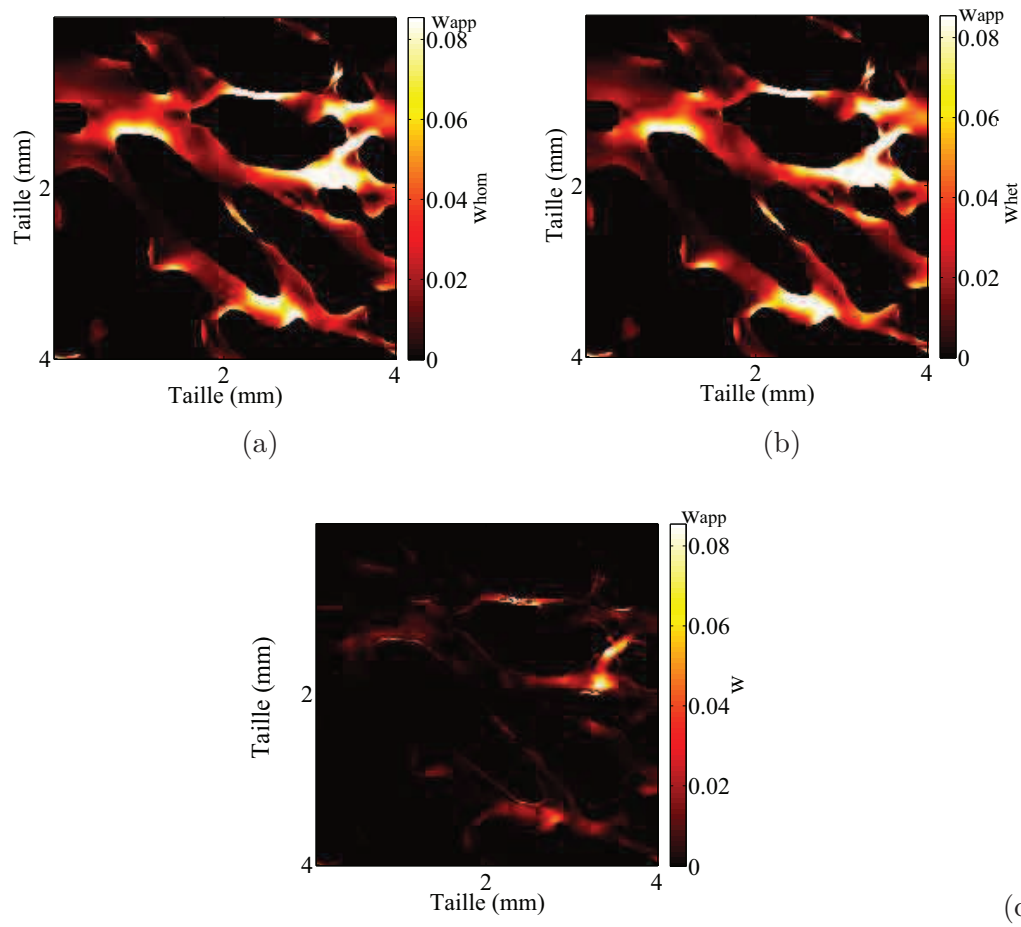


FIGURE 2.11 – Distribution de l'énergie de déformation élastique, dans une section, lors d'un essai de compression suivant $\vec{z}$ (axe horizontal) dans le modèle homogène (a) et hétérogène (b), et différence des deux modèles (c)

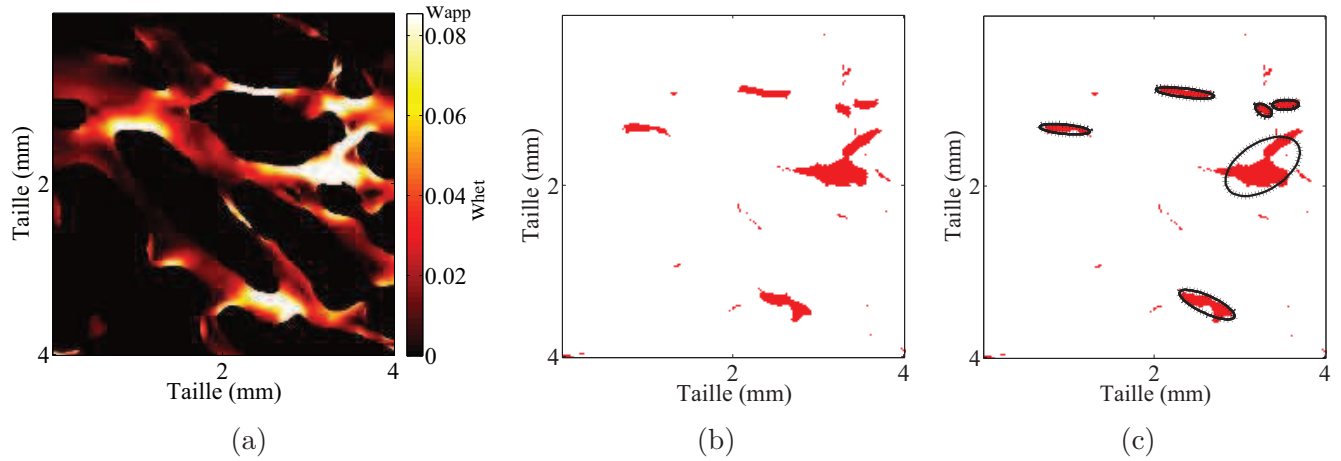


FIGURE 2.12 – Répartition énergie de déformation (a), seuillage tel que $w \geq w_{app}$ (b), localisation de la position et de la surface des sites d'apposition (c)

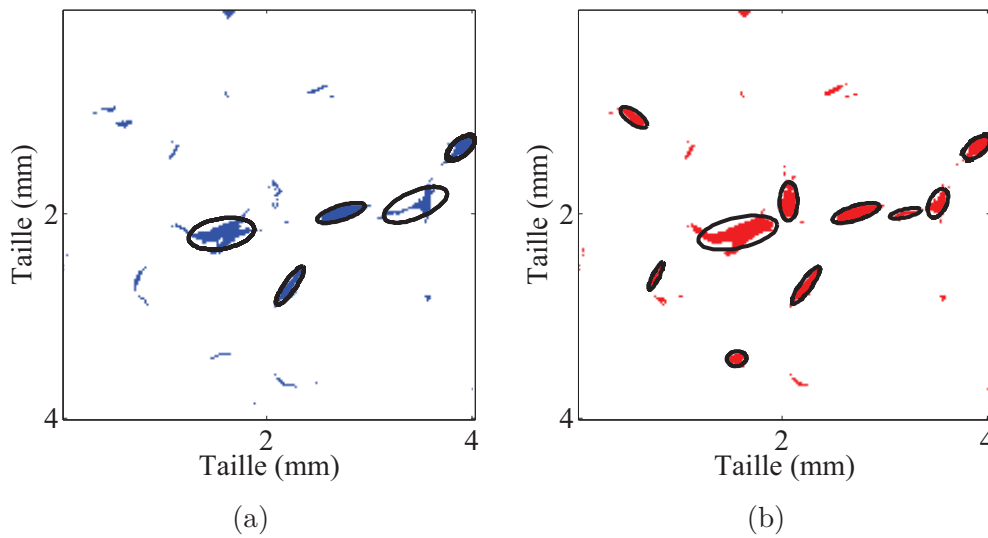


FIGURE 2.13 – Répartition des sites d'apposition (entourés) dans une section lors d'un essai de compression suivant $\vec{z}$ dans le modèle homogène (a) et hétérogène (b). Pour un même paramètre S_0 , le modèle hétérogène présente deux fois plus de sites de remodelage.

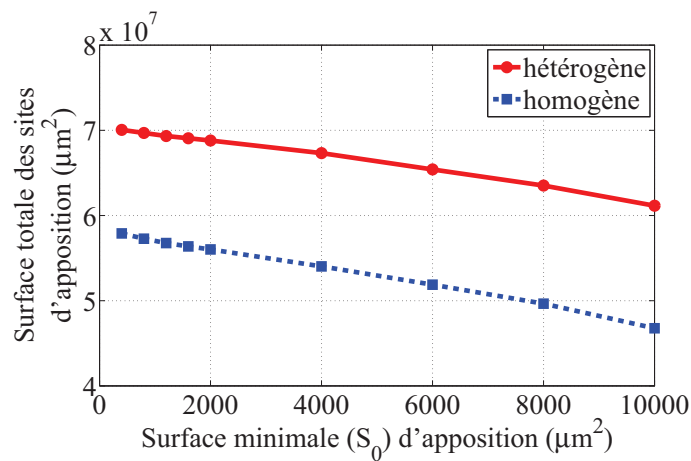


FIGURE 2.14 – Évolution de la surface totale des sites d'apposition en fonction de S_0 dans les modèles homogène et hétérogène

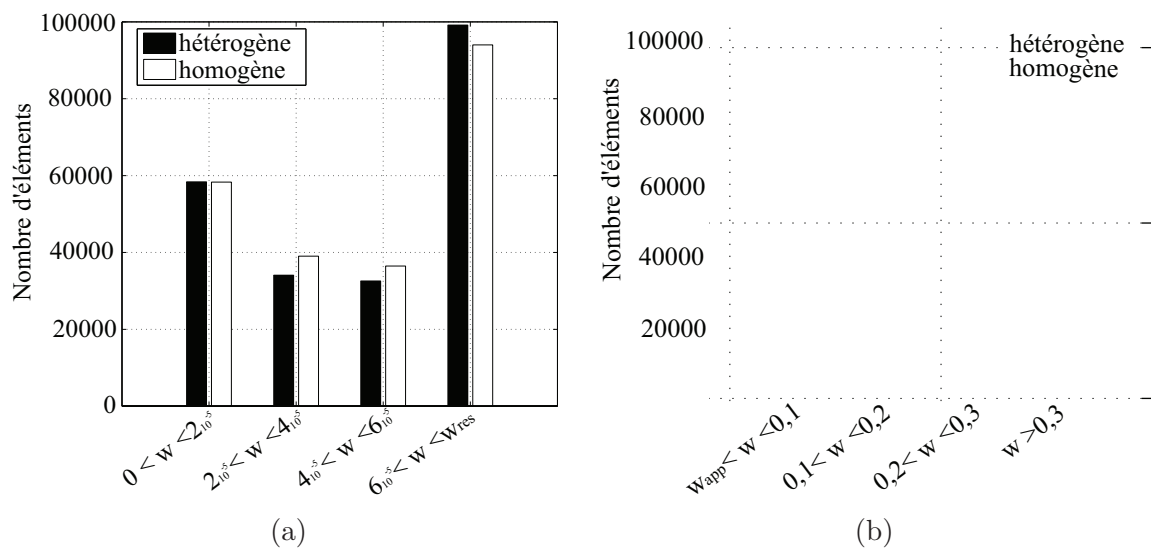


FIGURE 2.15 – Distribution de l'énergie de déformation élastique dans tout l'échantillon, lors d'un essai de compression suivant $\vec{z}$ (axe horizontal) pour les sites de résorption (a) et d'apposition (b)

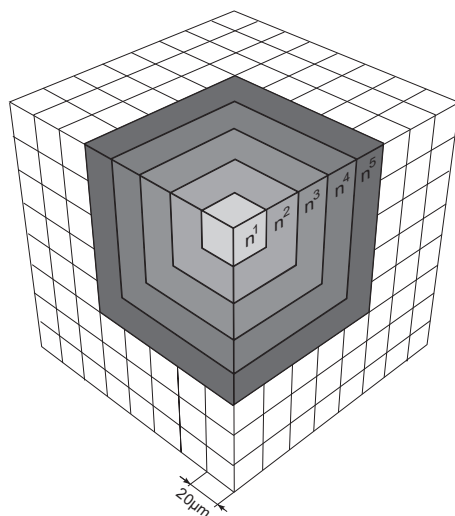


FIGURE 2.16 – Principe de la méthode de grossissement : n^m contient $m \times m \times m$ voxels de $20\mu m$

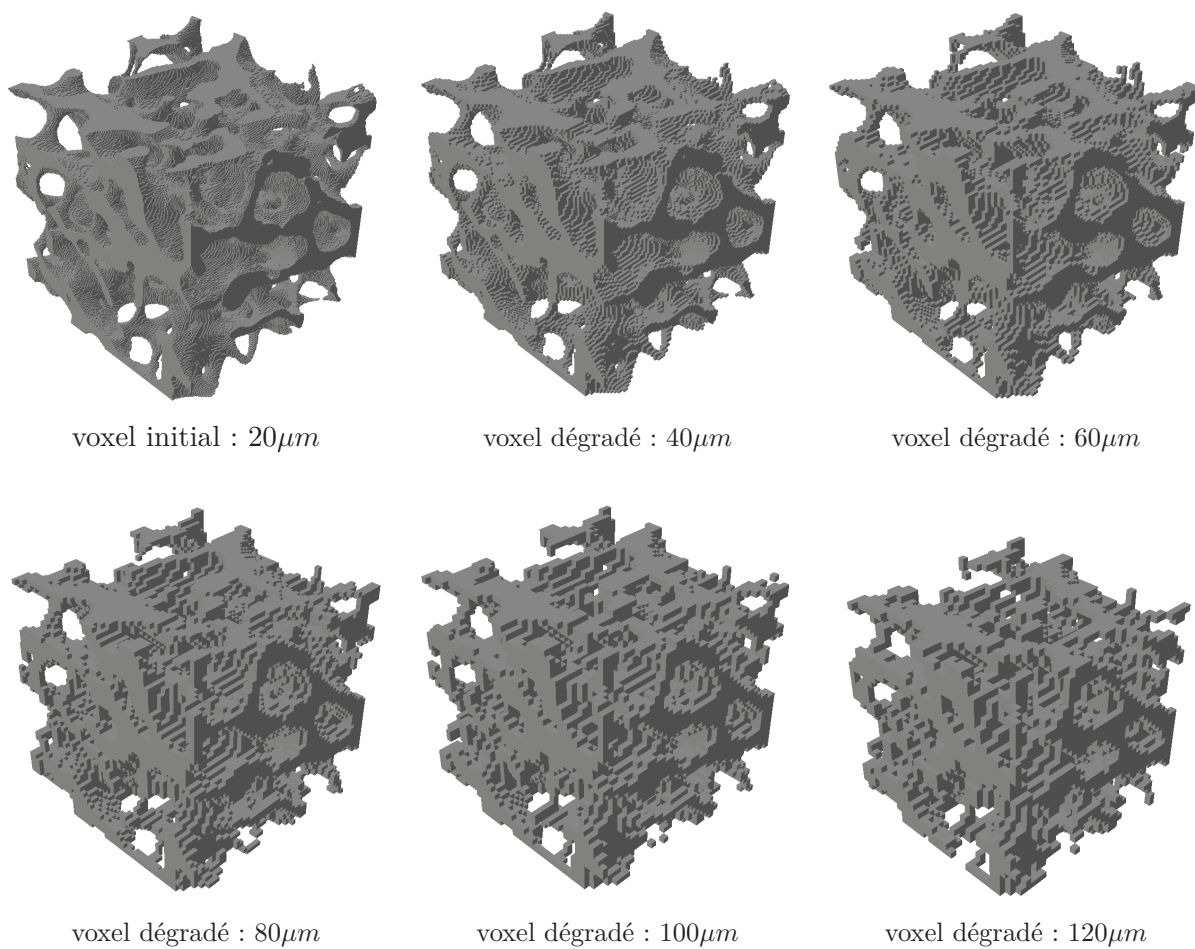


FIGURE 2.17 – Modèles numériques d'os trabéculaire de $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$ pour différentes valeurs de dégradation

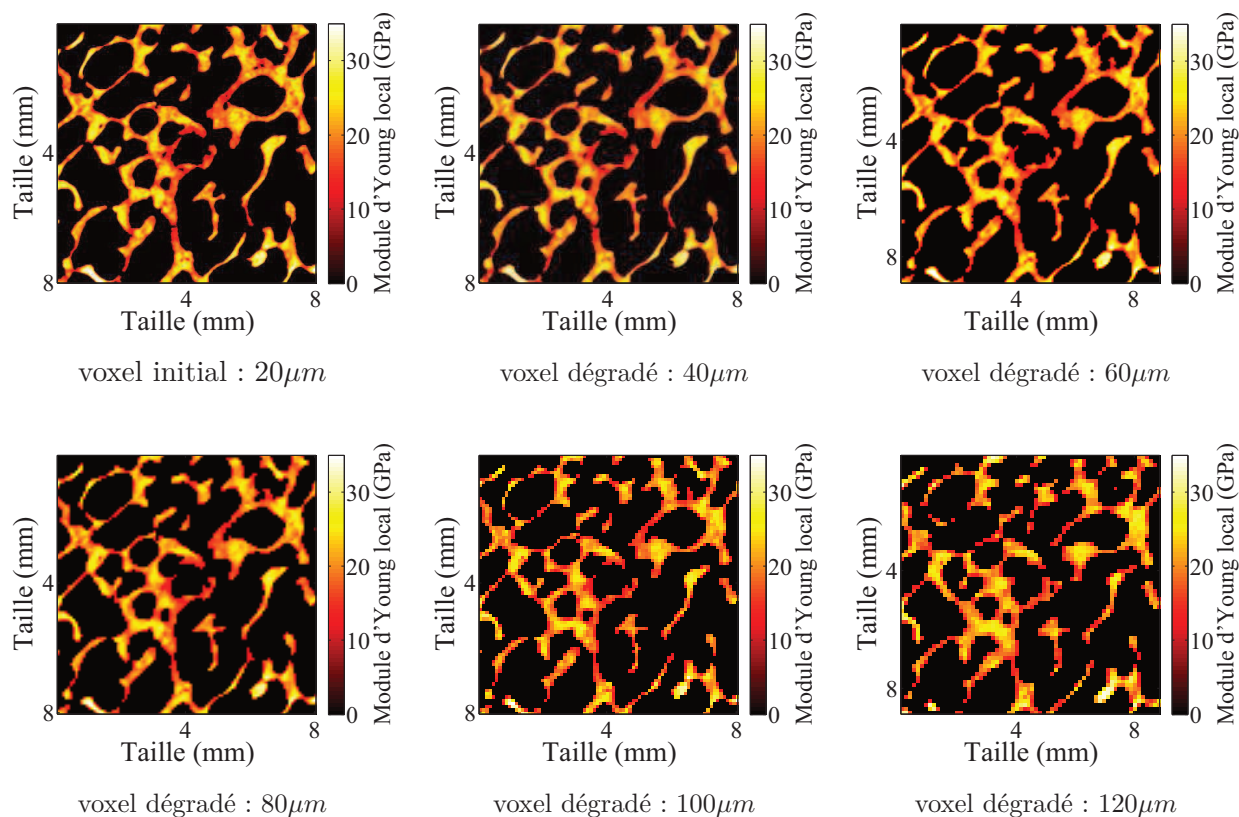


FIGURE 2.18 – Distribution des modules d'Young locaux pour une coupe de l'échantillon osseux ($8 \times 8 \text{ mm}^2$) pour différentes tailles de voxels

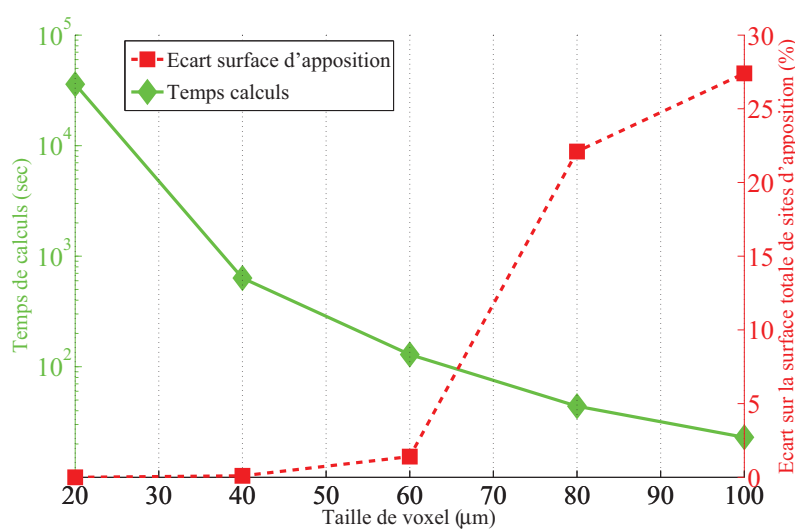


FIGURE 2.19 – Évolution de l'écart sur la surface totale de remodelage, et du temps de calcul en fonction de la taille du maillage

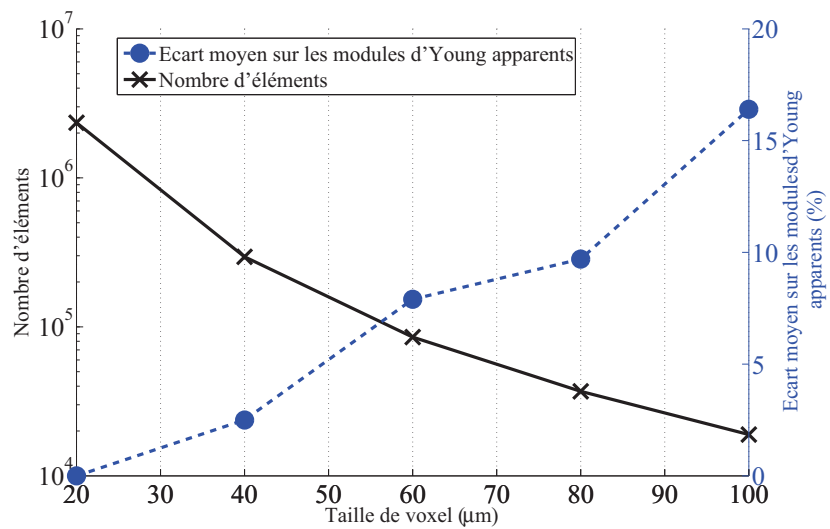


FIGURE 2.20 – Évolution de l'écart sur les modules d'Young apparents, et du nombre d'éléments en fonction de la taille du maillage

Chapitre 3

Modélisations de l'évolution du tissu osseux au cours du temps

3.1 Introduction

De nombreux modèles intégrant les processus cellulaires de remodelage (fréquence d'activation, profondeur de lacunes, balance négative) ont été développés afin de prédire l'évolution d'une microstructure trabéculaire avec des pas de temps réalistes (Müller, 2005; Liu *et al.*, 2008; Van Der Linden *et al.*, 2003). Toutefois, dans ces modèles, la localisation des sites de remodelage est aléatoire, et des cas pathologiques liés à l'environnement mécanique, tel qu'un alitement, ne sont étudiés. D'autres modèles qui considèrent des critères mécaniques d'adaptation ont été aussi mis au point. Néanmoins, la microstructure n'évolue plus ou très peu lorsqu'elle a atteint son état "optimal" (Ruimerman *et al.*, 2005; Tsubota *et al.*, 2009).

Pour dépasser ces limites, un nouveau modèle de remodelage et d'adaptation d'os trabéculaire, qui s'appuie sur le modèle hétérogène réel (développé chapitre 2) est proposé. En faisant l'hypothèse que le remodelage a pour seul but de renouveler les sites les plus âgés, qui cumulent aussi le plus de microfissures, sont dits hyperminéralisés et seront considérés comme précurseurs de remodelage. Cet endommagement diminuerait les signaux inhibiteurs émis par les ostéocytes vers les cellules bordantes, ce qui aurait pour conséquence d'initier la résorption. Cette hypothèse ne permet pas de simuler des cas de carence calcique par exemple, car les processus d'initiation de la résorption ne sont peut être pas les mêmes que dans le cas de remodelage chez un individu sain. Toutefois, cette hypothèse permettra de simuler dans une première approche un cas de vieillissement sain.

En ce qui concerne l'adaptation du tissu, des critères mécaniques basés sur la théorie de Frost seront utilisés (Frost, 1987). Les deux approches couplées, permettront de simuler les modifications architecturales ainsi que les variations des propriétés matériaux locales d'une structure trabéculaire en se basant sur des processus cellulaires purement biologiques et/ou stimulés mécaniquement.

3.2 Modélisation du remodelage

3.2.1 Hypothèses

Le remodelage permet notamment de préserver les propriétés mécaniques du tissu en le renouvelant régulièrement, mais il permet aussi de réguler le taux de calcium dans le corps humain (Cf chapitre 1). Dans ces travaux, on considère que dans un cas de vieillissement non pathologique, le chargement mécanique ne varie pas ou très peu au cours du temps. De ce fait, les paramètres de remodelage choisis (fréquence d'activation, profondeur de lacune, balance négative) intègrent un chargement mécanique constant, et sont donc supposés comme étant invariants au cours du temps.

Le vieillissement du tissu se traduit, d'un point de vue biologique, entre autres, par une augmentation de la quantité minérale (minéralisation secondaire ou hyperminéralisation) et par une altération des fibres de collagène. Pour étudier seulement l'influence de la minéralisation sur le remodelage, on fait l'hypothèse que le collagène ne se dégrade pas, et que les minéraux modifient uniquement les propriétés élastiques locales. De ce fait, le vieillissement se traduira dans le modèle par une augmentation du module d'Young local, alors que le coefficient de Poisson restera constant et égal à 0,3.

La résorption de travées et l'apposition de nouveau tissu seront modélisées numériquement respectivement par une suppression ou un ajout d'éléments du maillage. Toutefois, lorsque l'épaisseur du tissu à supprimer ou à apposer est inférieure à la taille d'un élément ($60 \mu m$), cette modification géométrique se traduira dans le modèle par une variation du module d'Young local (figure 3.1).

Ces éléments mixtes (os/vide) possèdent un module d'Young E , dont la valeur peut varier de E_{min} à E_{cort} , qui est proportionnel à la quantité d'os contenue dans l'élément (figure 3.2). E_{min} est la valeur minimale déterminée après seuillage des images μCT , soit 11 GPa. Pour les éléments mixtes, on fait l'hypothèse que le module d'Young de la partie os de l'élément est constant et vaut $E_{cort} = 19 GPa$. Cette simplification évite la présence d'éléments mixtes hyperminéralisés. Dans ce travail, on fera, en première approche, l'hypothèse d'un comportement élastique linéaire isotrope pour le tissu osseux.

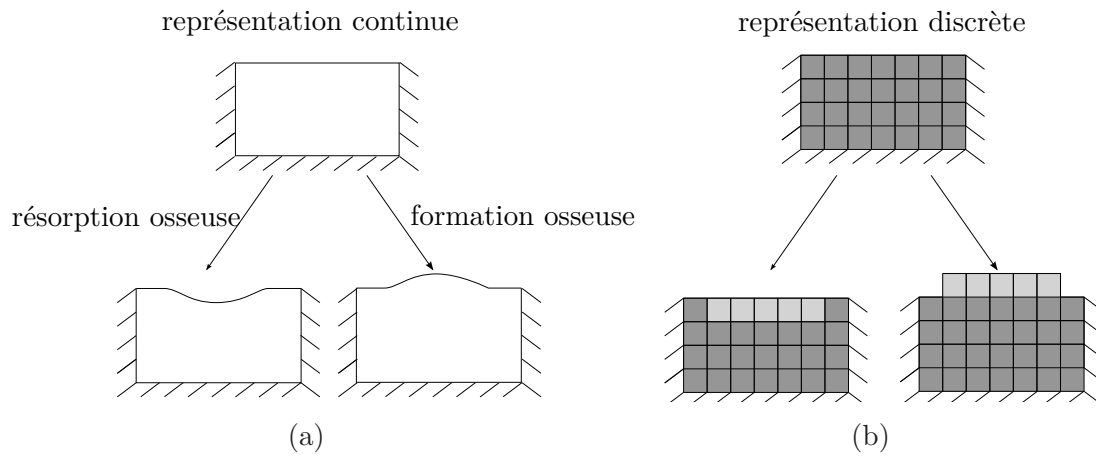


FIGURE 3.1 – Schématisation d’une travée dans un cas réel (a) et dans le modèle (b)

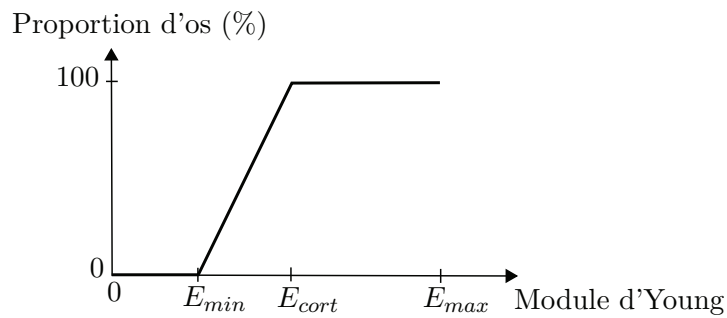


FIGURE 3.2 – Définition des éléments en fonction de leur module d’Young

3.2.2 Principe

L’activation

Avec les hypothèses émises ci-dessus, les stimuli (hormone, effort, etc) déclenchent le remodelage continuellement, avec 7% de la surface osseuse trabéculaire qui est en cours de remodelage (Cowin, 2001). Ceci se traduit dans le modèle par une surface totale de remodelage notée SR , soit N_i sites de remodelage, où chaque site correspond à un seul élément à la fois. Ces sites sont identifiés en surface grâce à leur degré de minéralisation, caractérisé par leur module d’Young local.

La résorption

On suppose que la lacune de résorption a une dimension de $180\mu m$ de profondeur, et $300\mu m$ de longueur, soit 3×5 voxels. Biologiquement, la lacune est plus étendue que profonde, cependant pour simplifier le traitement numérique, la lacune a été identifiée comme une sphère de $300\mu m$ de diamètre centrée sur le site de remodelage (figure 3.3). Tous les éléments circonscrits à la sphère seront modifiés par le remodelage.

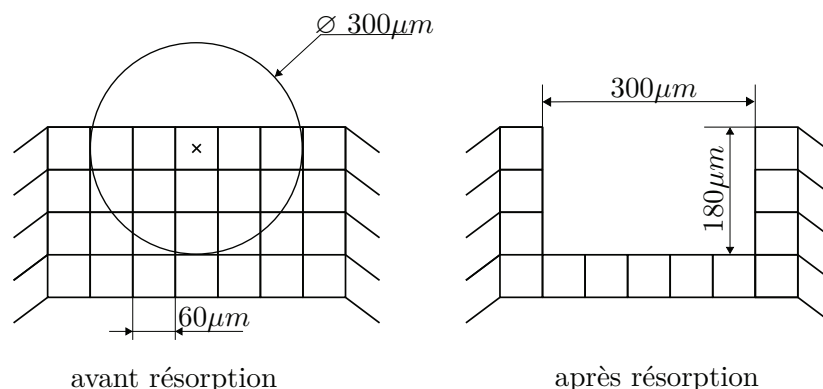


FIGURE 3.3 – Dimension de la lacune de résorption

L'apposition et minéralisation

L'algorithme de remodelage est intégré dans un code de calcul par élément finis (Cf figure 3.6), où chaque itération correspond à un cycle complet de remodelage soit 6 mois (Eriksen *et al.*, 1984a). À chaque cycle, du tissu est résorbé, puis un nouveau tissu déjà minéralisé (minéralisation primaire) est apposé avec de nouvelles propriétés élastiques.

La nouvelle valeur du module d'Young de l'élément dépend de la valeur du module d'Young initiale :

- si le module d'Young à l'itération i , noté E_i , est tel que $E_i \geq E_{cort}$ alors la rigidité du tissu renouvelé est $E_{i+1} = E_{cort}(1 - \delta)$ avec $\delta(> 0)$ qui est la balance négative (lacune plus résorbée que apposée),
- si $E_{cort} > E \geq E_{min}$, alors il s'agit d'un élément mixte, dont les nouvelles propriétés élastiques valent $E_{i+1} = E_i(1 - \delta)$, ce qui correspond au renouvellement du tissu tout en diminuant le ratio os/vide pour l'élément.

Cette formulation amène à une diminution des rigidités locales. Lorsque le module d'Young d'un élément est inférieur à la valeur seuil E_{min} , alors l'élément est supprimé. La figure 3.4 donne un exemple de remodelage avec des valeurs numériques arrondies à l'entier supérieur.

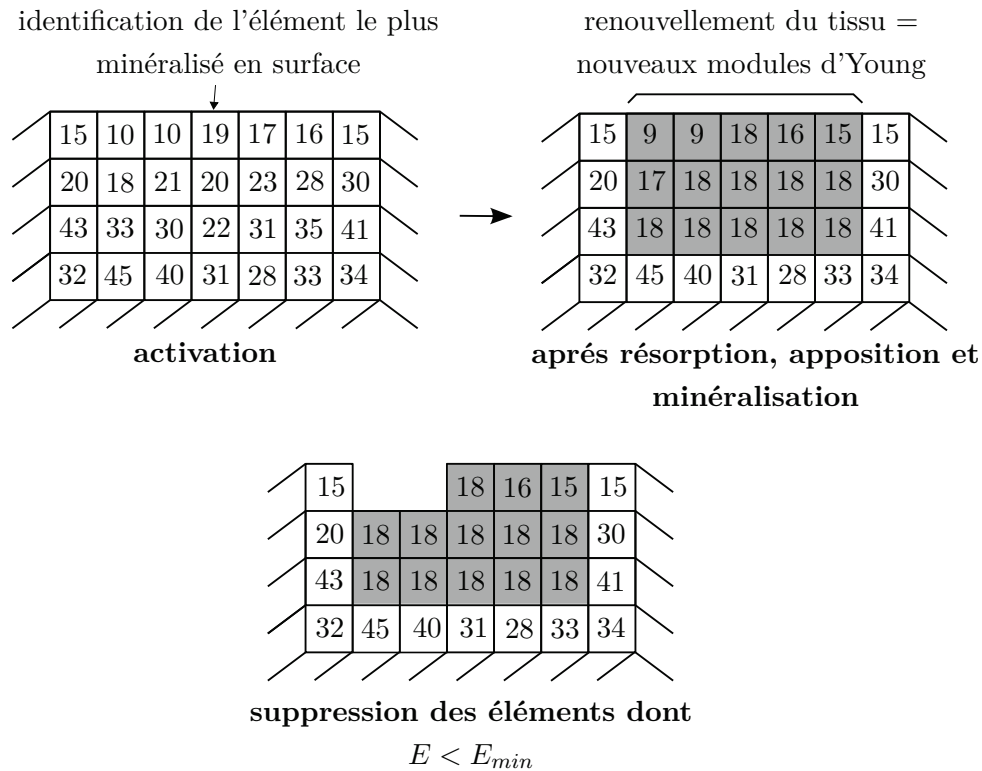


FIGURE 3.4 – Principe du remodelage : renouvellement des propriétés élastiques locales (valeurs en GPa sur chaque élément) en fonction de leur valeur initiale. $\delta = 1/20$ car il s'agit de la valeur physiologique de la balance osseuse (Cowin, 2001).

Minéralisation secondaire

La minéralisation secondaire consiste à augmenter les propriétés élastiques de tous les éléments, sauf de ceux qui viennent d'être renouvelés. Les modules d'Young à l'itération $i+1$ valent alors $E_{i+1} = E_i + K_{hyper}$, avec K_{hyper} une constante dont la valeur (0,3 GPa) sera déterminée numériquement ci-après. Ce paramètre est important car il pilote le taux de rigidification de la structure au cours du temps. Une trop faible valeur de K_{hyper} risque de ne pas représenter la rigidité d'un os réel qui vieillit, et au contraire une trop grande valeur de K_{hyper} rigidifiera trop la microstructure.

Les histogrammes de la figure 3.5 présentent pour différentes valeurs de K_{hyper} la répartition des éléments du maillage en fonction des valeurs de leur module d'Young après 10 ans de remodelage. Le paramètre K_{hyper} a été ajusté numériquement afin de retrouver, après remodelage, un profil similaire à celui avant remodelage.

Lorsque $K_{hyper} = 0,1\text{GPa}$, on remarque qu'il y a un maximum d'éléments entre 15 et 20 GPa, c'est-à-dire que le facteur de minéralisation n'est pas suffisamment grand, cela indique que les éléments remodelés n'ont pas été suffisamment minéralisés avec le temps. Au contraire, quand $K_{hyper} = 1\text{GPa}$, il y a un maximum d'éléments qui ont un module d'Young supérieur à 40 GPa et le facteur de minéralisation apparaît trop grand. Lorsque $K_{hyper} = 0,5\text{GPa}$ l'histogramme est bien en forme de cloche, toutefois le nombre d'éléments qui ont un module d'Young supérieur à

35 GPa est très grand par rapport au cas avant remodelage. Finalement, pour $K_{hyper} = 0,3\text{GPa}$, la distribution possède un maximum entre 15 et 25 GPa et est donc légèrement décalée par rapport au cas initial, mais la distribution des éléments est la plus proche du cas initial.

La proportion d'éléments hyperminéralisés ($E \geq E_{cort}$), notée α , vaut 66,7% dans le cas avant remodelage. Lorsque l'on compare les différentes configurations, on s'aperçoit qu'après 10 ans de remodelage, pour $K_{hyper} = 0,3\text{GPa}$, le ratio d'éléments hyperminéralisés est sensiblement plus grand ($\alpha = 69,0\%$) que dans le cas avant remodelage ce qui semble pertinent, car on constate cliniquement une augmentation de la minéralisation avec l'âge.

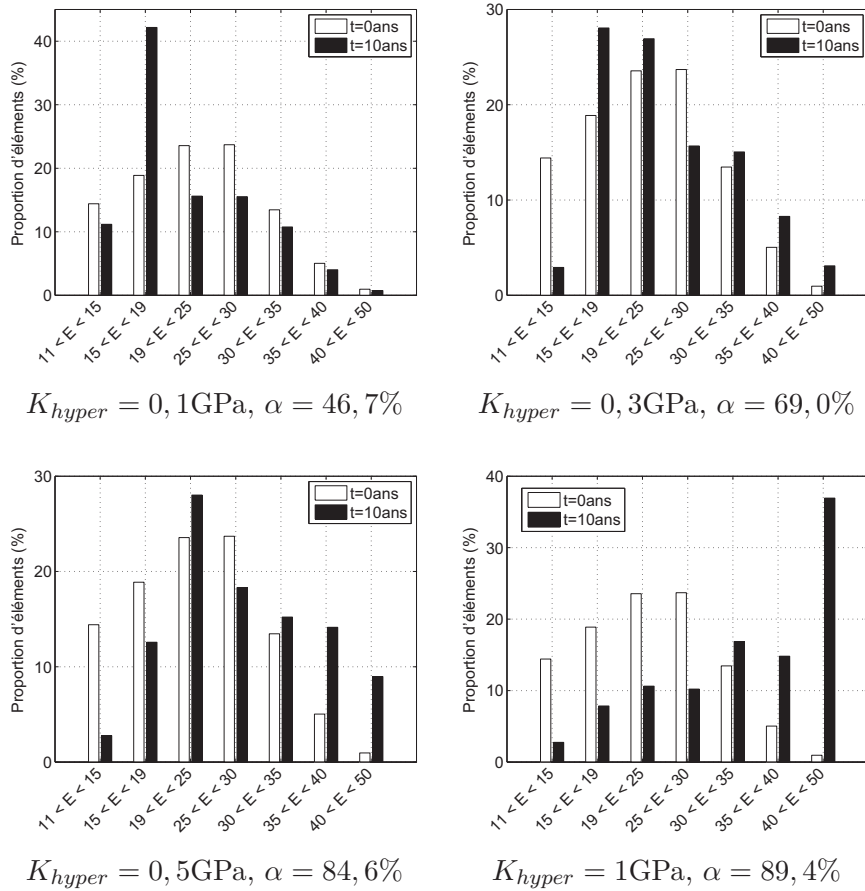


FIGURE 3.5 – Nombre d'éléments en fonction de leur module d'Young, avant remodelage (blanc) et après 10 ans de remodelage (noir) pour différentes valeurs de K_{hyper} . α est à la proportion d'éléments hyperminéralisés ($E \geq 19\text{GPa}$), sachant que pour $t = 0$, $\alpha = 66, 7\%$.

Biologiquement, la minéralisation secondaire se poursuit jusqu'à ce que toute la quantité d'eau présente dans le tissu soit remplacée par des cristaux. On impose une limite de rigidité maximale : si $E_{i+1} \geq E_{max}$, alors $E_{i+1} = E_{max}$, avec $E_{max} = 50\text{GPa}$. Cette valeur correspond à la valeur maximale identifiée après seuillage des images μCT .

Les seules variables du modèle sont N_i le nombre de sites de remodelage ramené à SR la surface de remodelage, et δ la perte osseuse ou balance négative. Tous les autres paramètres sont soit issus de la littérature (E_{cort}), soit identifiés numériquement ($E_{min}, E_{max}, K_{hyper}$). L'algorithme de remodelage est schématisé figure 3.6.

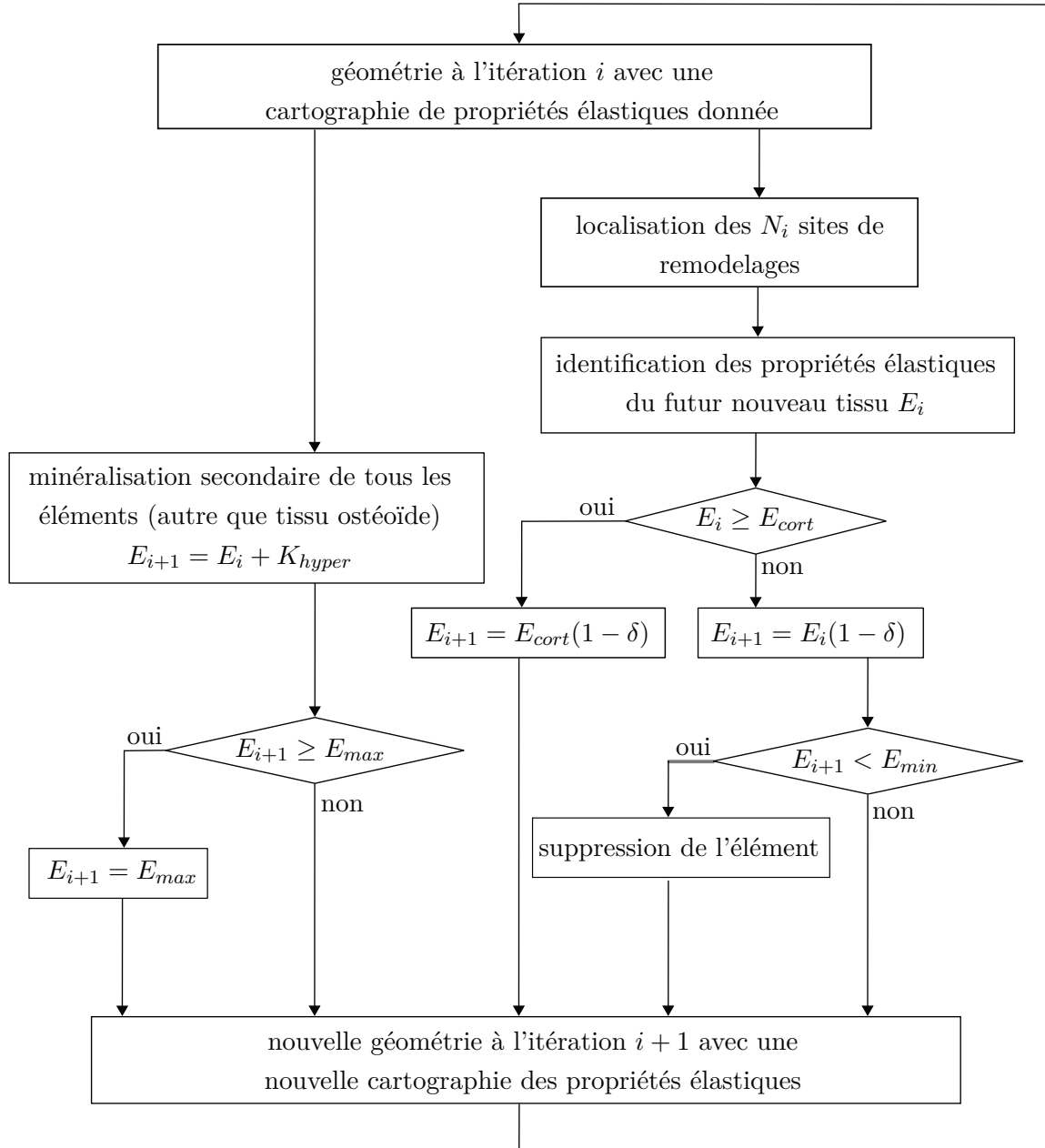


FIGURE 3.6 – Algorithme de la modélisation du remodelage

3.2.3 Résultats

Pour modéliser le remodelage dans un cas sain, SR et δ prennent les valeurs de la littérature, soit respectivement 7% et 5% (Cowin, 2001). La figure 3.7 indique comment évoluent la géométrie ainsi que les modules d'Young locaux après 5, 10, 15 et 20 ans de remodelage. On observe le renouvellement des sites les plus minéralisés, et en parallèle le vieillissement du tissu qui se traduit par la minéralisation secondaire. On remarque de plus, une légère dégradation de la microstructure avec quelques lacunes formées en surface.

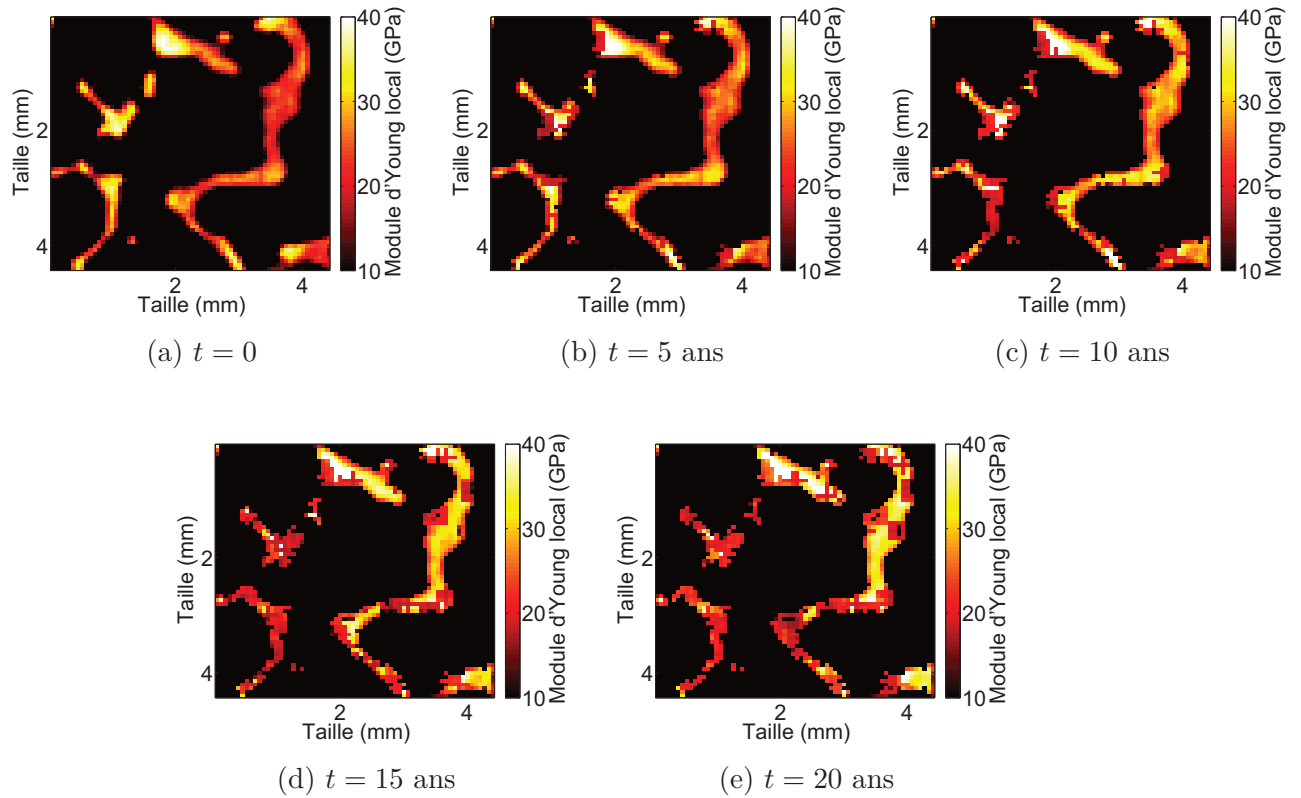


FIGURE 3.7 – Évolution des modules d'Young locaux dans une coupe après 5, 10, 15 et 20 ans de remodelage

3.3 Application du modèle à des cas pathologiques

3.3.1 Résumé des paramètres utilisés dans le modèle

3.3.2 Cas pathologiques

Pour simuler les cas pathologiques, on modifie les paramètres du modèle, SR et δ . SR peut traduire la fréquence d'activation des BMU : plus SR est grand, plus le nombre de cellules actives sera important, ou au contraire, plus SR diminue et moins d'ostéoclastes seront recrutés.

δ représente la différence d'activité entre les ostéoclastes et les ostéoblastes : une augmentation de ce paramètre peut représenter une baisse de l'activité ostéoblastique, ou du nombre d'ostéoblastes recrutés ou encore une durée de vie des ostéoblastes plus faible.

Une modification de ces paramètres peut représenter le cas de ménopause, pour lequel il a été montré que simultanément la fréquence d'activation de remodelage et le déséquilibre entre ostéoclastes et ostéoblastes augmentaient (Garnero *et al.*, 1996).

Résultats

Des simulations ont été faites pour différents couples de paramètres (SR ; δ) (figure 3.8). On observe le même résultat sur le volume osseux en doublant SR ou en doublant δ . Toutefois la

Notation	Valeur	Description	Source
E_{min}	11 GPa	Module d'Young minimal du tissu	Identifié après seuillage des images μ CT
E_{cort}	19 GPa	Module d'Young du tissu sain	Hoc <i>et al.</i> (2006)
E_{max}	50 GPa	Module d'Young maximal du tissu	Identifié après seuillage images μ CT
K_{hyper}	0,3 GPa	Valeur de minéralisation secondaire	Expérimentations numériques
SR	> 0	Surface de remodelage active	Cowin (2001) et expérimentations numériques
δ	> 0	Perte osseuse ou balance négative	Cowin (2001) et expérimentations numériques
δ	< 0	Balance positive	Expérimentations numériques

TABLE 3.1 – Liste des paramètres utilisés dans le modèle

État	Surface de remodelage (SR)	Balance négative/positive (δ)
sain	$SR = 7\%$	$\delta = 5\%$
pathologique	$14\% \geq SR \geq 7\%$	$10\% \geq \delta \geq 5\%$
traitement antirésorptif	$SR = 3,5\%$	$\delta = 5\%$
traitement anabolique	$25\% \geq SR \geq 7\%$	$0\% \geq \delta \geq -100\%$

TABLE 3.2 – Gamme des valeurs des paramètres utilisés pour les différentes simulations

fraction osseuse ne correspond pas à la somme des deux effets : le ratio BV/TV a diminué de 7% par rapport à sa valeur initiale lorsque $SR = 14\%$ et $\delta = 10\%$, alors qu'il diminue de 4% lorsque $SR = 14\%$ et $\delta = 5\%$ ou $SR = 7\%$ et $\delta = 10\%$.

Les simulations mettent en évidence les phénomènes classiques de dégradation osseuse, telle que la perforation de plaques, l'amincissement des travées/plaques et la suppression de certaines parties osseuses (figure 3.9). La figure 3.10 illustre les différentes géométries après 20 ans de remodelage pour différents couples de paramètres (SR ; δ) .

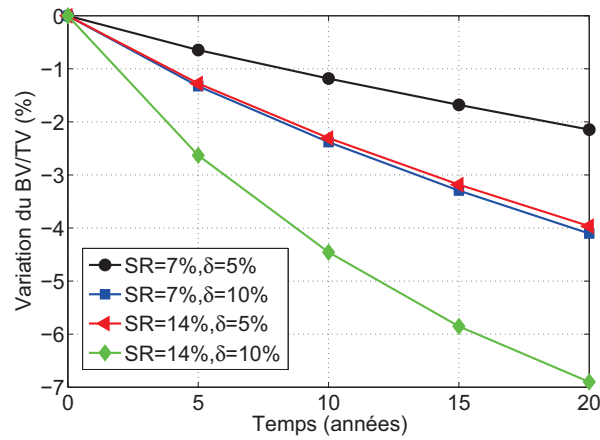


FIGURE 3.8 – Évolution du ratio BV/TV pour différents couples de paramètres (SR, δ) : le cas sain correspond à la courbe avec les cercles

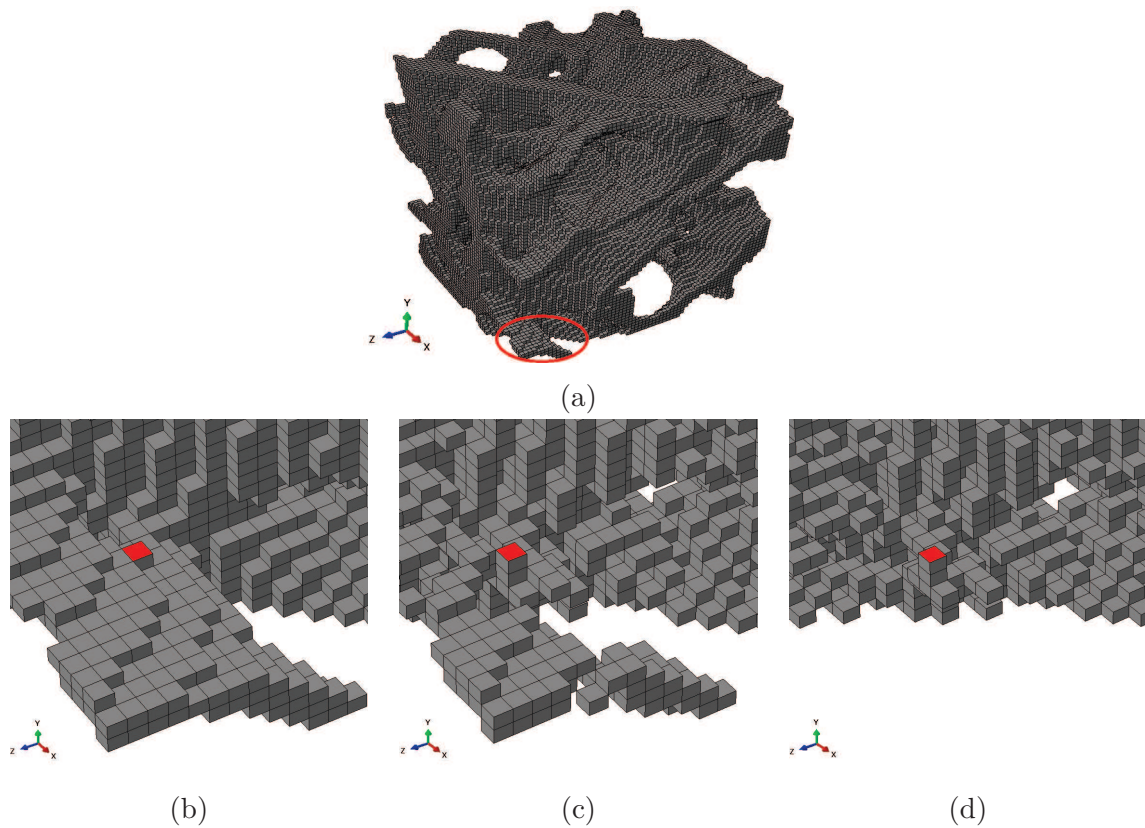


FIGURE 3.9 – Microstructure initiale (a), zoom sur la partie cerclée (b), perforation de la plaque trabéculaire au bout de 10 ans de remodelage (c) et suppression complète d'une partie après 15 ans de remodelage (d). Paramètres de simulations : $SR=14\%$ et $\delta = 10\%$.

Des analyses éléments finis ont été réalisées afin d'estimer les rigidités apparentes de la structure au cours du temps. Sur la figure 3.11, seule l'évolution des modules d'Young apparents a

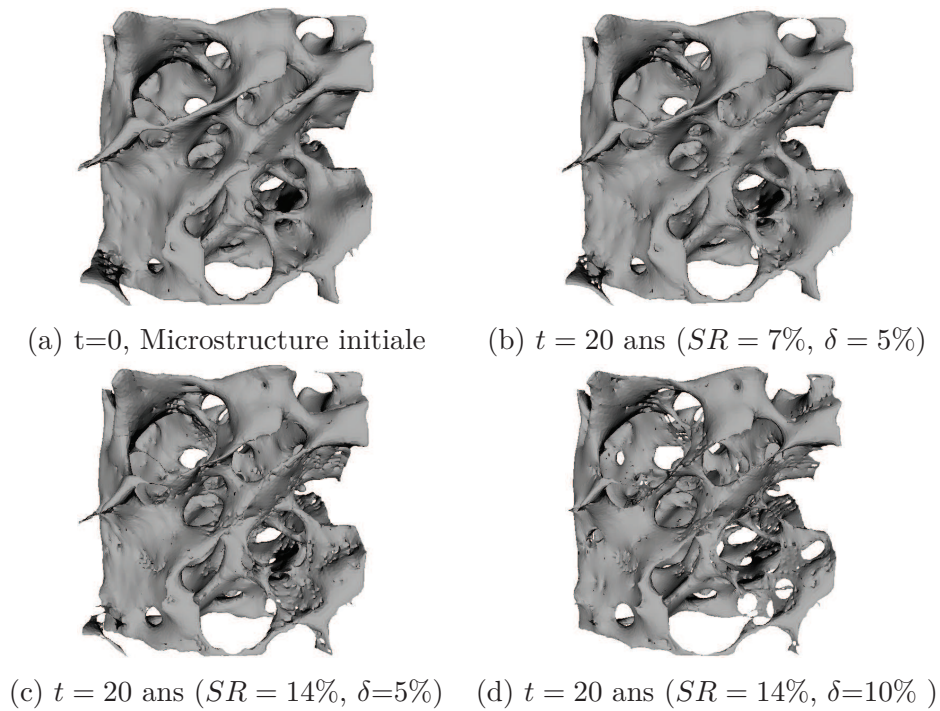


FIGURE 3.10 – Évolution de la microstructure après 20 ans de remodelage pour différents couples de paramètres SR (surface de remodelage) et δ (perte osseuse). Les microstructures ont été lissées après remodelage avec MeshLab (MeshLab, .)

été tracée. On observe une diminution globale de la résistance mécanique osseuse au cours du temps. De plus, on peut remarquer que la perte de rigidité est plus importante dans le cas où les paramètres sont doublés ($SR = 14\%$ et $\delta = 10\%$), et essentiellement les 5 premières années.

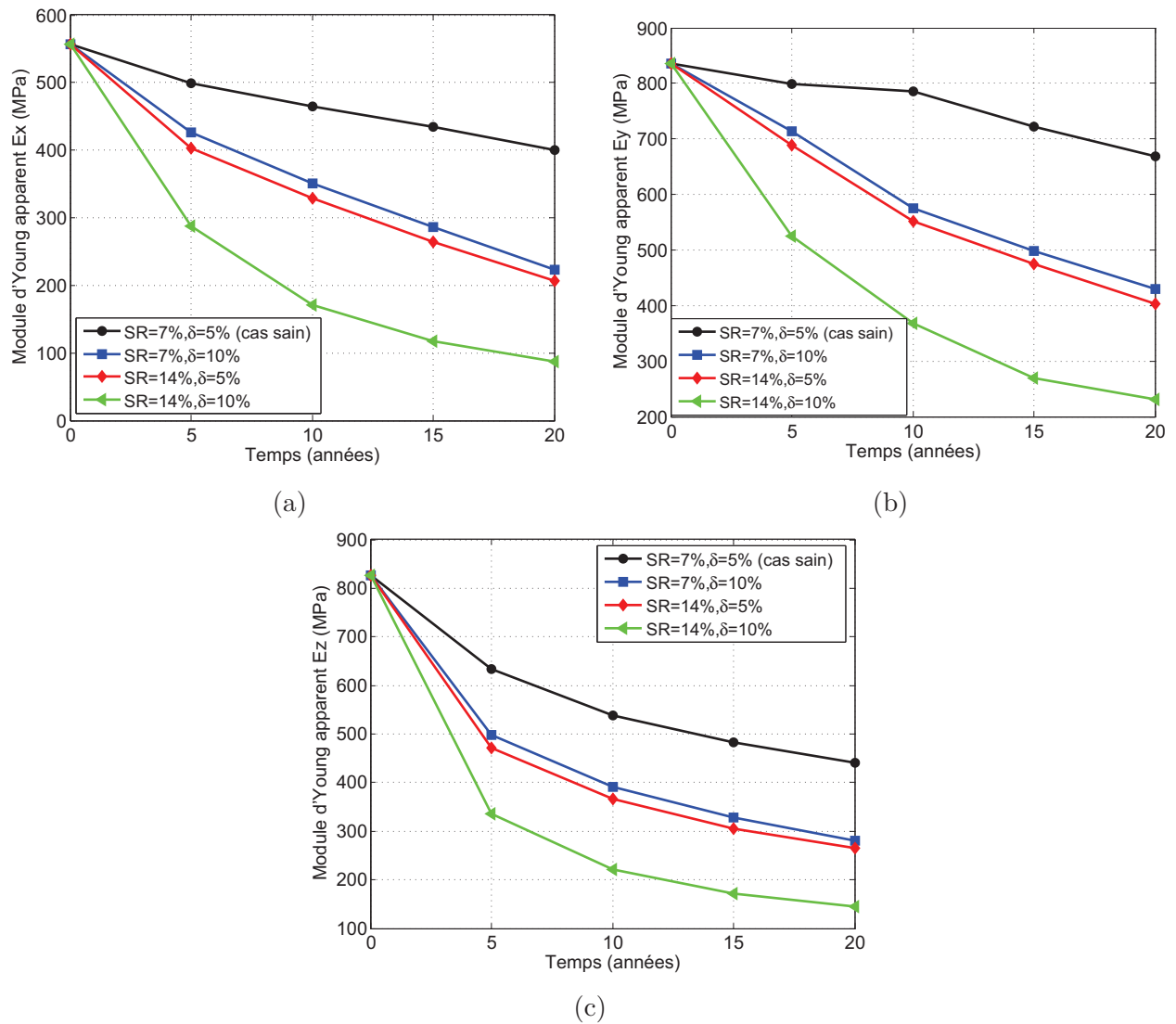


FIGURE 3.11 – Évolutions des modules d'Young apparents (E_x , E_y et E_z) après 20 ans de remodelage

Conclusions

Chez un individu, le vieillissement conduit à une diminution moyenne d'os trabéculaire qui varie entre 6 à 8% toutes les décennies (Mazess, 1982). La simulation du remodelage non pathologique (surface de remodelage $SR=7\%$; perte osseuse $\delta = 5\%$) prédit ici une variation du BV/TV de 2% seulement après 10 ans de remodelage. Cette sous-estimation peut être corrigée par une augmentation de la taille de la lacune de résorption, et/ou celle des paramètres SR et δ . L'utilisation du couple ($SR = 14\%$, $\delta = 10\%$) dans le modèle, semble simuler au mieux un cas réel de vieillissement.

Cette première approche simple, basée sur un concept de renouvellement de l'os ancien, permet de simuler à long terme le remodelage d'un os humain. La simulation du remodelage ne se fait pas de manière aléatoire, ce qui diffère des modèles déjà développés (Müller, 2005; Van Der Lin-

den *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2008). Les mécanismes classiques de dégradation osseuse, telle que la perforation de plaque trabéculaire, l'amincissement de travées et enfin la suppression totale de certaines parties osseuses, ont été mis en évidence (figures 3.9 et 3.10). Les propriétés mécaniques diminuent au cours du temps, ce qui indique bien une fragilisation de la microstructure trabéculaire (figure 3.11).

3.3.3 Cas pathologiques avec traitements antirésorptifs

Dans le cas d'un traitement contre l'ostéoporose, des antirésorptifs, aussi appelés anticataboliques peuvent être prescrits. Ils permettent de bloquer le remodelage, et donc limitent la fragilisation osseuse. Ce traitement a été simulé en réduisant la surface de remodelage SR de 7 à 3,5%, et en maintenant une perte osseuse δ à 5%.

Résultats

Les résultats numériques indiquent que, sur une durée de 5 ans, la fraction volumique osseuse diminue moins vite lors d'un traitement antirésorptif que dans un cas sans traitement (figure 3.12). Toutefois, la différence de fraction volumique osseuse est inférieure à 0,5 point entre le cas avec et sans traitement. Finalement, un traitement antirésorptif permet de ralentir sensiblement la perte osseuse mais ne permet pas un gain net de masse osseuse.

Dans le cas d'un traitement antirésorptif, la proportion d'éléments hyperminéralisés ($E \geq E_{cort}$) est plus grande que dans le cas non traité (figure 3.13).

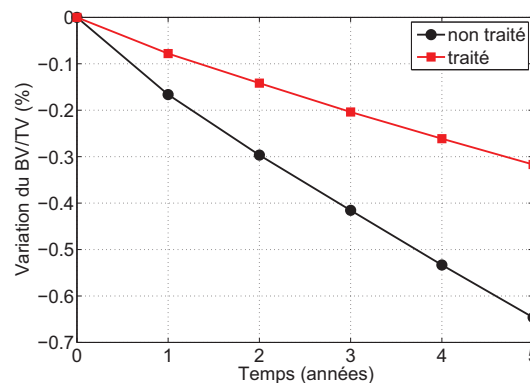


FIGURE 3.12 – Ralentissement de la perte osseuse lors d'un traitement antirésorptifs ($SR=3,5\%$, $\delta = 5\%$) comparé à un cas non traité ($SR = 7\%$, $\delta = 5\%$)

L'augmentation locale de la minéralisation dans ce cas, a été constaté par Boivin *et al.* (2000) qui ont montré d'une part qu'il n'y a pas un gain net de masse osseuse lors d'un traitement antirésorptif à l'alendronate, et d'autre part qu'il y a une augmentation de la minéralisation. Ces résultats peuvent paraître contradictoires si on considère que la densité minérale osseuse

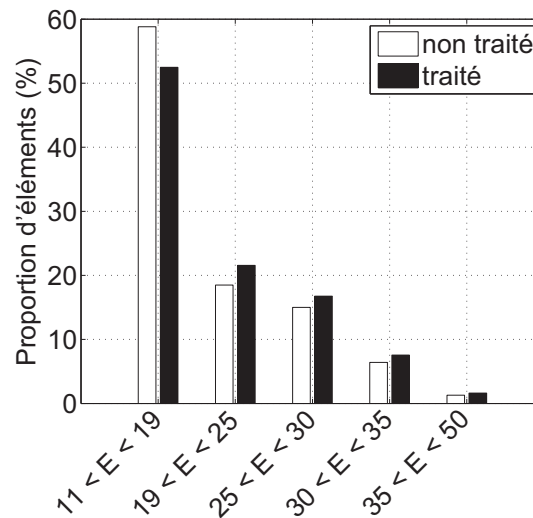


FIGURE 3.13 – Proportion des éléments en fonction de leur module d'Young local (GPa), la proportion d'hyperminéralisation ($E \geq E_{cort}$) est $\alpha_{traite} = 47,5\%$ et $\alpha_{non-traite} = 41,2\%$

est directement reliée au volume osseux. Or dans ce cas précis, on observe une augmentation de la minéralisation locale sans gain réel d'os. L'interprétation d'une mesure de DMO nécessite donc quelques précautions, car la mesure de densité minérale l'informe pas sur le volume osseux, mais juste sur le taux de minéraux local. L'erreur serait d'interpréter l'augmentation de la minéralisation comme un gain osseux.

Conclusions

Turner (2002) a mis en avant l'aspect fragile du comportement osseux lors d'une minéralisation excessive. Si le tissu ostéoïde apposé est composé uniquement de collagène, et possède une faible rigidité (module d'Young de 1GPa (Liotier *et al.*, 2012)), les cristaux d'hydroxyapatite qui précipitent entre les fibrilles de collagène, rigidifient la structure. Si il y a un excès de minéraux, le matériau devient fragile par rapport à un cas normal. Lors d'un chargement mécanique, un faible déplacement appliqué à la microstructure peut entraîner des contraintes locales très élevées qui risquent d'engendrer des microfissures. Une trop grande minéralisation peut être néfaste pour la résistance du tissu, c'est pourquoi, d'un point de vue mécanique, la durée des traitements ne devrait pas être trop longue.

Mashiba *et al.* (2001) ont étudié l'effet d'agents anticataboliques (risendronate et alendronate) sur une population de chiens traités pendant 1 an à des doses 6 fois supérieures à celles des humains. Ils ont mis en avant une fréquence anormale de microfissures (figure 3.14), et une résistance mécanique diminuée de 20% en moyenne. Ces résultats corroborent l'effet négatif identifié précédemment, selon lequel des traitements trop longs peuvent nuire aux propriétés mécaniques du tissu.

En outre, une étude sur des patients traités à l'alendronate a montré également que des

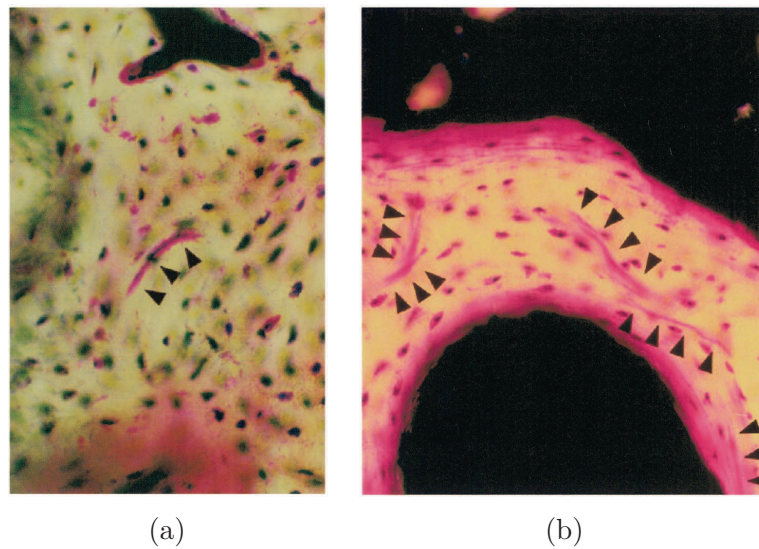


FIGURE 3.14 – Identification d'une microfissure dans des biopsies du col fémoral chez des chiens traités au risendronate pendant 1 an (a) - Présence de nombreuses fissures dans une vertèbre de chien traité à l'alendronate pendant 1 an (b). D'après les travaux de Mashiba et al. (2001).

traitements de longue durée peuvent être néfastes car le recrutement de cellules réparant le site endommagé est bloqué par l'anticatabolique à long terme (Odvina *et al.*, 2005).

Les anticataboliques permettent de limiter la raréfaction osseuse, néanmoins ils bloquent l'activité cellulaire qui intervient lors de fracture, et tendent à fragiliser mécaniquement le tissu. Cette médication permet de réduire le risque fracturaire, mais doit être utilisé sur un terme court.

3.3.4 Cas pathologiques avec traitements anaboliques

L'ostéoporose peut aussi être traitée par la prise d'agents anaboliques qui stimulent la formation, osseuse telle que la parathormone. Cette hormone parathyroïdienne, est généralement administrée par voie sous-cutanée. Après 21 mois de traitement, le risque fracturaire, sur tous sites confondus, diminue de plus de 50% par rapport aux cas non traités (Meunier, 2001). De plus, il a été montré par des études histomorphométriques que l'épaisseur des travées augmente de manière significative chez les individus traités (Khastgir *et al.*, 2001). Toutefois cette étude ne peut être totalement validée car il n'y a pas eu de groupe contrôle.

Les mécanismes cellulaires impliqués lors d'un traitement anabolique ne sont pas encore entièrement connus. Il semblerait que la stimulation des ostéoblastes soit indépendante du cycle de remodelage (Ribot *et al.*, 2001; Meunier, 2001). Pour modéliser la prise de cette médication, on fait l'hypothèse que le remodelage se fait continuellement avec un dépôt excédentaire de tissu à chaque cycle (figure 3.15). Cette modélisation revient à considérer une balance osseuse

positive, c'est-à-dire une sur-activité des ostéoblastes par rapport à celle des ostéoclastes. Le traitement se modélise donc comme un dépôt excédentaire à chaque remodelage, plutôt qu'une répartition aléatoire de tissu dans la structure.

Remarque : comme la balance osseuse négative est notée $\delta > 0$, considérer une balance osseuse positive revient à considérer une valeur de $\delta < 0$

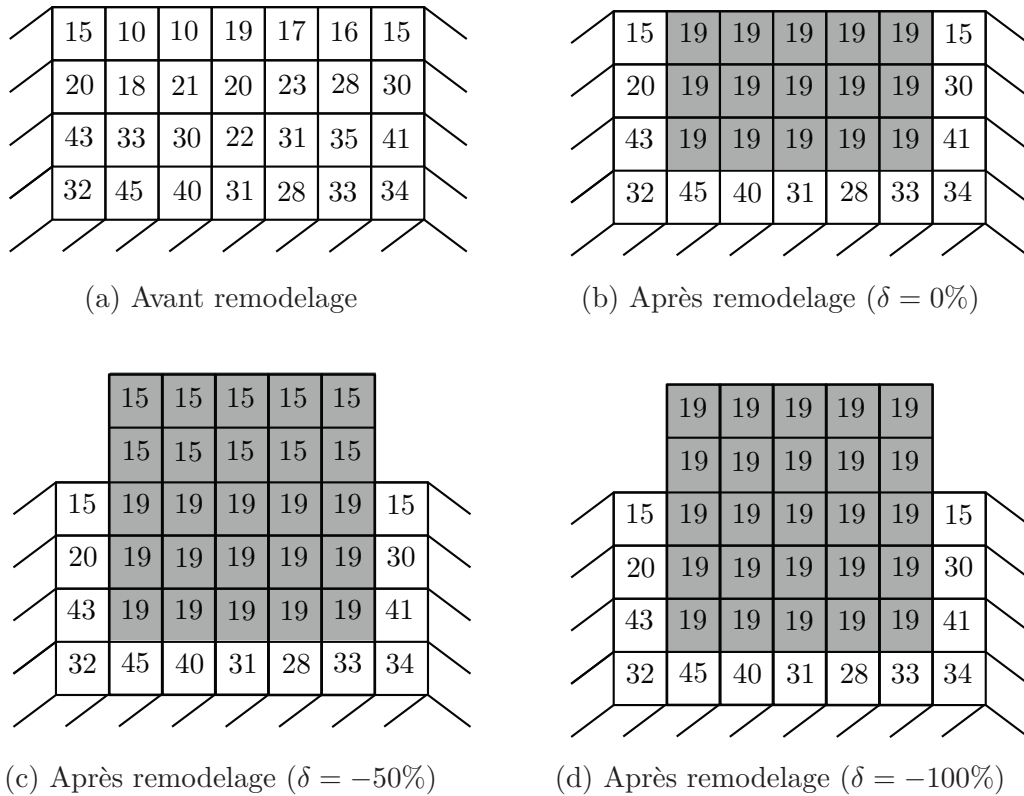


FIGURE 3.15 – Modélisation de l'effet d'un agent anabolique qui stimule la formation osseuse : une valeur négative de balance osseuse est appliquée, ce qui traduit une sur-activité des ostéoblastes comparée à celle des ostéoclastes

Après activation, résorption et apposition, les éléments os renouvelés possèdent une rigidité locale de $E_{cort} = 19GPa$, alors que celle des éléments formés est proportionnelle à la valeur de δ :

- si $\delta = 0\%$, alors il n'y a pas de d'éléments nouvellement formés (figure 3.15 (b)),
- si $\delta = -50\%$, alors la rigidité des éléments formés est de 15 GPa, car $(E_{min} + E_{cort})/2 = (11 + 19)/2 = 15GPa$ (figure 3.15 (c)),
- si $\delta = -100\%$, alors la rigidité des éléments formés est de 19 GPa, comme celle des éléments renouvelés (figure 3.15 (d)).

Résultats

Lorsqu'on considère une surface de remodelage (SR) de 7% et différentes valeurs de δ , les résul-

tats des simulations indiquent une augmentation de la fraction osseuse variant entre 1% et 2,5% après 5 ans de traitement (figure 3.16). Or il a été trouvé cliniquement une variation de 5,7% du volume trabéculaire. Pour retrouver numériquement cette valeur il suffit d'augmenter la valeur de SR , ce qui revient à augmenter la fréquence de remodelage. En testant plusieurs valeurs, on trouve que pour le couple $SR = 25\%$ et $\delta = -100\%$, la variation du volume osseux après 5 ans de traitement est de 5,8%.

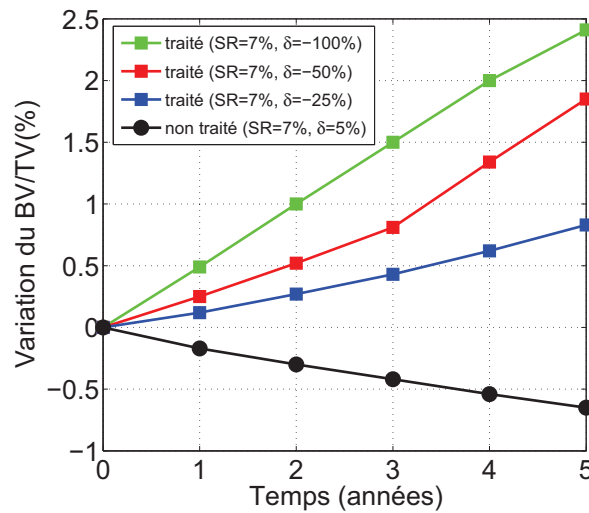


FIGURE 3.16 – Comparaison de l'évolution de la fraction osseuse dans un cas de vieillissement sans traitement (symboles ronds) et des cas avec traitements anaboliques ($\delta \leq 0$)

Les microarchitectures lissées et voxelisées (modèle éléments finis), après 5 ans de traitement, sont données figures 3.17 et 3.18. On constate un épaississement de certaines travées et de plaques trabéculaires. Ce constat a aussi été fait expérimentalement chez des sujets ayant reçu un traitement pendant 5 ans (Khastgir *et al.*, 2001). Les biopsies chez les sujets ont permis de quantifier une augmentation moyenne de l'épaisseur des travées de 38%, et celle des plaques de 23%.

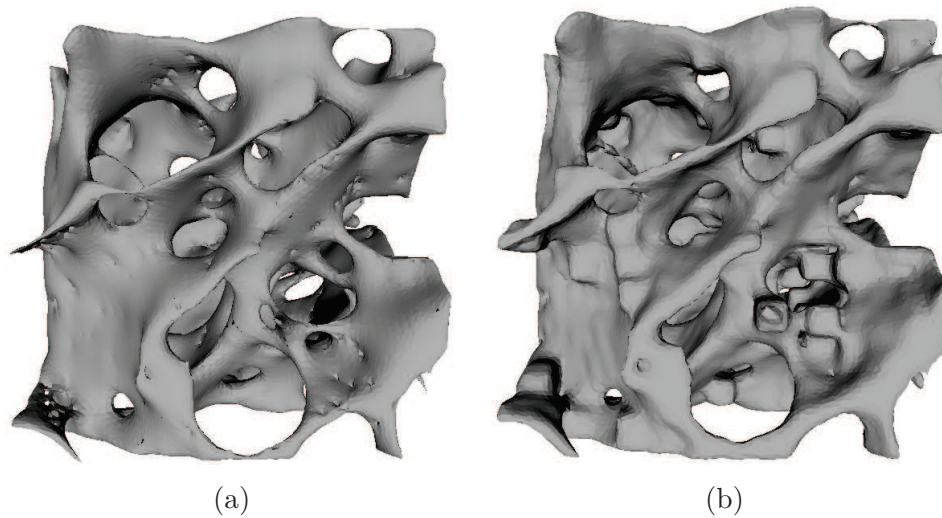


FIGURE 3.17 – Mise en évidence par simulation numérique de l'épaississement des travées et des plaques trabéculaires (a) avant et (b) après 5 ans de traitement avec un anabolique ($\delta = -50\%$)

Les propriétés élastiques apparentes augmentent au cours du temps (figure 3.19). On remarque toutefois une faible différence de comportement mécanique entre $\delta = -25\%$ et $\delta = -50\%$. Il apparaît qu'à partir d'une certaine valeur, une augmentation de δ n'a pas une grande influence sur les rigidités apparentes, mais entraîne par contre une augmentation du BV/TV . Si les résultats du modèle sont transposables aux cas réels, l'adaptation mécanique du tissu osseux trabéculaire sous traitements anaboliques se réaliserait par un épaississement des travées et une rigidification de la structure globale. Ainsi si cela est vrai, les traitements anaboliques permettraient d'augmenter la rigidité globale de l'os en modifiant la microarchitecture (son volume et l'agencement des travées).

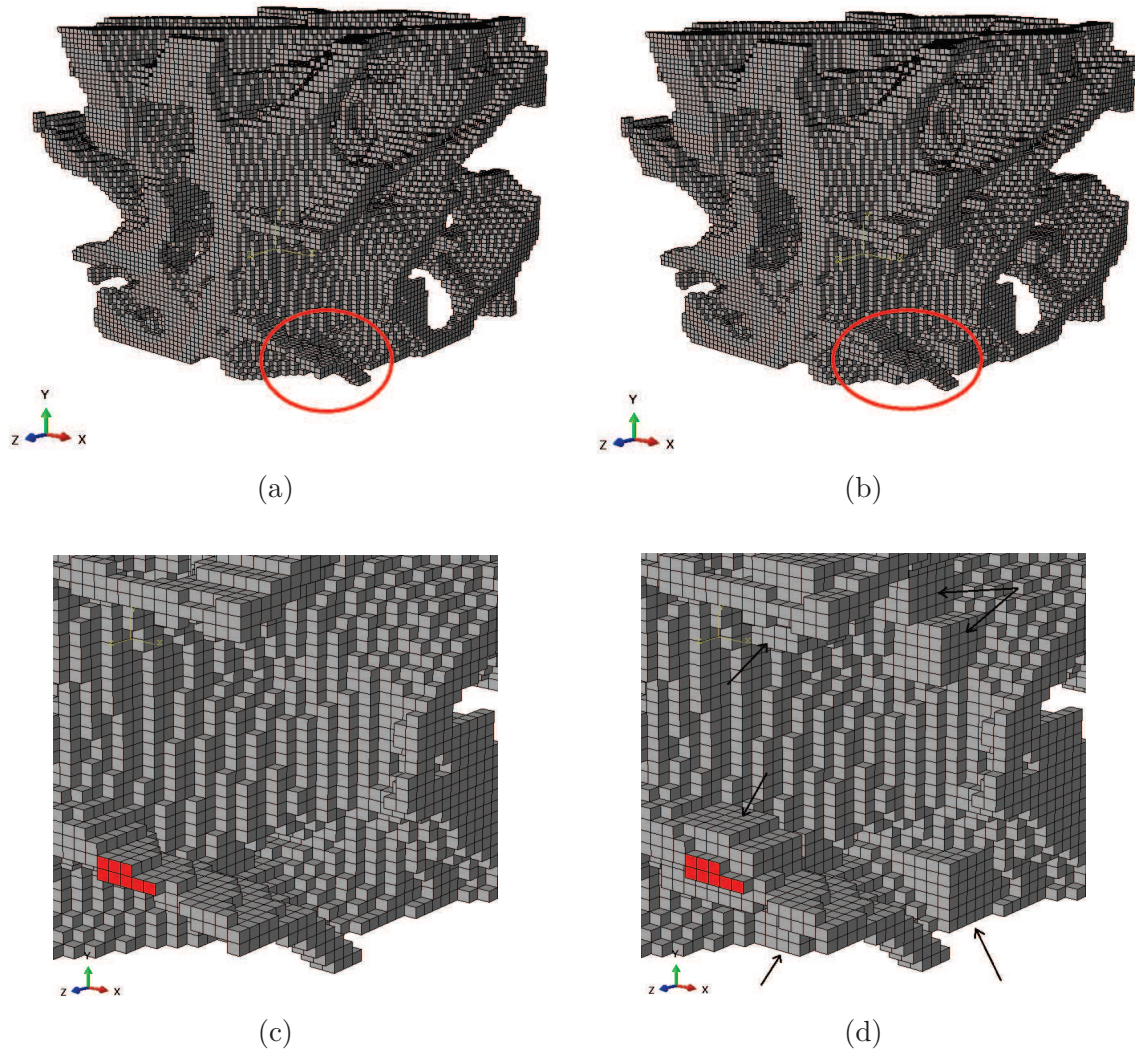


FIGURE 3.18 – Géométries voxelisées avant (a) et (b) après 5 ans de traitement avec un anabolique ($\delta = -50\%$). Zooms (c) et (d) sur les parties cerclées, et mise en évidence des zones apposées (flèches).

Conclusions

En accord avec les observations cliniques, les résultats de cette étude numérique montrent que la prise d'agents anaboliques, qui stimulent la formation osseuse, sont efficaces dans le traitement de l'ostéoporose. Toutefois la principale limite est le mode d'administration qui se fait par auto-injection sous-cutanée, et le coût (300€/mois). De plus, ce traitement n'est remboursé qu'aux femmes ayant déjà subies 2 fractures vertébrales (Ribot *et al.*, 2006). Cette médication est donc réservée aux formes graves d'ostéoporose vertébrale.

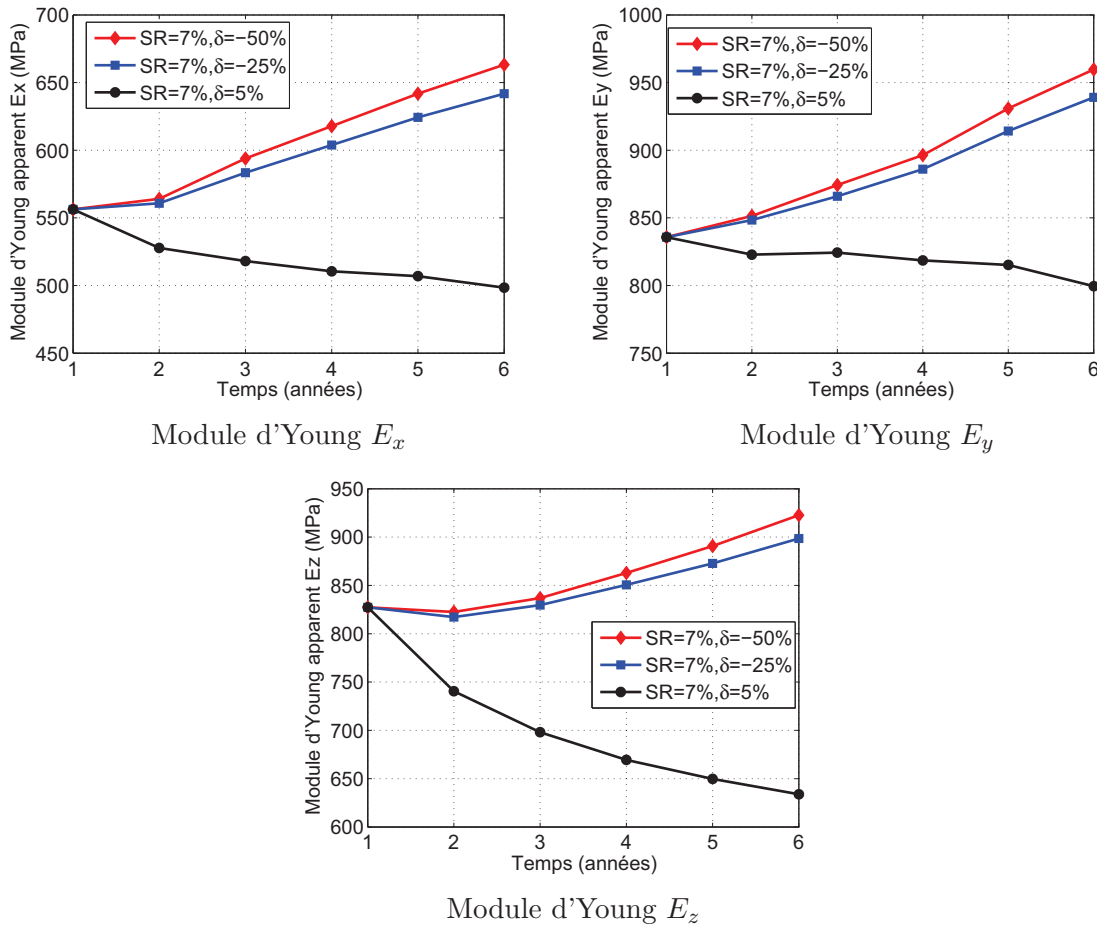


FIGURE 3.19 – Évolutions des modules d'Young apparents après 5 ans de traitement anabolique ($\delta = -25\%$ et $\delta = -50\%$) comparé au cas sans traitement ($\delta = +5\%$)

3.4 Modélisation de l'adaptation mécanique d'une structure trabéculaire par remodelage

L'hypothèse principale dans la simulation du vieillissement est que le remodelage permet de renouveler les sites anciens. Cette approche est donc indépendante de tout stimulus extérieur. Dans ce paragraphe on va considérer le chargement mécanique comme stimulus supplémentaire au vieillissement. La structure ne va plus seulement se dégrader au cours du temps, mais elle va aussi s'adapter au stimulus mécanique local.

3.4.1 Principe

Le modèle développé se base sur la théorie de Frost, selon laquelle lorsque la déformation élastique locale est en dessous de $\varepsilon_{res} = 100\mu\varepsilon$ le tissu est résorbé. À l'inverse, lorsque la déformation élastique locale est au dessus de $\varepsilon_{app} = 3000\mu\varepsilon$ du tissu est apposé (Frost, 1987). On considère des critères en énergie de déformation (w_{app} et w_{res}), telles que $w_{app} = \frac{1}{2}E_{os}\varepsilon_{app}^2$ et

$w_{res} = \frac{1}{2}E_{os}\varepsilon_{res}^2$, avec $E_{os} = 19GPa$. De même, les conditions aux limites sont définies aussi comme dans le chapitre précédent 2, ce qui est rappelé figure 3.20.

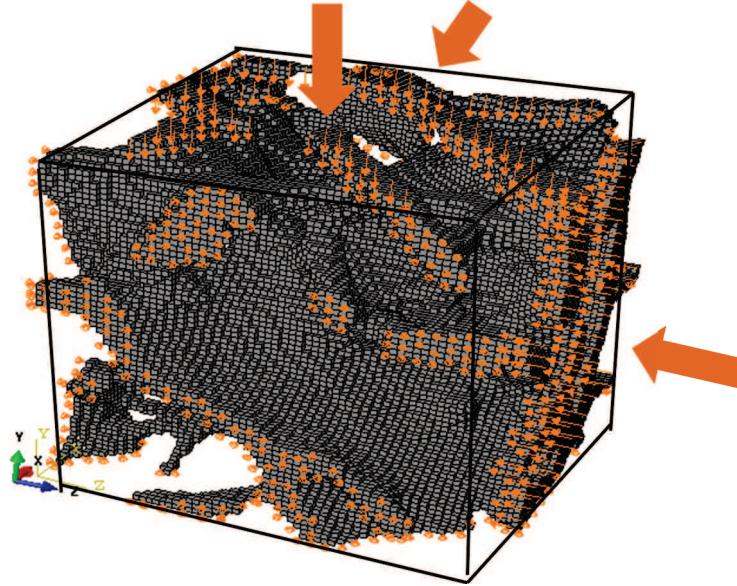


FIGURE 3.20 – Définition des conditions aux limites : ici application d'un champ de déplacements normal (flèches) sur 3 faces de l'échantillon, les 3 autres faces ayant les déplacements bloqués suivant la normale

Au cours du temps, le tissu est à la fois renouvelé par le processus de remodelage, et s'adapte en modifiant sa microstructure en fonction de l'énergie de déformation locale. L'algorithme complet de la méthode est donné figure 3.21.

Dans le cas d'un très faible chargement par exemple, on peut supposer qu'il y aura de nombreuses zones où l'énergie de déformation sera en dessous de w_{res} , ce qui correspondra à des zones à résorber car inutiles d'un point de vue mécanique. La surface résorbée dépendra de la quantité d'ostéoclastes disponibles et recrutés. Pour traduire cela, le paramètre *perte* a été introduit. Il traduit la surface en pourcentage résorbable par cycle de remodelage. De même, dans le cas d'un sur-chargement, un paramètre *gain* a été introduit afin de limiter les zones d'apposition à un certain pourcentage de la surface totale.

La figure 3.22 illustre l'algorithme développé.

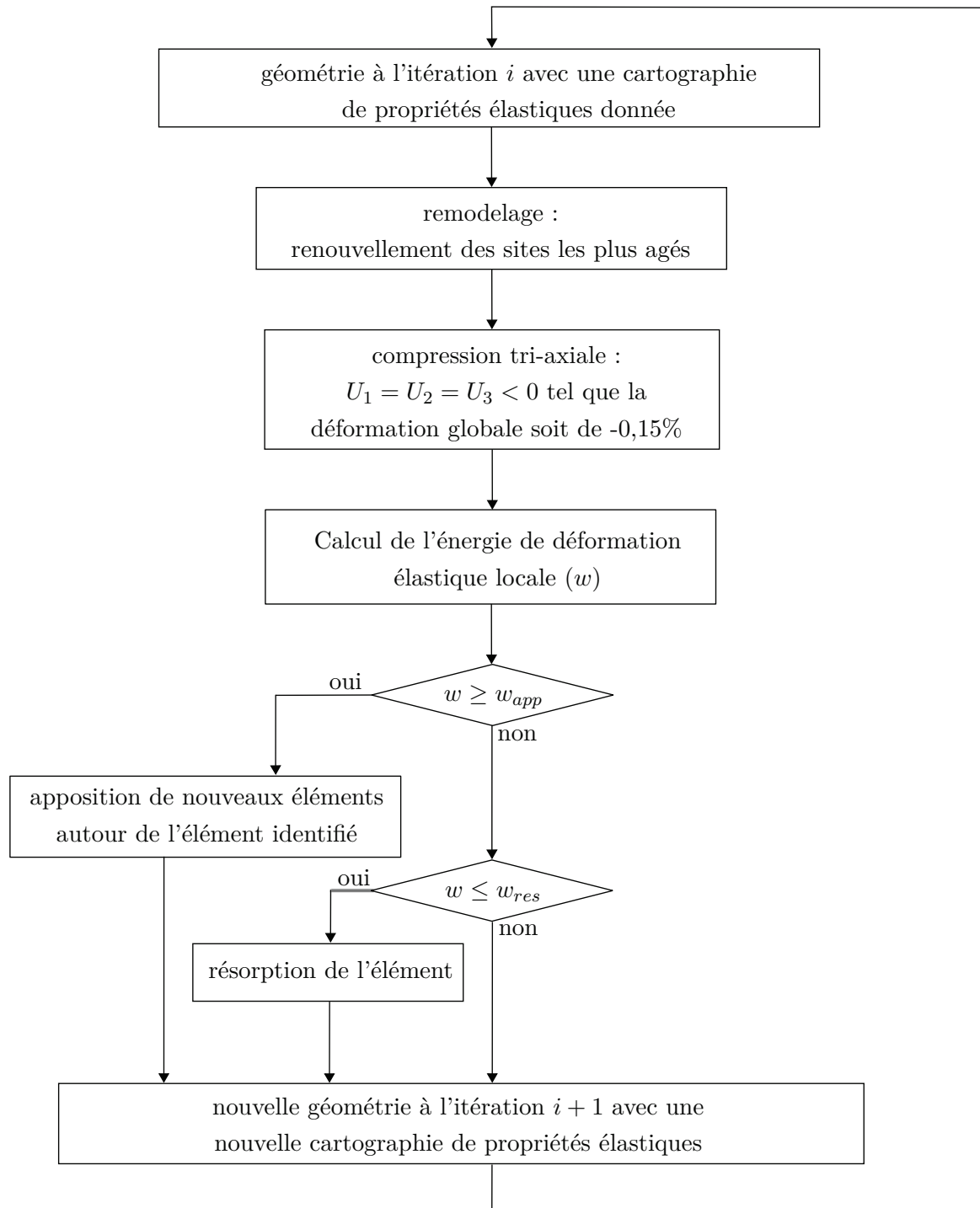
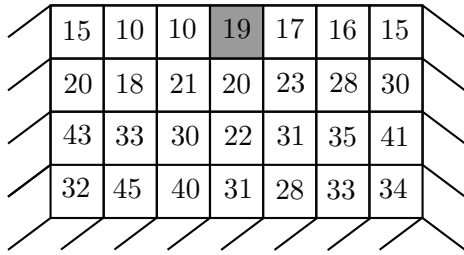
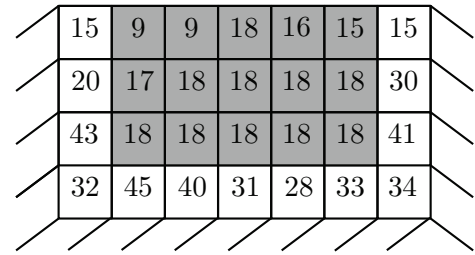


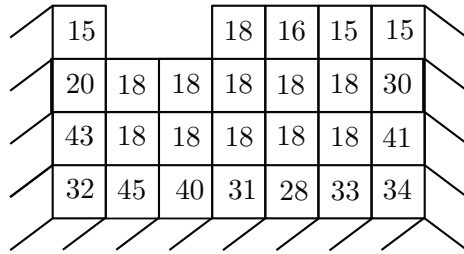
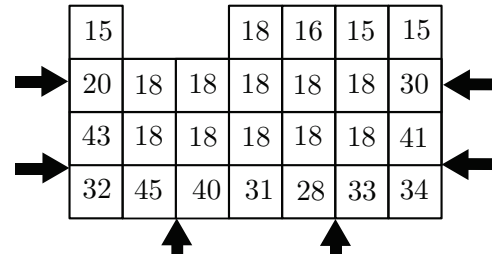
FIGURE 3.21 – Algorithme de remodelage et d'adaptation mécanique d'une microstructure trabéculaire soumise à un chargement



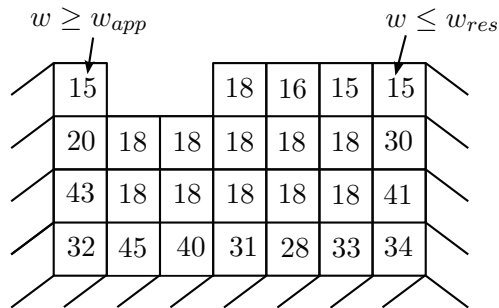
(a) Identification des éléments à renouveler



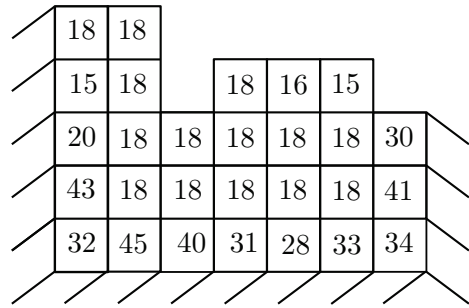
(b) Dépôt du tissu ostéoïde : nouvelles rigidités

(c) Suppression d'éléments (si $E \leq E_{min}$)

(d) Application d'un chargement mécanique extérieur



(e) Calcul de l'énergie de déformation locale



(f) Résorption ou apposition d'éléments

FIGURE 3.22 – Principe du remodelage dû au vieillissement et de l'adaptation du tissu en fonction de l'énergie de déformation locale en 2D

3.4.2 Résumé des paramètres étudiés

Notation	Valeur	Description	Source
w_{res}	100 $\mu\epsilon$	Seuil en énergie de déformation, qui initie la résorption	Frost (1987)
w_{app}	3000 $\mu\epsilon$	Seuil en énergie de déformation, qui initie l'apposition	Frost (1987)
$perte$	de 1% à 2%	surface résorbable, tel que $w \leq w_{res}$	Expérimentations numériques
$gain$	de 0,5% à 3%	surface apposable tel que $w \geq w_{app}$	Expérimentations numériques

TABLE 3.3 – Liste des paramètres utilisés dans le modèle

3.4.3 Résultats

Influence du paramètre *gain*

Des simulations ont été réalisées pour une même valeur de chargement (déplacement imposé sur les 3 faces), mais en faisant varier le paramètre *gain*. Ce paramètre correspondrait biologiquement, à un recrutement des ostéoblastes en dehors des sites de remodelage. J'ai arbitrairement limité le paramètre *gain* à 3% car biologiquement il n'y a que 7% de la surface osseuse qui est active, le reste étant en état de quiescence. Cette hypothèse revient à considérer que la surface osseuse recouverte d'ostéoblastes ne peut excéder plus de la moitié de la surface osseuse active. Sans surprise, augmenter l'activité des ostéoblastes tend à faire croître le volume osseux et à rigidifier la microstructure (figure 3.23 et 3.24). Toutefois, le "dépôt de tissu" ne se fait pas aléatoirement, mais uniquement sur les sites dits sur-chargés, ce qui explique pourquoi on constate une augmentation nette des 3 rigidités apparentes. Ce modèle est purement théorique et n'est pas validé par des résultats cliniques. Cependant, il traduit le processus de mécanotransduction selon lequel les ostéocytes, sensibles aux stimuli mécaniques qu'ils perçoivent, émettent un signal chimique qui activerait soit la résorption ou soit l'apposition de tissu (hypothèse émise par Burger & Klein-Nulend (1999)).

Influence du paramètre *perte*

Une étude sur l'influence du paramètre *perte* a été réalisée. Pour un même chargement imposé, on étudie l'influence pour trois valeurs de perte différentes. Ce paramètre traduirait d'un point de vue biologique l'activité ou le recrutement d'ostéoclastes afin de résorber des sites sous-chargés mécaniquement. Comme pour le paramètre *gain* je l'ai volontairement limité à 3%.

On constate sur la figure 3.25 qu'il n'y a pas de différence d'évolution de la fraction osseuse et

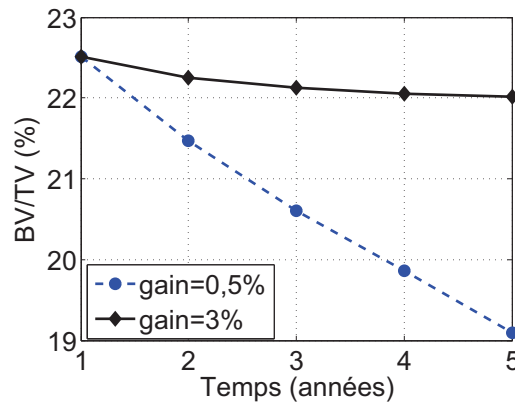


FIGURE 3.23 – Évolution de la fraction osseuse dans un cas où les déformations globales valent $-0,30\%$, et pour deux valeurs de gain différentes

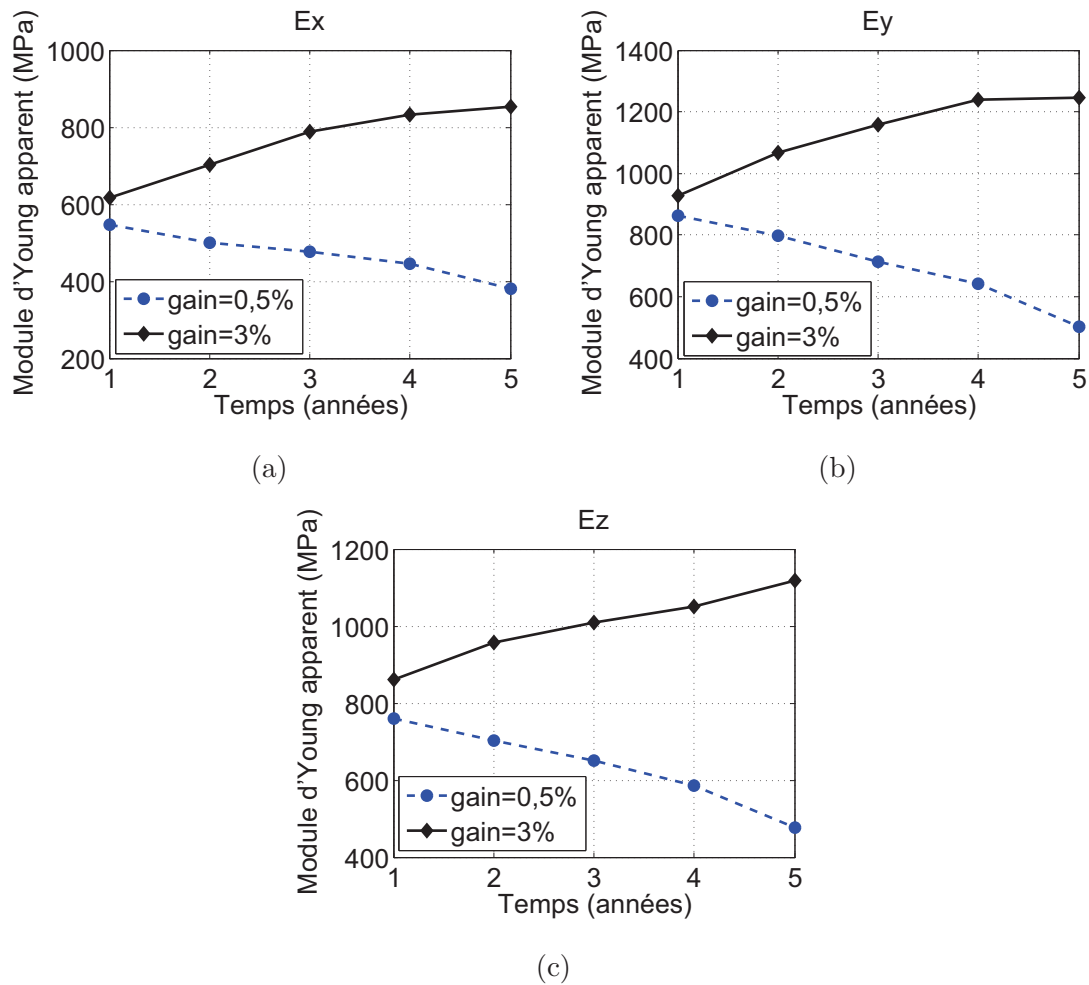


FIGURE 3.24 – Évolutions des modules d'Young apparents ($a=Ex$, $b=Ey$ et $c=Ez$) après 5 ans de remodelage lorsque la déformations globale vaut $-0,30\%$ et pour deux valeurs de gains différentes

ce, même si la valeur du paramètre est triplée (de 1% à 3%). Cela signifie que tous les sites sous-chargés ont déjà été résorbés, et que l'augmentation du nombre d'ostéoclaste afin de résorber ces sites est inutile.

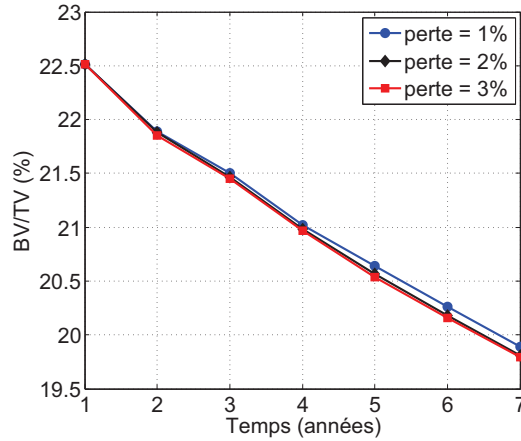


FIGURE 3.25 – Évolution de la fraction osseuse dans un cas où la déformation globale vaut $-0,30\%$, et pour trois pertes valeurs de différentes

Influence de l'orientation du chargement

L'influence du chargement sur le remodelage d'une microstructure a été étudiée. Dans un premier cas, des déplacements égaux suivant les 3 faces de l'échantillon ont été appliqués, pour que la déformation globale soit de $-0,30\%$ sur chaque axe. Dans un second cas, des déplacements différents ont été appliqués sur les faces, pour que la déformation suivant les axes $\vec{x}$, $\vec{y}$ et $\vec{z}$, soient respectivement de $-0,10\%$, $-0,10\%$ et $-0,30\%$. Les paramètres *gain* et *perte* ont été fixés à 3% et 2%.

La comparaison des résultats obtenus pour les 2 cas de chargement montre peu de différence dans l'évolution sur 5 ans du volume osseux (figure 3.26). Par contre, en ce qui concerne les rigidités apparentes (figure 3.27), elles sont plus importantes dans le premier cas uniquement pour E_x et E_y . À l'inverse, E_z est largement supérieur dans le cas où le chargement est prépondérant suivant $\vec{z}$.

Ces résultats indiquent bien que la microstructure optimise son architecture afin de maximiser sa rigidité, en réorientant les travées suivant la direction des contraintes principales. Ce constat est en adéquation avec des travaux précédents (Doblaré & García, 2002; Fernandes *et al.*, 1999) basés sur l'optimisation de topologie.

Influence de l'intensité du chargement

Une étude a été réalisée pour évaluer l'influence de l'intensité du chargement mécanique sur le remodelage. Comme pour les études précédentes, des déplacements égaux ont été appliqués dans les 3 directions telle que la déformation globale atteigne d'abord $-0,10\%$, puis $-0,20\%$ et enfin $0,30\%$. Les paramètres *gain* et *perte* ont été fixés à 3% et 2%.

La figure 3.28 montre que les différences dans l'évolution du BV/TV sur 5 ans sont faibles ($<$

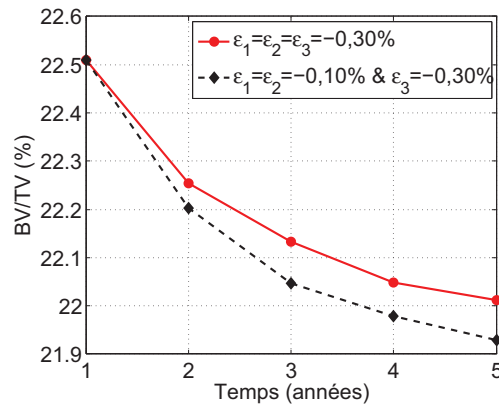


FIGURE 3.26 – Évolution de la fraction osseuse dans un cas où le chargement est égal sur les 3 faces de l'échantillon et dans le cas d'un chargement prépondérant suivant un seul axe

0,5 point), même lorsque le déplacement imposé est triplé. Or dans un cas de faible chargement (comparé au cas à -0,30% de déformation), si celui-ci était comparable à un cas de micro-gravité ou d'alitement, les pertes osseuses mesurées cliniquement sont plus importantes (Minaire *et al.*, 1974; Vico *et al.*, 2000). Ceci indique soit que les seuils de résorption émis par la théorie de Frost sont trop grands, ou soit que le processus de résorption est mal modélisé (géométrie de la lacune, fréquence de résorption, ...), ou soit que d'autres processus activeraient la résorption, même de sites non "sous-chargés" mécaniquement. Le modèle développé est en accord qualitativement avec les observations cliniques (le cas de chargement où l'intensité est la plus grande correspond au cas où la diminution de fraction osseuse est la plus faible), toutefois quantitativement les prédictions de pertes osseuses sont sous-estimées.

En utilisant un critère mécanique d'adaptation de la géométrie, on simule ainsi la suppression de zones "inutiles" mécaniquement : ce qui est le cas des bras morts identifiés sur la figure (3.29 (a)) par les flèches. Ils sont progressivement résorbés (b), puis totalement au bout de 3 ans de remodelage (c).

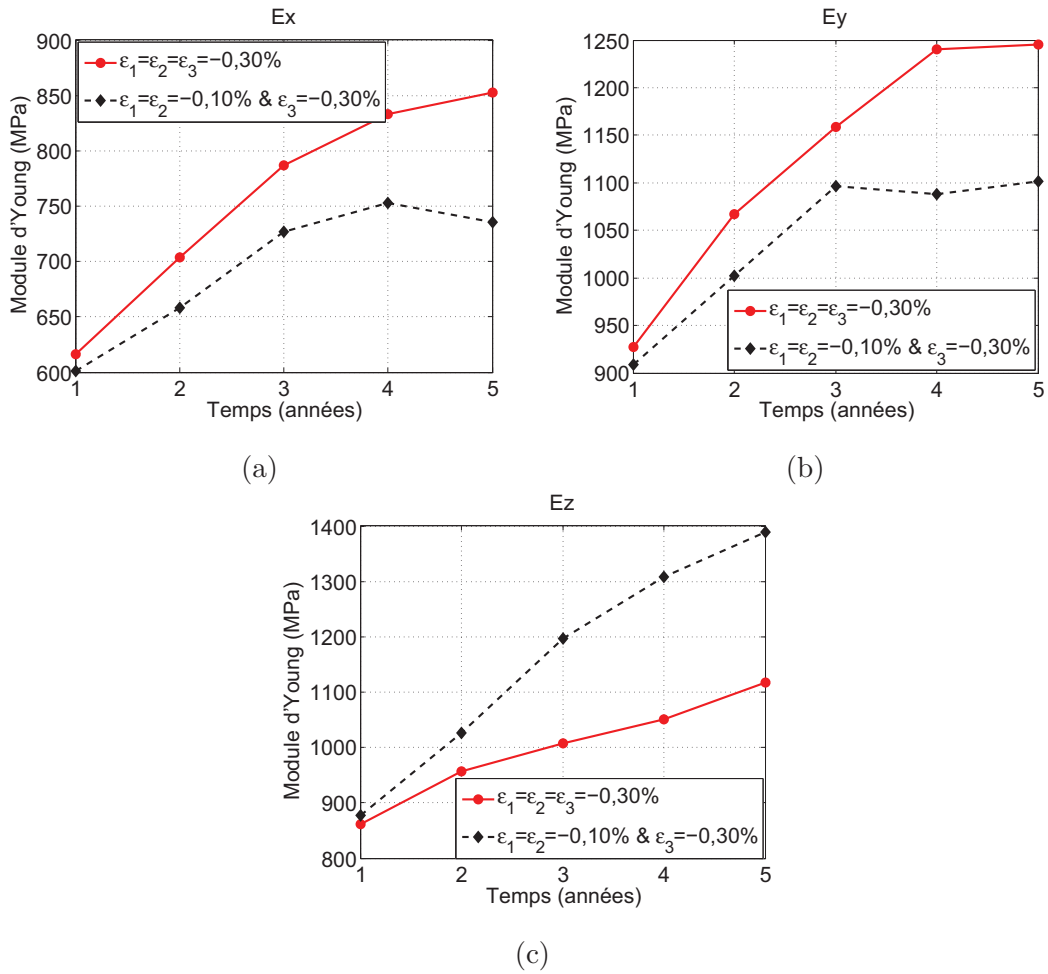


FIGURE 3.27 – Évolutions des modules d'Young apparents ($a=E_x$, $b=E_y$ et $c=E_z$) après 5 ans de remodelage dans un cas de chargement égal sur les 3 faces de l'échantillon, et lorsque le chargement est prépondérant suivant un seul axe

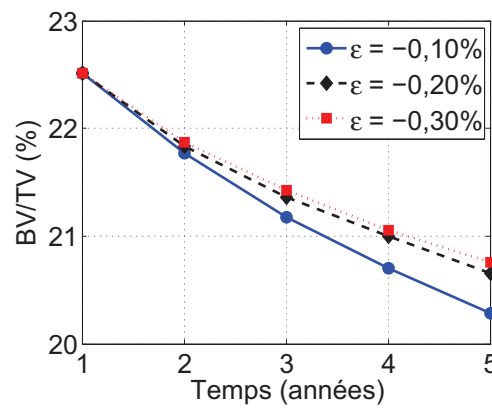


FIGURE 3.28 – Évolution de la fraction osseuse pour 3 cas de chargements

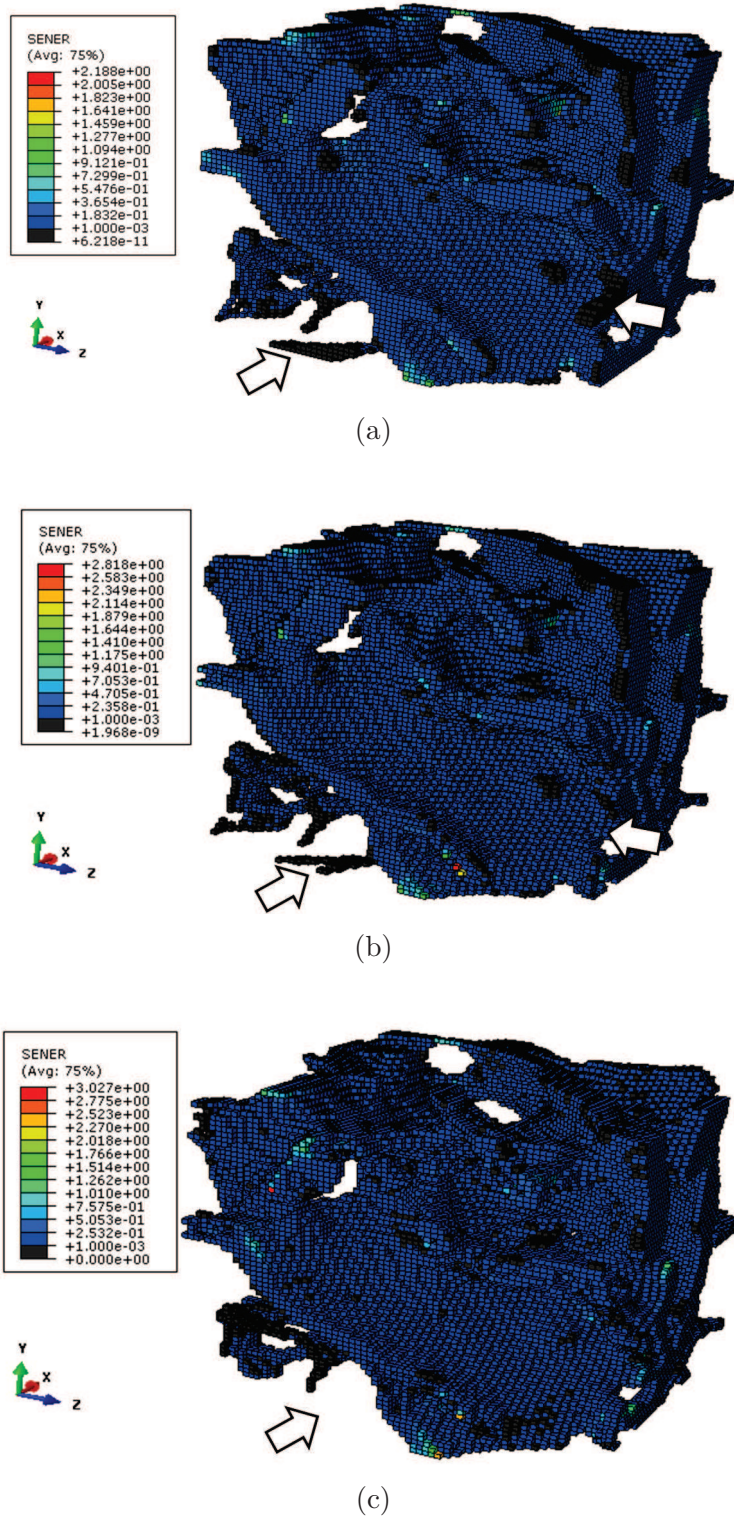


FIGURE 3.29 – Adaptation de la microstructure à partir de critères mécaniques : mise en évidence d'un bras mort (a), puis de sa résorption après 1 an (b), puis après 3 ans de remodelage (c) (légende : énergie de déformation)

3.5 Conclusions

Un modèle de remodelage et d'adaptation d'une microstructure trabéculaire humaine a été présenté. La microstructure réelle a été reconstruite en prenant en compte le gradient de minéralisation. Le remodelage a pour but de renouveler le tissu ancien. Les sites de remodelage ne sont pas aléatoirement répartis contrairement aux hypothèses défendues par les modèles développés jusqu'ici dans la littérature. Les paramètres de remodelage (profondeur de lacune, perte osseuse et fréquence d'activation) ont été intégrés, ce qui permet notamment de simuler des cas pathologiques avec ou sans traitements médicamenteux.

En modifiant les paramètres de remodelage, le modèle permet de simuler des cas pathologiques (Garnero *et al.*, 1996; Hazelwood *et al.*, 2001), et reproduit les mécanismes de dégradation de l'os trabéculaire, déjà connus (Liu *et al.*, 2008) : perforation de plaques, amincissement des travées/plaques, suppression de certaines parties trabéculaires.

Les traitements médicamenteux, tels que les anaboliques, peuvent aussi être modélisés en appliquant une "balance positive", qui correspondrait à une activité ostéoblastique plus importante. Un épaissement des travées est alors observé, ce qui d'un point de vue mécanique revient à un endommagement positif, et qui donc améliore la résistance mécanique osseuse.

De plus, il a été montré que l'augmentation du volume total joue un rôle important dans la résistance mécanique. L'augmentation du volume osseux trabéculaire due à la prise de traitements médicamenteux n'avait jamais été simulée jusqu'à présent sur une microarchitecture trabéculaire réelle.

Enfin comme l'os n'est pas uniquement régi par des lois biologiques, le concept de mécano-transduction a été intégré. Il permet de simuler l'adaptation du tissu en fonction des stimuli mécaniques. En fonction de l'énergie élastique de déformation locale, du tissu est résorbé ou apposé. Ce critère permet de simuler des cas de faibles chargements tel un alitement ou de micro-gravité, mais aussi des cas de surchargement lors d'activités physiques par exemple. Les simulations permettent de caractériser la réorientation de la microstructure lorsque la direction du chargement est modifiée, ou encore l'influence de l'intensité du chargement sur l'évolution de la fraction osseuse. Néanmoins, le modèle a mis en avant une perte osseuse plus faible, dans un cas d'un faible chargement mécanique, comparée aux observations cliniques. Cela peut être dû à la valeur de seuillage de résorption (w_{res}) qui est trop faible, ou à une mauvaise modélisation de la géométrie des sites de remodelage, ou bien dû à d'autres phénomènes méconnus (biologiques, chimiques, ...) qui interviendraient dans le processus d'adaptation de la microarchitecture osseuse. Dans le cas d'un chargement fort, l'augmentation de l'activité ostéoblastique, caractérisée par le paramètre *gain* fait croître le volume osseux et donc la résistance mécanique. A l'inverse, le paramètre *perte*, qui traduit l'activité ostéoclastique dans un cas de faible chargement, n'influence que faiblement l'évolution de la fraction osseuse au cours du temps. Cela signifie, que dans un cas pathologique, d'autres processus permettent de résorber des zones du tissu qui sont fonctionnelles. La résorption des seules zones sous-chargées ne permet pas de retrouver les tendances de perte osseuse identifiées expérimentalement (Minaire *et al.*, 1974; Vico *et al.*, 2000).

Le modèle développé permet de simuler les modifications de microarchitectures trabéculaires à partir de données biologiques et de stimuli mécaniques. Comparé aux modèles déjà développés dans la littérature, il couple à la fois les deux aspects et reste simple en terme de paramétrages. Toutefois il ne permet pas actuellement de donner une analyse quantitative des traitements médicamenteux, ou des activités physiques à suivre pour réduire le risque fracturaire.

Conclusions et discussion

Aujourd'hui, la prédiction du risque fracturaire est devenue un enjeu clinique majeur, et dans ce contexte, le calcul de la résistance mécanique osseuse est un facteur important pour évaluer efficacement la survenue de fracture. La mesure de densité minérale osseuse (DMO) réalisée cliniquement a montré ses limites, c'est pourquoi les investigations tendent à considérer également la microstructure trabéculaire plutôt que la densité osseuse seule.

À partir de ce constat de nombreux modèles d'os trabéculaire, à l'échelle macroscopique et mésoscopique, basés sur des critères mécaniques, ont été développés. Ils simulent l'adaptation d'une microstructure en fonction de critères mécaniques (Tsubota *et al.*, 2009; Fernandes *et al.*, 1999; García-Aznar *et al.*, 2005). Toutefois, ces approches ne s'appliquent pas à des microstructures réelles, et n'intègrent que très peu de paramètres biologiques pour représenter le remodelage. Le modèle développé par Huiskes *et al.* (2000) permet de coupler la mécanique à la biologie en intégrant le processus de mécanotransduction. Cette approche permet de simuler fidèlement l'adaptation d'une structure trabéculaire, sur plusieurs dizaines d'années, tout en considérant l'activité des BMUs (Ruimerman *et al.*, 2005). Néanmoins, la microstructure n'évolue plus ou très peu lorsqu'elle a atteint sa géométrie optimale d'un point de vue mécanique, ce qui limite la description de la dégradation osseuse qui apparaît au cours du vieillissement.

D'autres modèles qui permettent de simuler la dégradation à long terme ont été développés. Ils se basent sur des microarchitectures réelles, et simulent la dégradation à partir des paramètres biologiques du remodelage (Liu *et al.*, 2008; Müller, 2005; Van Der Linden *et al.*, 2003). Cependant, ces approches simulent une dégradation aléatoire de l'os contrairement au principe de matériau "intelligent" qui adapte sa microstructure au chargement mécanique (Frost, 1987; Burger & Klein-Nulend, 1999). Établir un modèle hybride, qui simule à la fois le remodelage, donc la dégradation ainsi que l'adaptation mécanique à long terme d'une microstructure trabéculaire réelle, constitue un enjeu certain.

Le processus de minéralisation conduit à des hétérogénéités du matériau qui se traduit par une large gamme de niveaux de gris lors d'acquisitions μ CT. Dans une première étude, j'ai montré que le tissu, prélevé sur la tête fémorale d'un donneur féminin de 87 ans, est majoritairement hyperminéralisé, c'est-à-dire que le niveau de gris des acquisitions est en moyenne largement supérieur à celui d'un fantôme étalon, représentatif du contenu minéral standard.

J'ai développé un modèle éléments finis qui intègre ces hétérogénéités au niveau de la définition des propriétés matériaux locales. J'ai montré que le comportement global diffère d'environ 10% comparé au un cas où le matériau est considéré homogène. Cependant, la distribution des contraintes est similaire dans une microstructure à propriétés matériaux hétérogènes et homogènes. Cela signifie que l'effet de structure est prédominant sur celui de l'hétérogénéité du tissu. En d'autres termes, la taille et la densité des hétérogénéités sont trop faibles pour modifier significativement le comportement global de la microstructure.

En ce qui concerne le comportement mécanique local, il a été observé une différence d'environ 18% sur les valeurs maximales d'énergie de déformation locale. Selon les hypothèses émises par Burger & Klein-Nulend (1999), in vivo ces stimuli initieraient l'apposition de tissu nouveau autour des zones surchargées mécaniquement. Considérer l'hétérogénéité du tissu semble donc important dans la modélisation du remodelage, si celui-ci est initié à partir de critères mécaniques tels que l'énergie de déformation.

Dans une seconde étude, j'ai mis en évidence qu'un modèle avec des éléments de $60\mu m$, semble être un bon compromis pour modéliser les phénomènes cellulaires de remodelage avec des coûts numériques raisonnables. En effet, le nombre de degrés de liberté influence considérablement la durée des calculs numériques dans des simulations de remodelage sur des temps longs (10h pour un cycle de remodelage de 6 mois d'un volume de $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$ avec des éléments de $20\mu m$ sur des machines de calculs classiques). Or simuler le remodelage sur des dizaines d'années était essentiel dans ce travail de thèse.

Dans une troisième étude, j'ai développé un code qui utilise le calcul par éléments finis afin de simuler le remodelage sur plusieurs années. L'hypothèse utilisée pour modéliser le remodelage, est que ce processus renouvelle continuellement le tissu âgé. Un dérèglement de l'activité cellulaire (fréquence d'activation et/ou balance osseuse) permet de simuler des cas pathologiques ou au contraire des cas de traitements. Les phénomènes classiques de dégradation ont été mis en évidence tels que la perforation de plaques, l'amincissement des travées/plaques, et la suppression de certaines parties osseuses. L'augmentation du volume osseux, par l'épaississement des travées/plaques, a aussi été observée. C'est la première fois qu'un modèle numérique simule l'effet d'un traitement sur une microarchitecture réelle.

Dans une quatrième étude, j'ai modélisé le procédé de mécanotransduction afin de simuler l'influence du chargement mécanique sur l'adaptation d'une microstructure trabéculaire. Une modification de l'orientation du chargement entraîne une réorientation des travées de la microstructure afin d'optimiser sa rigidité. Ce constat est le même que dans les approches par optimisation topologique. De plus, une modification de l'intensité du chargement modifie l'évolution de la fraction osseuse au cours du temps. En effet, un faible chargement induit une plus grande perte osseuse. Toutefois les valeurs numériques ne correspondent pas aux valeurs trouvées expérimentalement dans la littérature. Cela peut s'expliquer par le fait que d'autres facteurs (hormonaux, chimiques, ...) qui interviennent, n'ont pas été intégrés dans le modèle présenté. La

théorie émise par Frost permet de traduire le phénomène d'adaptation d'une structure osseuse, néanmoins de nombreux autres processus doivent aussi régir la dégradation osseuse.

Le modèle développé se base sur de nombreuses hypothèses. Tout d'abord l'utilisation d'images issues du μ CT donnent des résultats faussés sur la minéralisation du matériau comparés à des acquisitions issues d'un synchrotron. Toutefois, la méthodologie mise en place, fonctionnerait aussi en utilisant des acquisitions d'un synchrotron, et ce sans développement supplémentaire. La définition des propriétés élastiques locales serait exacte, et les valeurs minimales et maximales d'élasticité identifiées (E_{min} et E_{max}) seraient alors correctes.

Le modèle présente certaines limites, notamment du fait de simplifications numériques : la géométrie de la lacune de résorption et d'apposition a été ramenée à une demi-sphère. Le paramètre de minéralisation secondaire K_{hyper} , est déterminé numériquement, or il influence la résistance mécanique de la microstructure. La définition du chargement est supposée homogène et égale sur chaque face, or on aurait pu considérer les axes principaux d'orthotropie de la microstructure pour définir au mieux, l'orientation physiologique du chargement. De plus, la moelle et la présence de fluide dans les canalicules ont été négligées. Or il a été montré que les ostéocytes sont plus sensibles aux cisaillements fluides qu'aux déformations solides de la matrice osseuse. Comme le modèle s'appuie sur le processus de mécanotransduction, il aurait été pertinent de considérer ces types de stimuli mécaniques. En ce qui concernent les deux paramètres du modèle (surface de remodelage SR et perte osseuse δ), ils ne sont pas explicitement reliés à des données biologiques. Ils résultent d'une volonté de disposer d'un modèle simplifié permettant de traduire des tendances. En effet, étant donné la complexité du phénomène biologique, et le nombre de paramètres en jeu, il est difficile de concevoir un modèle qui établirait des valeurs exactes de fraction osseuse, d'épaisseurs de travées, etc. Les paramètres tels que l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, la qualité de vie des patients, ne sont pas intégrés, or ils influencent considérablement la qualité osseuse et donc le risque fracturaire.

Toutefois ce modèle est un premier pas vers une modélisation plus précise et à plus grande échelle du remodelage de l'os trabéculaire. Il couple à la fois des aspects biologiques et mécaniques. Les simulations ont été réalisées sur des microarchitectures d'os humain sur plusieurs années. Les résultats sont encourageants car ils concordent avec les observations cliniques. Une originalité de ce modèle est la simulation de formation osseuse, lors de surchargement mécanique mais aussi dans le cas de traitement anabolique.

À l'avenir, des expérimentations sur animaux, et des études cliniques pourraient valider les différents résultats numériques.

Bibliographie

- 2012 Bone cancellous, decalcified 400x. [http ://www.austincc.edu/histologyhelp/tissues/ts-bone-canc-dcal.html](http://www.austincc.edu/histologyhelp/tissues/ts-bone-canc-dcal.html).
- ADACHI, T., TSUBOTA, K. I., TOMITA, Y. & HOLLISTER, S. J. 2001 Trabecular surface remodeling simulation for cancellous bone using microstructural voxel finite element models. *Journal of Biomechanical Engineering* **123** (5), 403–409.
- ALOIA, J. F., VASWANI, A., ROSS, P. & COHN, S. H. 1990 Aging bone loss from the femur, spine, radius, and total skeleton. *Metabolism* **39** (11), 1144–1150.
- BAGGE, M. 2000 A model of bone adaptation as an optimization process. *Journal of Biomechanics* **33** (11), 1349–1357.
- BARON, R., NEFF, L., LOUVARD, D. & COURTOY, P. J. 1985 Cell-mediated extracellular acidification and bone resorption : evidence for a low ph in resorbing lacunae and localization of a 100-kd lysosomal membrane protein at the osteoclast ruffled border. *The Journal of Cell Biology* **101** (6), 2210–2222.
- BARRETT, J. F. & KEAT, N. 2004 Artifacts in CT : recognition and avoidance1. *Radiographics* **24** (6), 1679–1691.
- BOIVIN, G.Y., CHAVASSIEUX, P.M., SANTORA, A.C., YATES, J. & MEUNIER, P.J. 2000 Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* **27** (5), 687–694.
- BONEWALD, L. F. 2002 Osteocytes : a proposed multifunctional bone cell. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* **2**, 239–241.
- BONEWALD, L. F. 2007 Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1116** (1), 281–290.
- BOYLE, C. & KIM, I. Y. 2011 Three-dimensional micro-level computational study of wolff’s law via trabecular bone remodeling in the human proximal femur using design space topology optimization. *Journal of biomechanics* **44** (5), 935–942.
- BURGER, E. H. & KLEIN-NULEND, J. 1999 Mechanotransduction in bone-role of the lacuno-canalicular network. *FASEB J.* **13** (9001), 101–112.

- BURGER, E. H., KLEIN-NULEND, J. & COWIN, S. C. 1998 Mechanotransduction in bone. In *Molecular and Cellular Biology of Bone, Advances in Organ Biology*, vol. 5, pp. 123 – 136. Elsevier.
- CHAMBERS, T. J., FOX, S., JAGGER, C. J., LEAN, J. M. & CHOW, J. W. M. 1999 The role of prostaglandins and nitric oxide in the response of bone to mechanical forces. *Osteoarthritis and Cartilage* **7** (4), 422–423.
- COWIN, S. C. 2001 *Bone Mechanics Handbook*. Boca Ranton.
- DARBY, A. & MEUNIER, P. 1981 Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in idiopathic osteoporosis. *Calcified Tissue International* **33** (1), 199–204.
- DOBLARÉ, M. & GARCÍA, J. M. 2002 Anisotropic bone remodelling model based on a continuum damage-repair theory. *Journal of Biomechanics* **35** (1), 1–17.
- EL HAJ, A. J. 2010 Bone cells and tissue mechanics. In *International Centre for Mechanical Sciences, Udine*.
- ERIKSEN, E. F. 1986 Normal and pathological remodeling of human trabecular bone : Three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocrine Reviews* **7** (4), 379–408.
- ERIKSEN, E. F., GUNDERSEN, H. J. G., MELSEN, F. & MOSEKILDE, L. 1984a Reconstruction of the formative site in iliac trabecular bone in 20 normal individuals employing a kinetic model for matrix and mineral apposition. *Metabolic Bone Disease and Related Research* **5** (5), 243–252.
- ERIKSEN, E. F., MELSEN, F. & MOSEKILDE, L. 1984b Reconstruction of the resorptive site in iliac trabecular bone : A kinetic model for bone resorption in 20 normal individuals. *Metabolic Bone Disease and Related Research* **5** (5), 235–242.
- FAZZALARI, N. L., KULIWABA, J. S. & FORWOOD, M. R. 2002 Cancellous bone microdamage in the proximal femur : influence of age and osteoarthritis on damage morphology and regional distribution. *Bone* **31** (6), 697–702.
- FERNANDES, P., RODRIGUES, H. & JACOBS, C. 1999 A model of bone adaptation using a global optimisation criterion based on the trajectorial theory of wolff. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* **2**, 125–138.
- FERNANDES, P. R. & RODRIGUES, H. C. 1999 A material optimisation model for bone remodelling around cementless hip stems. In *European Conference on Computational Mechanics, Munich, Germany*.
- FOLGADO, J., FERNANDES, P. R., GUEDES, J. M. & RODRIGUES, H. C. 2004 Evaluation of osteoporotic bone quality by a computational model for bone remodeling. *Computers & structures* **82** (17), 1381–1388.

- FOLLET, H., BOIVIN, G., RUMELHART, C. & MEUNIER, P. J. 2004 The degree of mineralization is a determinant of bone strength : a study on human calcanei. *Bone* **34** (5), 783–789.
- FROST, H.M. 1963 *Bone remodeling dynamics*. Charles C. Thomas Company.
- FROST, H. M. 1967 Dynamics of bone remodeling. *Bone Biodynamics* pp. 315–333.
- FROST, H. M. 1987 Bone mass and the mechanostat : a proposal. *The Anatomical record* **219**, 1–9.
- FROST, H. M. 1992 The role of changes in mechanical usage set points in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* **7** (3), 253–261.
- FROST, H. M. 1997 On our age-related bone loss : Insights from a new paradigm. *Journal of Bone and Mineral Research* **12** (10), 1539–1546.
- GARCÍA-AZNAR, J., RUEBERG, T. & DOBLARÉ, M. 2005 A bone remodelling model coupling microdamage growth and repair by 3d bmu-activity. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* **4**, 147–167.
- GARNERO, P., SORNAY-RENDU, E., CHAPUY, M. C. & DELMAS, P. D. 1996 Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* **11** (3), 337–349.
- GOODSHIP, A. E., CUNNINGHAM, J. L., OGANOV, V., DARLING, J., MILES, A. W. & OWEN, G. W. 1998 Bone loss during long term space flight is prevented by the application of a short term impulsive mechanical stimulus. *Acta Astronautica* **43** (3-6), 65–75.
- GROSJEAN, R. 2008 Influence du mouvement des organes et des paramètres d’acquisition sur la qualité de l’image en scanographie : application à la détermination de la composition chimique des calculs rénaux. PhD thesis, Université Henri Poincaré Nancy 1v.
- GROSS, T., PAHR, D. H., PEYRIN, F. & ZYSSET, P. K. 2012 Mineral heterogeneity has a minor influence on the apparent elastic properties of human cancellous bone : a SR μ CT-based finite element study. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* (0), 1–8.
- GUGGENBUHL, P. 2009 Osteoporosis in males and females : Is there really a difference? *Joint Bone Spine* **76** (6), 595–601.
- HAIJ, A. J. E., MINTER, S. L., RAWLINSON, S. C. F., SUSWILLO, R. & LANYON, L. E. 1990 Cellular responses to mechanical loading in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research* **5** (9), 923–932.
- HAZELWOOD, S. J., MARTIN, R. B., MARK M., R. & RODRIGO, J. J. 2001 A mechanistic model for internal bone remodeling exhibits different dynamic responses in disuse and overload. *Journal of Biomechanics* **34** (3), 299–308.

- HILL, P. A. 1998 Bone remodelling. *British Journal of Orthodontics* **25**, 101–107.
- HOC, T., HENRY, L., VERDIER, M., AUBRY, D., SEDEL, L. & MEUNIER, A. 2006 Effect of microstructure on the mechanical properties of haversian cortical bone. *Bone* **38** (4), 466–474.
- HOLTROP, M. E. & WEINGER, J. M. 1972 Ultrastructural evidence for a transport system in bone. *Calcium, parathyroid hormone and the calcitonins* pp. 365–374.
- HOMMINGA, J., HUISKES, R., VAN RIETBERGEN, B., RÜEGSEGG, P. & WEINANS, H. 2001 Introduction and evaluation of a gray-value voxel conversion technique. *Journal of Biomechanics* **34** (4), 513–517.
- HUISKES, R. 2000 If bone is the answer, then what is the question? *Journal of Anatomy* **197**, 145–156.
- 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** (6787), 704–706.
- HUISKES, R., WEINANS, H., GROOTENBOER, H. J., DALSTRA, M., FUDALA, B. & SLOOFF, T. J. 1987 Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. *Journal of Biomechanics* **20** (11-12), 1135–1150.
- JACOBS, C. R., SIMO, J. C., BEAUPRÉ, G. S. & CARTER, D. R. 1997 Adaptive bone remodeling incorporating simultaneous density and anisotropy considerations. *Journal of Biomechanics* **30** (6), 603–613.
- JANG, I. G. & KIM, I. Y. 2009 Computational simulation of trabecular adaptation progress in human proximal femur during growth. *Journal of Biomechanics* **42** (5), 573–580.
- JANG, I. G. & KIM, I. Y. 2010 Computational simulation of simultaneous cortical and trabecular bone change in human proximal femur during bone remodeling. *Journal of Biomechanics* **43** (2), 294–301.
- JEE, W. S. S. & LI, X. J. 1990 Adaptation of cancellous bone to overloading in the adult rat : a single photon absorptiometry and histomorphometry study. *The anatomical record* **227** (4), 418–426.
- JONES, H. H., PRIEST, J. D., HAYES, W. C., TICHENOR, C. C. & NAGEL, D. A. 1977 Humeral hypertrophy in response to exercise. *Journal of Bone and Joint Surgery* **59** (2), 204–208.
- KANNUS, P., HAAPASALO, H., SANKALO, M., SIEVANEN, H., PASANEN, M., HEINONEN, A., OJA, P. & VUORI, I. 1995 Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. *Annals of Internal Medicine* **123** (1), 27–31.
- KARLSSON, M. K. & ROSENGREN, B. E. 2012 Training and bone - from health to injury. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* pp. 1–9.

- KATSUNUMA, N. 1997 Molecular mechanisms of bone collagen degradation in bone resorption. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* **15** (1), 1–8.
- KAZAKIA, G. J., BURGHARDT, A. J., CHEUNG, S. & MAJUMDAR, S. 2008 Assessment of bone tissue mineralization by conventional x-ray microcomputed tomography : comparison with synchrotron radiation microcomputed tomography and ash measurements. *Medical physics* **35** (7), 3170–3179, PMID : 18697542.
- KEMMLER, W., VON STENGEL, S., BEBENEK, M., ENGELKE, K., HENTSCHEKE, C. & KALENDER, W. 2011 Exercise and fractures in postmenopausal women : 12-year results of the erlangen fitness and osteoporosis prevention study (efops). *Osteoporosis International* pp. 1–10.
- KEYAK, J. H. & FALKINSTEIN, Y. 2003 Comparison of in situ and in vitro CT scan-based finite element model predictions of proximal femoral fracture load. *Medical engineering & physics* **25** (9), 781–787.
- KHASTGIR, G., STUDD, J., HOLLAND, N., ALAGHBAND-ZADEH, J., FOX, S. & CHOW, J. 2001 Anabolic effect of estrogen replacement on bone in postmenopausal women with osteoporosis : Histomorphometric evidence in a longitudinal study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **86** (1), 289–295.
- KHOSLA, S. 1997 Idiopathic osteoporosis- is the osteoblast to blame? *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **82** (9), 2792–2794.
- KLEIN-NULEND, J., VAN DER PLAS, A., SEMEINS, C. M., AJUBI, N. E., FRANGOS, J. A., NIJWEIDE, P. J. & BURGER, E. H. 1995 Sensitivity of osteocytes to biomechanical stress in vitro. *FASEB J.* **9** (5), 441–445.
- KNOTHE, T., MELISSA, L., ADAMSON, J. R., TAMI, A. E. & BAUER, T. W. 2004 The osteocyte. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **36** (1), 1–8.
- KROLNER, B., RANLOV, P. J., CLEMMESSEN, T. H. & PORS NIELSEN, S. 1982 Bone loss after gastrectomy for morbid obesity : side-effect or adaptative response to weight reduction? *The Lancet* **319** (8278), 956–957.
- LANYON, L. E. 1993 Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. *Calcified Tissue International* **53**, S102–S107.
- LEBLANC, A., SCHNEIDER, V., SHACKELFORD, L., WEST, S., OGANOV, V., BAKULIN, A. & VORONIN, L. 2000 Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight. *Journal of musculoskeletal neuronal interactions* **1**(2), 157–160.
- LIOTIER, P. J., ROSSI, J. M., WENDLING-MANSUY, S. & CHABRAND, P. 2012 Trabecular bone remodelling under pathological conditions based on biochemical and mechanical processes involved in BMU activity. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* **0** (0), 1–13.

- LIPS, P., COURPRON, P. & MEUNIER, P. J. 1978 Mean wall thickness of trabecular bone packets in the human iliac crest : Changes with age. *Calcified Tissue International* **26** (1), 13–17.
- LIU, X. S., HUANG, A. H., ZHANG, X. H., SAJDA, P., JI, B. & GUO, X. E. 2008 Dynamic simulation of three dimensional architectural and mechanical alterations in human trabecular bone during menopause. *Bone* **43**, 292–301.
- MAROTTI, G. 1996 The structure of bone tissues and the cellular control of their deposition. *Italian Journal of Anatomy and Embryology* **101** (4), 25–79.
- MAROTTI, G., FERRETTI, M., MUGLIA, M.A., PALUMBO, C. & PALAZZINI, S. 1992 A quantitative evaluation of osteoblast-osteocyte relationships on growing endosteal surface of rabbit tibiae. *Bone* **13** (5), 363–368.
- MAROTTI, G., REMAGGI, F. & ZAFFE, D. 1985 Quantitative investigation on osteocyte canaliculi in human compact and spongy bone. *Bone* **6** (5), 335–337.
- MARTIN, R. B. 2000 Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone* **26** (1), 1–6.
- MARTÍNEZ-REINA, J., GARCÍA-AZNAR, J. M., DOMÍNGUEZ, J. & DOBLARÉ, M. 2008 A bone remodelling model including the directional activity of bms. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* **8**, 111–127.
- MASHIBA, T., TURNER, C. H., HIRANO, T., FORWOOD, M. R., JOHNSTON, C. C. & BURR, D. B. 2001 Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* **28**, 524–531.
- MAZESS, R. B. 1982 On aging bone loss. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **165**, 239–252.
- MCMANARA, L. M. & PRENDERGAST, P. J. 2005 Perforation of cancellous bone trabeculae by damage-stimulated remodelling at resorption pits : a computational analysis. *European Journal of Morphology* **42**, 99–109.
- MESHLAB . Visual computing lab - isti -cnr, <http://meshlab.sourceforge.net>. . . , .
- MEUNIER, P., COURPRON, P., EDOUARD, C., BERNARD, J., BRINGUIER, J. & VIGNON, G. 1973 Physiological senile involution and pathological rarefaction of bone. quantitative and comparative histological data. *Clinics in endocrinology and metabolism* **2(2)**, 239–256.
- MEUNIER, P. J. 2001 Traitement de l'ostéoporose postménopausique par les agents anaboliques. *Revue du Rhumatisme* **68**, 944–950.
- MILLER, P. D., SIRIS, E. S., BARRETT-CONNOR, E., FAULKNER, K. G., WEHREN, L. E., ABBOTT, T. A., CHEN, Y. T. AND BERGER, M. L., SANTORA, A. C. & SHERWOOD, L. M.

- 2002 Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry : Evidence from the national osteoporosis risk assessment. *Journal of Bone and Mineral Research* **17** (12), 2222–2230.
- MINAIRE, P., MEUNIER, P., EDOUARD, C., BERNARD, J., COURPRON, P. & BOURRET, J. 1974 Quantitative histological data on disuse osteoporosis : comparison with biological data. *Calcified Tissue International* **17**, 57–73.
- MOSEKILDE, L. 1990 Consequences of the remodelling process for vertebral trabecular bone structure : a scanning electron microscopy study (uncoupling of unloaded structures). *Bone and Mineral* **10** (1), 13–35.
- MULLENDER, M. G. & HUISKES, R. 1995 Proposal for the regulatory mechanism of wolff's law. *Journal of Orthopaedic Research* **13** (4), 503–512.
- MULLENDER, M. G., VAN DER MEER, D. D., HUISKES, R. & LIPS, P. 1996 Osteocyte density changes in aging and osteoporosis. *Bone* **18** (2), 109–113.
- MULLENDER, M. G., VAN RIETBERGEN, B., RÜEGSEGG, P. & HUISKES, R. 1998 Effect of mechanical set point of bone cells on mechanical control of trabecular bone architecture. *Bone* **22**, 125–131.
- MÜLLER, R. 2005 Long-term prediction of three-dimensional bone architecture in simulations of pre-, peri- and post-menopausal microstructural bone remodeling. *Osteoporosis International* **16**, S25–S35.
- MÜLLER, R. 2010 Cell and tissue based simulation of osteoporosis and antiresorptive pharmacological treatment. In *IV European Conference on Computational Mechanics*.
- MÜLLER, R. & RÜEGSEGG, P. 1996 Analysis of mechanical properties of cancellous bone under conditions of simulated bone atrophy. *Journal of Biomechanics* **29** (8), 1053–1060.
- MULVIHILL, B. M. & PRENDERGAST, P. J. 2010 Mechanobiological regulation of the remodeling cycle in trabecular bone and possible biomechanical pathways for osteoporosis. *Clinical Biomechanics* **25** (5), 491–498.
- MURRAY, D. W. & RUSHTON, N. 1990 The effect of strain on bone cell prostaglandin e2 release : a new experimental method. *Calcified tissue international* **47** (1), 35–39.
- NEIDLINGER-WILKE, C., STALLA, I., CLAES, L., BRAND, R., HOELLEN, I., RÜBENACKER, S., ARAND, M. & KINZL, L. 1995 Human osteoblasts from younger normal and osteoporotic donors show differences in proliferation and TGF beta-release in response to cyclic strain. *Journal of biomechanics* **28**, 1411–418.
- NOBLE, B. S. 2003 Bone microdamage and cell apoptosis. *European Cells and Materials* **21**(6), 46–55.

- NUTI, R. & MARTINI, G. 1993 Effects of age and menopause on bone density of entire skeleton in healthy and osteoporotic women. *Osteoporosis International* **3**, 59–65.
- ODVINA, C. V., ZERWEKH, J. E., RAO, D. S., MAALOUF, N., GOTTSCHALK, F. A. & PAK, C. Y. C. 2005 Severely suppressed bone turnover : A potential complication of alendronate therapy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **90** (3), 1294–1301.
- O’FLAHERTY, E. J. 1991 Physiologically based models for bone-seeking elements : Iii. human skeletal and bone growth. *Toxicology and Applied Pharmacology* **111** (2), 332–341.
- O’FLAHERTY, E. J. 2000 Modeling normal aging bone loss, with consideration of bone loss in osteoporosis. *Toxicological Sciences* **55**, 171–188.
- PALUMBO, C. 1986 A three-dimensional ultrastructural study of osteoid-osteocytes in the tibia of chick embryos. *Cell and Tissue Research* **246** (1), 125–131.
- PARFITT, A. M. 1982 The coupling of bone formation to bone resorption : A critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis. *Metabolic Bone Disease and Related Research* **4** (1), 1–6.
- PARFITT, A. M. 2002 Life history of osteocytes : relationship to bone age, bone remodeling, and bone fragility. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions* **6**, 499–500.
- PARFITT, A. M., MATHEWS, C. H., VILLANUEVA, A. R., KLEEREKOPER, M., FRAME, B. & RAO, D. S. 1983 Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. *The Journal of Clinical Investigation* **72** (4), 1396–1409.
- PASCO, J., SEEMAN, E., HENRY, M., MERRIMAN, E., NICHOLSON, G. & KOTOWICZ, M. 2006 The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporosis International* **17**, 1404–1409.
- PATTIN, C. A., CALER, W. E. & CARTER, D. R. 1996 Cyclic mechanical property degradation during fatigue loading of cortical bone. *Journal of Biomechanics* **29** (1), 69–79.
- PAUCHARD, Y., MATTMANN, C., KUHN, A., GASSER, J. A. & BOYD, S. K. 2008 European society of biomechanics SM perren award 2008 : Using temporal trends of 3D bone micro-architecture to predict bone quality. *Journal of biomechanics* **41** (14), 2946–2953.
- PEYRIN, F. 2001 Point sur les perspectives technologiques d’analyse de la microarchitecture osseuse. *ITBM-RBM* **22** (1), 5–14.
- PRENDERGAST, P. J. & HUISKES, R. 1995 Mathematical modelling of microdamage in bone remodelling and adaptation. *Bone Structure and Remodelling, World Scientific Publishers, Singapore* pp. 213–224.
- PRENDERGAST, P. J. & HUISKES, R. 1996 Microdamage and osteocyte-lacuna strain in bone : a microstructural finite element analysis. *Journal of Biomechanical Engineering* **118**, 240–246.

- QIU, S., RAO, D. S., PALNITKAR, S. & PARFITT, A. M. 2002 Age and distance from the surface but not menopause reduce osteocyte density in human cancellous bone. *Bone* **31** (2), 313–318.
- QIU, S., RAO, D. S., PALNITKAR, S. & PARFITT, A. M. 2003 Reduced iliac cancellous osteocyte density in patients with osteoporotic vertebral fracture. *Journal of Bone and Mineral Research* **18** (9), 1657–1663.
- RECKER, R., DAVIES, K. M., HINDERS, S. M., HEANEY, R. P., STEGMAN, M. R. & KIMMEL, D. B. 1992 Bone gain in young adult women. *The Journal of the American Medical Association* **268**(17), 2403–2408.
- RIBOT, C., POUILLÉS, J.M. & TRÉMOLLIÈRES, F. 2001 Ostéoporose et hormones thyroïdiennes. *Revue du Rhumatisme* **68** (8), 722–726.
- RIBOT, C., TRÉMOLLIÈRES, F. & POUILLÉS, J. 2006 Traitement de l'ostéoporose : les choix thérapeutiques, les associations pertinentes, les nouvelles molécules. In *Journées de Techniques Avancées en Gynécologies et Obstétrique PMA Périnatalogie et Pédiatrie*.
- RIGGS, B. L. 1991 Overview of osteoporosis. *The Western Journal of medicine* **154**(1), 63–77.
- RIGGS, B. L. & MELTON, L. J. 3RD 1986 Involutional osteoporosis. *The New England Journal of medicine* **314**(26), 1676–1686.
- RIGGS, B. L. & MELTON, L. J. 3RD 1995 The worldwide problem of osteoporosis : insights afforded by epidemiology. *Bone* **17** (5), S505–S511.
- ROSSI, J.M., & WENDLING-MANSUY, S. 2007 A topology optimization based model of bone adaptation. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* **10** (6), 419–427.
- ROYCE, P. M. & STEINMANN, B., EDS., ed. 1993 *Connective Tissue and Its Heritable Disorders, Molecular, Genetic and Mineral Aspects*. John Wiley & Sons, New York.
- RUBIN, C., RECKER, R., CULLEN, D., RYABY, J., MCCABE, J. & MCLEOD, K. 2004 Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli : A clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety. *Journal of Bone and Mineral Research* **19** (3), 343–351.
- RUBIN, C. T. & LANYON, L. E. 1984 Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *The Journal of Bone and Joint Surgery* **66** (3), 397–402.
- RUIMERMAN, R., HILBERS, P., VAN RIETBERGEN, B. & HUISKES, R. 2005 A theoretical framework for strain-related trabecular bone maintenance and adaptation. *Journal of biomechanics* **38** (4), 931–941.
- RUIMERMAN, R., VAN RIETBERGEN, B., HILBERS, P. & HUISKES, R. 2003 A 3-dimensional computer model to simulate trabecular bone metabolism. *Biorheology* **40**, 315–320.

- SCHNEIDER, V., OGANOV, V., LEBLANC, A., RAKMONOV, A., TAGGART, L., BAKULIN, A., HUNTOON, C., GRIGORIEV, A. & VARONIN, L. 1995 Bone and body mass changes during space flight. *Acta Astronautica* **36**, 463–466.
- SCHUIT, S. C. E., VAN DER KLIFT, M., WEEL, A. E. A. M., DE LAET, C. E. D. H., BURGER, H., SEEMAN, E., HOFMAN, A., UITTERLINDEN, A. G., VAN LEEUWEN, J. P. T. M. & POLS, H. A. P. 2004 Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women : the rotterdam study. *Bone* **34** (1), 195–202.
- SIRIS, E. S., MILLER, P. D., BARRETT-CONNOR, E., FAULKNER, K. G., WEHREN, L. E., ABBOTT, T. A., BERGER, M. L., SANTORA, A. C. & SHERWOOD, L. M. 2001 Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. *JAMA : The Journal of the American Medical Association* **286**, 2815–2822.
- SORNAY-RENDU, E., MUNOZ, F., GARNERO, P., DUBOEUF, F. & DELMAS, P. D. 2005 Identification of osteopenic women at high risk of fracture : the OFELY study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* **20**, 1813–1819.
- TABOR, Z. & ROKITA, E. 2002 Stochastic simulations of remodeling applied to a two-dimensional trabecular bone structure. *Bone* **31** (3), 413–417.
- TASSANI, S., ÖHMAN, C., BARUFFALDI, F., BALEANI, M. & VICECONTI, M. 2011 Volume to density relation in adult human bone tissue. *Journal of Biomechanics* **44** (1), 103–108.
- TEOT, L., VIDAL, J. & DOSSA, J. 1989 *Le Tissu Osseux*. Sauramps Médical.
- TSUBOTA, K., SUZUKI, Y., YAMADA, T., HOJO, M., MAKINOCHI, A. & ADACHI, T. 2009 Computer simulation of trabecular remodeling in human proximal femur using large-scale voxel FE models : Approach to understanding wolff's law. *Journal of Biomechanics* **42** (8), 1088–1094.
- TURNER, C. H. 2002 Biomechanics of bone : Determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporosis International* **13** (2), 97–104.
- TURNER, C. H., RHO, J., TAKANO, Y., TSUI, T. Y. & PHARR, G. M. 1999 The elastic properties of trabecular and cortical bone tissues are similar : results from two microscopic measurement techniques. *Journal of Biomechanics* **32** (4), 437 – 441.
- ULRICH, D., VAN RIETBERGEN, B., WEINANS, H. & RÜEGSEGG, P. 1998 Finite element analysis of trabecular bone structure : a comparison of image-based meshing techniques. *Journal of Biomechanics* **31** (12), 1187–1192.
- VAJDA, E. G. & BLOEBAUM, R. D. 1999 Age-related hypermineralization in the female proximal human femur. *The Anatomical Record* **255** (2), 202–211.

- VAN DER LINDEN, J. C., VERHAAR, J. A. N., POLS, H. A. P. & WEINANS, H. 2003 A simulation model at trabecular level to predict effects of antiresorptive treatment after menopause. *Calcified Tissue International* **73**, 537–544.
- VAN DER LINDEN, J. C., VERHAAR, J. A. N. & WEINANS, H. 2001 A three-dimensional simulation of age-related remodeling in trabecular bone. *Journal of Bone and Mineral Research* **16**, 688–696.
- VASHISHTH, D., VERBORGT, O., DIVINE, G., SCHAFFLER, M. B. & FYHRIE, D. P. 2000 Decline in osteocyte lacunar density in human cortical bone is associated with accumulation of microcracks with age. *Bone* **26** (4), 375–380.
- VERSCHUEREN, S. M. P., ROELANTS, M., DELECLUSE, C., SWINNEN, S., VANDERSCHUEREN, D. & BOONEN, S. 2004 Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women : A randomized controlled pilot study. *Journal of Bone and Mineral Research* **19**, 352–359.
- VICO, L., COLLET, P., GUIGNANDON, A., LAFAGE-PROUST, M. H., THOMAS, T., REHAILIA, M. & C., ALEXANDRE 2000 Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *The Lancet* **355** (9215), 1607–1611.
- VOGEL, J. M., WHITTLE, M., SMITH, M. C. JR, & RAMBAUT, P. C 1977 Bone mineral measurement experiment m078. In : *Biomedical Results from Skylab* pp. 183–190.
- ZARRINKALAM, M., MULAIBRAHIMOVIC, A., ATKINS, G. & MOORE, R. 2011 Changes in osteocyte density correspond with changes in osteoblast and osteoclast activity in an osteoporotic sheep model. *Osteoporosis International* **1**, 1–8.
- ZEBAZE, R. M. D., JONES, A. C., PANDY, M. G., KNACKSTEDT, M. A. & SEEMAN, E. 2011 Differences in the degree of bone tissue mineralization account for little of the differences in tissue elastic properties. *Bone* **48**, 1246–1251.
- ZERWEKH, J. E., RUML, L. A., GOTTSCHALK, F. & PAK, C. Y. C. 1998 The effects of twelve weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects. *Journal of Bone and Mineral Research* **13** (10), 1594–1601.

