

Une approche multi-échelle pour la modélisation des fibrilles de l'os

V. SANSALONE, S. NAÏLI, T. LEMAIRE

Laboratoire de Mécanique Physique (LMP), Université Paris Est,
61 Avenue du Général de Gaulle, 94010 Créteil, FRANCE

Résumé :

Les propriétés mécaniques du tissu osseux sont dues à sa structure hiérarchique. À l'échelle de quelques micromètres, la structure que l'on peut observer est la fibrille de collagène minéralisée. Dans ce travail, nous présentons un modèle mécanique multi-échelle de la fibrille basé sur une technique d'homogénéisation variationnelle. Des simulations numériques montrent la dépendance des propriétés élastiques de la fibrille vis-à-vis de sa structure à l'échelle nanométrique.

Abstract :

Mechanical properties of bone tissue result from its hierarchical structure. At the scale of several micrometers, the relevant structure is the mineralized collagen fibril. We present here a multiscale mechanical model of the bone fibril based on a variational homogenization technique. Numerical simulations show the dependency of the elastic properties of the fibril on its nanoscale structure.

Mots clefs : os, fibrille, propriétés élastiques, multi-échelle, homogénéisation variationnelle, modélisation, simulation numérique

1 Introduction

Le tissu osseux présente une structure hiérarchisée s'étalant de ce qui est visible à la molécule. À chaque échelle, la caractérisation mécanique de chacune des sous-structures passe par une description précise de l'arrangement géométrique de ses constituants et de leurs propriétés mécaniques. Une modélisation cohérente et précise du comportement mécanique de l'os à l'échelle macroscopique demande ainsi une compréhension de son comportement mécanique à toutes les échelles inférieures [1]. Cette nécessité est de plus en plus reconnue dans la communauté biomécanique s'intéressant à l'os, comme en témoignent de nombreux et récents travaux de recherche. Certains auteurs se sont focalisés sur les échelles les plus petites de l'os, notamment celles du nanomètre au micron [2, 3, 4, 5, 6]. D'autres, par ailleurs, ont pris en compte un plus grand nombre d'échelles en utilisant des méthodes d'homogénéisation à plusieurs niveaux de type Eshelby [7, 8] ou asymptotique [9]. Dans ce papier nous exposons une étude visant à caractériser les propriétés élastiques de l'os à l'échelle du micromètre. À cette échelle, la structure représentative est la fibrille de collagène minéralisée. La fibrille est principalement composée de collagène, de minéral et d'eau. Les propriétés mécaniques de la fibrille sont décrites en prenant en compte l'arrangement et la nature des constituants aux échelles inférieures. Une technique d'homogénéisation variationnelle basée sur une équivalence énergétique est utilisée pour mettre en relation les différentes échelles en jeu. Cette procédure nous a permis de montrer la dépendance des propriétés élastiques de la fibrille vis-à-vis de certains paramètres significatifs à l'échelle sous-fibrillaire, notamment la géométrie du minéral et les proportions de collagène et minéral, élargissant les premiers résultats montrés en [10]. Cet article est développé comme décrit ci-dessous. Dans la section 2 nous traçons le cadre biophysique du problème. La méthode d'homogénéisation variationnelle est esquissée dans la section 3 ainsi que son application à la fibrille osseuse. Dans la section 4 nous montrons et discutons les résultats des simulations numériques que nous avons conduites. Enfin, les conclusions et les perspectives de ce travail sont présentées dans la section 5.

2 Biophysique de l'os à la micro- et nano-échelle

Le tissu osseux montre une organisation hiérarchisée. En se situant à l'échelle du micromètre, la structure principale que l'on peut distinguer est la fibrille de collagène minéralisée. Les principaux constituants de la fibrille osseuse sont une phase organique (principalement du collagène de type I et des protéines non-collagèneuses) et une phase minérale (hydroxyapatite). Les proportions et l'organisation géométrique de ces phases varient en fonction de nombreux facteurs tels que l'espèce animale, l'âge, l'histoire clinique, *etc.* La formation du

tissu osseux à cette échelle peut être décrite comme une minéralisation progressive de la matrice organique. Premièrement, les molécules (ou micro-fibrilles) de collagène déposées par les ostéoblastes forment une matrice appelée *ostéoïde* riche en eau. L'arrangement en zones de *gap-overlap* proposé par [11] montre un chevauchement partiel des molécules de collagène qui se succèdent périodiquement après cinq rangées. Ce motif typique guide vraisemblablement le processus de minéralisation dont les détails sont néanmoins méconnus. D'après l'hypothèse la plus acceptée, la minéralisation commencerait dans les zones de *gap* pour ensuite progresser tout au long des fibres. Il est probable que les protéines non-collagèneuses jouent un rôle important, surtout dans la formation et stabilisation des liaisons (*cross-links*) entre le collagène et le minéral. Ce dernier va progressivement remplacer l'eau présente dans l'ostéoïde et, à maturité du tissu, se présente souvent sous forme de petites plaques intercalées entre les rangées de collagène.

La description de la géométrie et des propriétés mécaniques du collagène et du minéral relève du domaine de la science des matériaux et les outils appropriés sont la dynamique moléculaire ou l'expérimentation directe à l'échelle moléculaire. Cependant, les ressources disponibles aujourd'hui pour mener de telles expériences, fussent-elles de types numérique ou expérimentale, ne sont pas suffisantes pour garantir une complète fiabilité des résultats. Les données disponibles dans la littérature reposent sur une interprétation des résultats d'expériences qui ne fournissent pas directement les informations cherchées mais qui, néanmoins, permettent d'en donner une plus ou moins précise estimation. Par ailleurs, il faut préciser que certaines des propriétés mécaniques dont on parlera par la suite (par exemple, le module de Young), doivent être interprétées comme des propriétés efficaces, tirées d'un modèle atomique et transposées dans un contexte de milieu continu.

Collagène. Le collagène compose 90% environ de la masse organique. Les molécules de collagène sont des triples hélices de chaînes de α -peptides. La longueur d'une molécule est de 290 nm environ, tandis que le diamètre est normalement estimé à 1.5 nm environ. Dans le sens longitudinal, deux molécules contiguës sont séparées par un espace de 40 nm environ (la zone de *gap*), tandis que le décalage longitudinal entre deux rangées moléculaires contiguës est de 67 nm. Cela amène à la susdite périodicité après cinq rangées moléculaires. Quant à l'arrangement spatial des rangées moléculaires, certains auteurs parlent d'une disposition en couches [12, 1] tandis que d'autres proposent plutôt un arrangement pseudo-hélicoïdal [13, 4]. Les propriétés élastiques du collagène sont matière à de vifs débats et les valeurs issues de la littérature de son module de Young axial varient entre plusieurs centaines de MPa et quelques dizaines de GPa (voir [14] pour une revue). Il faut noter que les valeurs estimées du module de Young sont souvent biaisées par des hypothèses faites sur la structure et la taille "efficace" de la molécule de collagène.

Minéral. Le minéral est presque entièrement de l'hydroxyapatite cristalline $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ impure. Ceci se présente, à maturité, sous forme d'aiguilles ou de feuilletts, ces dernières semblant être le motif dominant. La taille des feuilletts est de plusieurs dizaines, voire quelques centaines, de nm dans leur plan, et de quelques nm dans l'épaisseur. Ceci correspond à une dizaine de plans moléculaires, ce qui rend les effets de surfaces très importants. Les propriétés mécaniques du minéral sont vraisemblablement fortement influencées par cela et il est difficile d'en donner des estimations fiables à partir de valeurs moyennes mesurées sur des polycristaux. En tout cas, les valeurs proposées dans la littérature pour les modules d'élasticité sont souvent de l'ordre de plusieurs dizaines, voire de la centaine, de GPa [15, 16].

3 Modélisation multi-échelle par homogénéisation variationnelle

Nous esquissons ci-dessous une stratégie d'homogénéisation variationnelle visant à caractériser le module d'élasticité axial de la fibrille osseuse à partir de la connaissance de la nature et de l'organisation géométrique de ses constituants. Cette technique, basée sur une équivalence énergétique entre les différentes échelles en jeu, a déjà été appliquée avec succès à l'étude de matériaux composites [17, 18], et plus récemment, à l'os [10]. Il est important de noter que la procédure de changement d'échelle ne dépend que des hypothèses faites à la petite échelle (ici, l'échelle des constituants de la fibrille) et permet ainsi d'en amender aisément la description. Si le résultat de l'homogénéisation dépend des ingrédients microscopiques, le passage d'une échelle à l'autre s'en affranchit. Cet aspect est particulièrement important lorsque les informations à la (aux) petite(s) échelle(s) sont incomplètes, comme c'est le cas dans ce problème. En fait, les informations à l'échelle des constituants élémentaires sont aujourd'hui presque inaccessibles à l'expérience directe et évolueront vraisemblablement dans les années à venir. Alors, lorsque de nouvelles informations seront disponibles, la procédure d'homogénéisation que nous proposons permettra de les prendre en compte facilement sans que le cadre formel d'ensemble ne soit trop modifié. Les détails du modèle et de la procédure d'homogénéisation ont été décrits dans [10] et nous en rappelons ici seulement les points principaux.

3.1 Description à chaque échelle

Par la suite, on distingue trois échelles de description (voir Fig. 1), pour lesquelles on précisera l'expression de l'énergie de déformation qui sera ensuite utilisée dans la procédure d'homogénéisation. Les formules ci-dessous se réfèrent à une cinématique linéarisée et à un comportement élastique linéaire des matériaux.

Échelle de la fibrille [M]. La fibrille est décrite comme un milieu continu. Du fait de sa structure hétérogène, le modèle approprié est le milieu continu de Cosserat. Toutefois, la fibrille étant surtout sollicitée dans la direction de son axe, nous allons considérer par la suite uniquement ce type de chargement en ca-

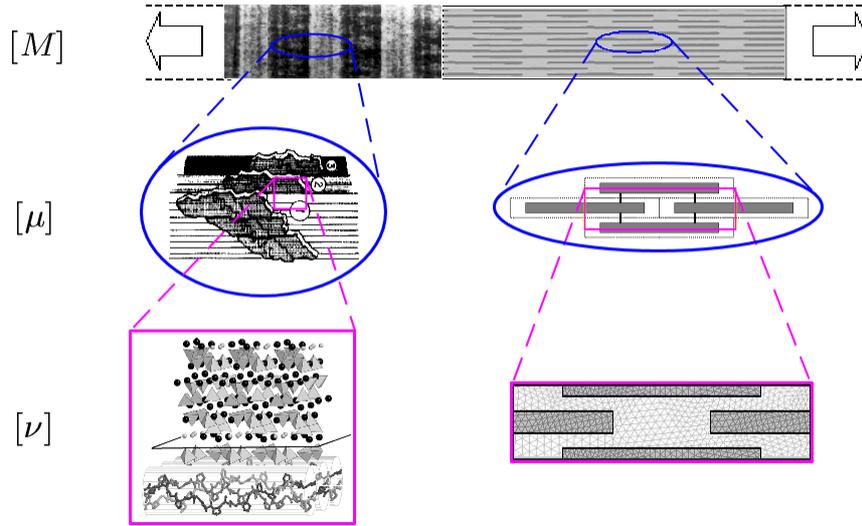


FIG. 1 – Schéma des échelles de description. À gauche : schémas physiques ; à droite : modèles. En haut : $[M]$ fibrille de collagène minéralisée → milieu continu ; au milieu : $[\mu]$ constituants élémentaires → modèle de type treillis ; en bas : $[\nu]$ structure atomique → FEM.

ractérisant sa raideur axiale E_f . On peut remarquer que, pour ce cas spécifique de chargement, on peut utiliser un modèle de milieu continu de Cauchy au lieu de celui de Cosserat [17]. La densité d'énergie de déformation s'écrit alors :

$$\phi_{[M]} = \frac{1}{2} S_{[M]} \cdot \text{sym}(\text{grad } \mathbf{u}_{[M]}), \quad (1)$$

où $S_{[M]}$ est le tenseur des contraintes, $\mathbf{u}_{[M]}$ est le déplacement, grad est l'opérateur gradient, sym est l'opérateur sélectionnant la partie symétrique d'un tenseur.

Échelle des constituants élémentaires $[\mu]$. Reprenant la structure sous-fibrillaire décrite dans [12, 19], le minéral dans la fibrille est représenté par des fibres courtes et rigides (les feuillettes d'hydroxyapatite), entourées par une matrice plus déformable tenant compte à la fois du collagène et de la nano-porosité. En faisant les hypothèses que le comportement de la matrice est élastique linéaire et que son adhérence avec les fibres est parfaite, la matrice peut être représentée par des ressorts et le modèle qui s'en suit est de type treillis. La disposition et la forme géométrique du minéral n'étant pas connues exactement, nous allons considérer par la suite une géométrie simplifiée où les fibres de minéral sont disposées en quinconce. Cela nous permet de déterminer un module périodique en forme de losange dont la moyenne volumique de l'énergie de déformation s'écrit :

$$\phi_{[\mu]} = \frac{1}{2V_{[\mu]}} \sum_{ab} (\mathbf{t}_{[\mu]}^{ab} \cdot \mathbf{u}_{[\mu]}^{ab}), \quad (2)$$

où $V_{[\mu]}$ est le volume du module $[\mu]$, \mathbf{t}^{ab} est la force  chang e entre deux points a et b (appartenant à deux fibres différentes), $\mathbf{u}_{[\mu]}^{ab} := \mathbf{u}_{[\mu]}^b - \mathbf{u}_{[\mu]}^a$ est la différence de déplacement entre ces deux points et la somme est faite sur toutes les paires de fibres du module.

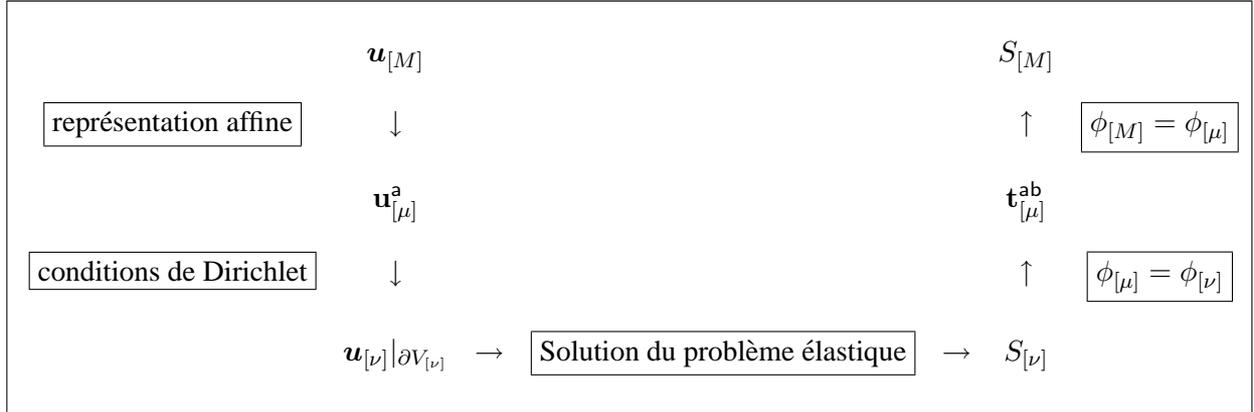
 chelle atomique $[\nu]$. Les modèles appropriés à cette échelle sont ceux de la physique des matériaux. Une estimation précise de l'énergie à l'échelle nanométrique ne peut être obtenue que par des méthodes de dynamique moléculaire ou de mécanique statistique. Toutefois, les résultats de ces types disponibles aujourd'hui ne sont pas suffisants et nous avons donc décidé d'utiliser un modèle aux éléments finis (FEM) pour les obtenir, sachant qu'au moment où de meilleurs résultats seront disponibles, on pourra facilement les intégrer dans notre modèle. La moyenne volumique de l'énergie de déformation s'écrit alors :

$$\phi_{[\nu]} = \frac{1}{V_{[\nu]}} \Phi_{\text{FEM}} = \frac{1}{2V_{[\nu]}} \sum_e \int_{V_{[\nu]}^e} (S_{[\nu]}^e \cdot \mathbf{u}_{[\nu]}^e), \quad (3)$$

où $V_{[\nu]}$ est le volume du module $[\nu]$ et Φ_{FEM} est l'énergie totale de déformation du module $[\nu]$ calculée par la méthode des éléments finis en sommant sur tous les éléments du maillage les contributions locales, données par l'intégrale (sur le volume $V_{[\nu]}^e$ de l'élément e) du produit scalaire du champ local des contraintes $S_{[\nu]}^e$ pour le correspondant champ local de déplacement $\mathbf{u}_{[\nu]}^e$.

3.2 Localisation et homogénéisation

Les déplacements aux trois échelles sont liés par l'assignation d'une loi de localisation. En supposant le champ de déplacement $\mathbf{u}_{[M]}$ affine à l'échelle de la fibrille $[M]$ on peut obtenir les vecteurs déplacements des fibres $\mathbf{u}_{[\mu]}^a$ à l'échelle des constituants $[\mu]$. Ensuite, ceux-ci sont utilisés pour calculer le champ de déplacement $\mathbf{u}_{[\nu]}|_{\partial V_{[\nu]}}$ défini sur la frontière $\partial V_{[\nu]}$ du module $[\nu]$. À cette échelle, la solution par la méthode des éléments finis du problème élastique avec des conditions de Dirichlet données par $\mathbf{u}_{[\nu]}|_{\partial V_{[\nu]}}$ conduit à l'évaluation des champs de contraintes $S_{[\nu]}$. À partir de ceux-ci et en imposant l'égalité de l'énergie spécifique aux trois échelles, nous sommes alors en mesure d'identifier les forces $\mathbf{t}_{[\mu]}^{ab}$ échangées par les ressorts à l'échelle $[\mu]$ et, à partir de celles-là, le champ des contraintes $S_{[M]}$ à l'échelle $[M]$. Cette procédure est schématisée dans le diagramme suivant :



La raideur axiale E_f de la fibrille est calculée en appliquant une déformation uniaxiale à la fibrille : $\text{grad } \mathbf{u}_{[M]} = E_{11} \mathbf{e}_1 \otimes \mathbf{e}_1$, où E_{11} est la déformation dans la direction de l'axe de la fibrille donnée par \mathbf{e}_1 , évaluant le champ des contraintes qui s'en suit : $S_{[M]} = S_{11} \mathbf{e}_1 \otimes \mathbf{e}_1 + S_{22} (\mathbf{e}_2 \otimes \mathbf{e}_2 + \mathbf{e}_3 \otimes \mathbf{e}_3)$, et enfin, en calculant le rapport $E_f := S_{11}/E_{11}$.

4 Résultats numériques

La valeur de la raideur axiale de la fibrille dépend de la proportion des constituants (collagène, minéral, nanoporosité), de leurs propriétés élastiques et de la morphologie des fibres. Dans notre procédure, ces informations sont précisées à l'échelle $[\nu]$ dans le modèle aux éléments finis. Le minéral et le collagène ont été décrits comme des matériaux à comportement élastique linéaire isotrope, dont les propriétés élastiques sont reportées dans la Tab. 1. La nano-porosité est supposée vide et les propriétés élastiques de la matrice (collagène et nano-pores vides) ont été évaluées par la loi des mélanges [10]. Un schéma illustratif de la géométrie utilisée est montré en bas à droite de la Fig. 1. Dans nos calculs, la taille de ce domaine est $L \times H = 134 \text{ nm} \times 7.5 \text{ nm}$.

E_m	120	GPa	[*]	Module axial du minéral
G_m	47	GPa		Module de cisaillement du minéral
ν_m	0.27		[*]	Coefficient de Poisson du minéral
E_c	2.7	GPa		Module axial du collagène
G_c	1	GPa	[*]	Module de cisaillement du collagène
ν_c	0.35		[*]	Coefficient de Poisson du collagène

TAB. 1 – Propriétés élastiques du minéral et du collagène. [*] : données adaptées de [20].

Par la suite, nous avons étudié la dépendance de la raideur axiale de la fibrille E_f vis-à-vis de la forme des fibres de minéral et des fractions volumiques du collagène f_c et du minéral f_m en généralisant les premiers résultats montrés dans [10]. Le paramètre principal reste la teneur minérale f_m du fait qu'une augmentation de f_m décrit le processus de minéralisation de la fibrille, un aspect fondamental du modelage et remodelage osseux. Dans la Fig. 2 nous montrons la variation du rapport E_f/E_m (raideur axiale de la fibrille rapportée au module de Young du minéral) en fonction de f_m pour différentes morphologies des fibres et teneurs en collagène.

La fraction volumique du collagène f_c n'étant pas connue exactement, nous avons considéré trois valeurs représentatives : $f_c \in \{0.24, 0.32, 0.40\}$. La quantité $f_p := 1 - f_c - f_m$ représente alors la fraction volumique des nano-pores. On peut observer que, pour une morphologie donnée, les résultats ne diffèrent pas de façon significative dans toute la gamme de teneurs minérales considérée. Prenant pour référence le cas $f_c = 0.32$, on peut voir que pour une variation de f_c de $\pm 25\%$, les écarts observés dans les résultats ne varient que de moins

de 10%. Cela nous permet de conclure que la teneur en collagène ne semble pas être un paramètre important quant à la détermination des propriétés élastiques de la fibrille, ce qui permettrait de s'affranchir de la nécessité de mesures précises à son égard.

La morphologie des fibres de minéral n'est pas connue non plus avec précision. Nous avons considéré deux cas qui décrivent vraisemblablement deux conditions extrêmes : (A) les fibres croissent homothétiquement en maintenant constant le rapport longueur sur épaisseur $l_m/h_m = 80$; (B) les fibres croissent uniquement dans la direction de l'axe de la fibrille maintenant constant leur épaisseur $h_m = 2.5$ nm. Il est possible de voir que, quelle que soit la morphologie des fibres (cas (A) et (B)), on peut distinguer deux types de comportement : une première phase non linéaire, correspondant à de faibles teneurs minérales, et une deuxième phase presque linéaire, correspondant à de fortes teneurs minérales. La transition se situe autour de $f_m = 0.25 \sim 0.30$ pour la morphologie (A) et autour de $f_m = 0.35 \sim 0.40$ pour la morphologie (B). Les résultats correspondants aux deux morphologies sont assez différents pour de faibles teneurs minérales (ce qui correspond à une fibrille jeune dans le processus de remodelage) mais les résultats sont presque identiques quand la fibrille arrive à maturité ($f_m > 0.40$). Ce modèle est donc très peu sensible aux détails morphologiques à l'échelle nanométrique, au moins en régime de forte minéralisation. Cela est particulièrement intéressant du fait que ces détails ne sont pas connus avec précision à l'heure actuelle (et probablement pas avant de longues années) ; en outre, le peu d'effet observé dans les résultats vis-à-vis de ces informations rend notre modèle particulièrement fiable en ce qui est de la description du comportement des fibrilles fortement minéralisées. Par contre, pour des fibrilles relativement jeunes, et donc faiblement minéralisées, les écarts observés dans les résultats relatifs aux deux morphologies considérées ne rendent pas suffisamment fiable le modèle. Des informations morphologiques plus détaillées sont nécessaires pour réduire ces écarts.

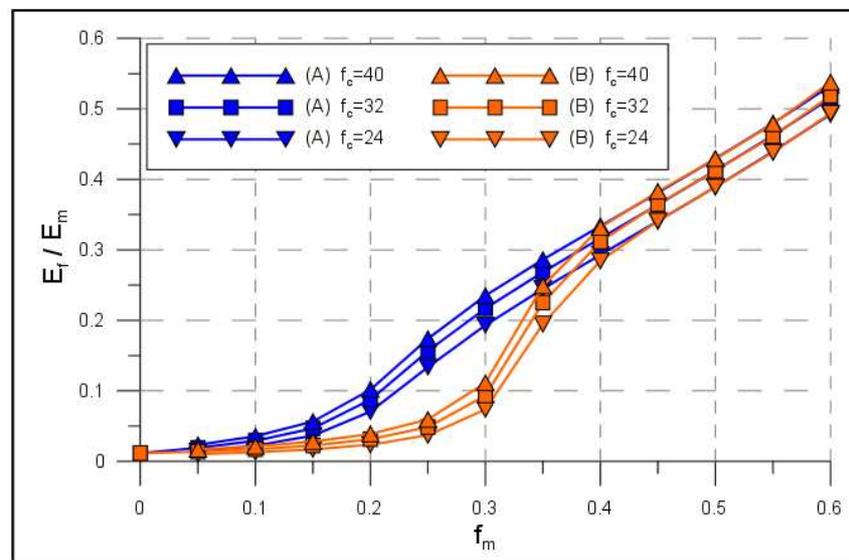


FIG. 2 – Raideur axiale de la fibrille en fonction de la teneur de minéral. E_f : raideur axiale de la fibrille ; E_m : module de Young du minéral ; f_c et f_m : fractions volumiques de collagène et de minéral ; (A) et (B) : types de morphologies des fibres de minéral (voir texte).

5 Conclusions et perspectives

Du fait de sa structure complexe, la caractérisation du tissu osseux est compliquée et un modèle de comportement complètement exhaustif n'est pas encore disponible. Si d'un côté de nombreuses formules empiriques ont été proposées et se révèlent très utiles pour des cas spécifiques, aucune d'entre elles n'est complètement généralisable. De plus, du fait même de leur nature, de telles formules ne sont pas capables d'expliquer rationnellement la grande variété et la dispersion des observations disponibles, ce qui reste indispensable si l'on veut arriver vraiment à comprendre le fonctionnement du "matériau os". Une modélisation multi-échelle semble être une démarche appropriée pour appréhender la complexité du tissu osseux. Un des enjeux majeurs est l'identification des éléments fondamentaux qui régissent le comportement du tissu. Pour cela, on a intérêt à parcourir la hiérarchie des structures du tissu osseux jusqu'à l'échelle moléculaire. Cependant, il faut aussi considérer que, principalement à cette échelle mais aussi aux autres, les informations expérimentales dont on dispose sont souvent limitées et imprécises, surtout lorsqu'il s'agit d'observations *in vivo*.

Ce travail de recherche se veut une contribution dans le cadre de la modélisation de la caractérisation du comportement mécanique du tissu osseux. Le modèle multi-échelle que nous avons proposé est particulièrement intéressant du fait de sa faible dépendance vis-à-vis des hypothèses faites aux différentes échelles, hypothèses qui peuvent être amendées (lorsque des informations plus précises surviendront) sans que la procédure de tran-

sition d'échelles ne soit chamboulée. Nous nous sommes placé à l'échelle de la fibrille de collagène minéralisée en étudiant la réponse élastique vis-à-vis de la morphologie et de la nature de ses constituants. En particulier, nous avons étudié la dépendance de la raideur axiale de la fibrille E_f vis-à-vis de la forme des cristaux de minéral et des teneurs en collagène et minéral. Nos résultats ont montré : (i) une certaine insensibilité de E_f par rapport à la teneur en collagène f_c ; (ii) une dépendance marquée de E_f par rapport à la teneur minérale, respectivement de types non linéaire et linéaire pour de faibles et de fortes teneurs minérales ; (iii) une presque totale insensibilité de E_f par rapport à la forme des cristaux pour de fortes teneurs minérales et, à l'inverse, une forte sensibilité pour de faibles teneurs minérales. Cela confirme que le facteur principal déterminant la raideur de la fibrille est la teneur minérale. Uniquement en régime de faible minéralisation, la forme des inclusions minérales entre aussi en jeu. Dans un tissu osseux mature, cela correspond aux fibrilles jeunes récemment formées dans le processus de remodelage osseux qui ne sont qu'une moindre proportion de la totalité des fibrilles du tissu, et donc, n'interviennent pas de manière importante pour déterminer le comportement d'ensemble. Avant de continuer à remonter les échelles jusqu'à atteindre celle du tissu, ce qui reste à terme l'objectif, il faudra encore approfondir ces résultats en étudiant les effets liés aux caractéristiques mécaniques des constituants, qui ont été jusqu'à maintenant supposées connues précisément et modélisées de façon simpliste comme élastiques linéaires.

Références

- [1] Rho J.-Y., Kuhn-Spearing L., and Zioupos P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Medical Engineering & Physics*, 20, 92–102, 1998.
- [2] Weiner S. and Traub W. Bone structure : from ångstroms to microns. *FASEB Journal*, 6, 879–885, 1992.
- [3] Jäger I. and Fratzl P. Mineralized collagen fibrils : A mechanical model with a staggered arrangement of mineral particles. *Biophys. J.*, 79, 1737–1746, 2000.
- [4] Hulmes D. Building collagen molecules, fibrils, and suprafibrillar structures. *J. Struct. Biol.*, 137, 2–10, 2002.
- [5] Porter D. Pragmatic multiscale modelling of bone as a natural hybrid nanocomposite. *Materials Science and Engineering*, A365, 38–45, 2004.
- [6] Kotha S. and Guzelsu N. Tensile behavior of cortical bone : Dependence of organic matrix material properties on bone mineral content. *J. Biomech.*, 40, 36–45, 2007.
- [7] Fritsch A. and Hellmich C. 'Universal' microstructural patterns in cortical and trabecular, extracellular and extravascular bone materials : micromechanics-based prediction of anisotropic elasticity. *J. Theor. Biol.*, 244, 597–620, 2007.
- [8] Yoon Y. J. and Cowin S. C. The estimated elastic constants for a single bone osteonal lamella. *Biomechan. Model. Mechanobiol.*, 7(1), 1–11, 2008.
- [9] Aoubiza B., Crolet J., and Meunier A. On the mechanical characterization of compact bone structure using the homogenization theory. *J. Biomech.*, 29(12), 1539–1547, 1996.
- [10] Sansalone V., Lemaire T., and Naïli S. Variational homogenization for modeling fibrillar structures in bone. *Mech. Res. Comm.*, 36(2), 265–273, 2009.
- [11] Hodge A. and Petruska J. Recent studies with the electron microscope on ordered aggregates of the tropocollagen molecule. In Ramachandran G., editor, *Aspects of protein structure*, pages 289–300, New York, 1963. Academic Press.
- [12] Landis W. The strength of a calcified tissue depends in part on the molecular structure and organization of its constituent mineral crystals in their organic matrix. *Bone*, 16(5), 533–544, 1995.
- [13] Wess T. J., Hammersley A. P., Wess L., and Miller A. Molecular packing of type I collagen in tendon. *J. Mol. Biol.*, 275, 255–267, 1998.
- [14] Vesentini S., Fitié C., Montevecchi F., and Redaelli A. Molecular assessment of the elastic properties of collagen-like homotrimer sequences. *Biomechan. Model. Mechanobiol.*, 3, 224–234, 2005.
- [15] Katz J. L. and Ukraincik K. On the anisotropic elastic properties of hydroxyapatite. *J. Biomech.*, 4.
- [16] Pelletier H., Mille P., Nelea V., Mihalescu I., and Muller D. Amélioration des propriétés mécaniques de couches d'hydroxyapatite par mixage ionique à haute énergie. *Matériaux & Techniques*, 94, 77–95, 2006.
- [17] Sansalone V., Trovalusci P., and Cleri F. Multiscale modelling of materials by a multifield approach : Microscopic stress and strain distribution in fiber-matrix composites. *Acta Materialia*, 54(13), 3485–3492, 2006.
- [18] Sansalone V. and Trovalusci P. A numerical investigation of structure–property relations in fibre composite materials. *International Journal for Multiscale Computational Engineering*, 5(2), 141–152, 2007.
- [19] Currey J. Biocomposites : micromechanics of biological hard tissues. *Curr. Opin. Solid State. Mater. Sci.*, 1(3), 440–445, 1996.
- [20] Kotha S. and Guzelsu N. The effects of interphase and bonding on the elastic modulus of bone : changes with age-related osteoporosis. *Med. Eng. Phys.*, 22, 575–585, 2000.